

# PRINCIPALES maladies NEURO- MUSCULAIRES

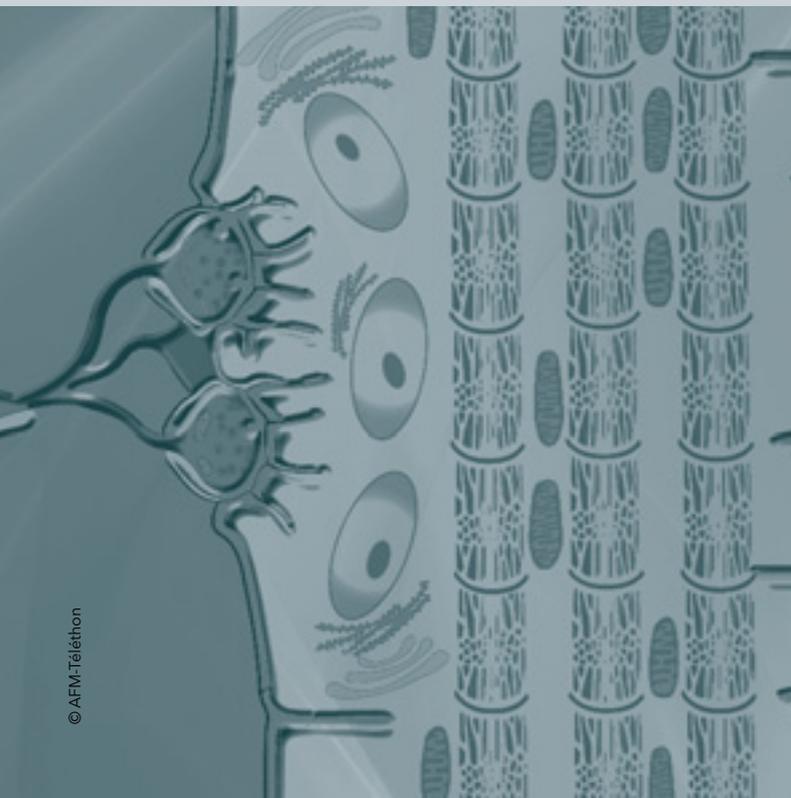
Après un bref rappel de la structure de l'unité motrice et des différents modes de transmission génétique, ce document présente une description succincte des principales maladies neuromusculaires et de leur prise en charge.

Pour chaque groupe de maladies, la zone de l'unité motrice et dans certains cas les protéines concernées sont indiquées dans une vignette.

La codification Orphanet (codes ORPHA) et la codification de la base OMIM® *Online Mendelian Inheritance In Man*® (codes OMIM) des maladies sont indiquées quand elles existent.

Les chiffres de prévalence correspondent aux moyennes des estimations la plus haute et la plus basse. Ils concernent l'Europe et sont extraits des Cahiers d'Orphanet (Juillet 2017).

Les groupes de maladies neuromusculaires sont présentés par ordre alphabétique. L'index, en fin de document, présente une liste alphabétique de noms de maladies qui renvoient au groupe de maladies neuromusculaires correspondant. Les protéines et les gènes sont également répertoriés dans des index séparés.



## SOMMAIRE

<b>Les maladies neuromusculaires</b> .....	6
- Unité motrice.....	6
- Protéines impliquées dans les maladies neuromusculaires.....	6
<b>Modes de transmission</b> .....	9
- Transmission mendélienne.....	9
- Transmission maternelle .....	10
<b>Amyotrophies spinales proximales (ou SMA pour Spinal Muscular Atrophy)</b> .....	11
- Amyotrophie spinale infantile type I (maladie de Werdnig-Hoffman).....	11
- Amyotrophie spinale infantile type II.....	11
- Amyotrophie spinale infantile type III (maladie de Kugelberg-Welander).....	11
- Amyotrophie spinale de l'adulte type IV.....	12
<b>Canalopathies musculaires - Paralysies périodiques</b> .....	12
- Adynamie épisodique de Gamstorp (paralysie périodique hyperkaliémique), paralysie périodique hypokaliémique de type II et maladie de Westphal (paralysie périodique hypokaliémique) et syndrome d'Andersen-Tawil.....	12
<b>Canalopathies musculaires - Syndromes myotoniques non dystrophiques</b> .....	13
- Myotonie congénitale de Becker .....	13
- Myotonie congénitale de Thomsen .....	14
- Myotonie chondrodystrophique ou syndrome de Schwartz-Jampel .....	14
- Paramyotonie de Von Eulenburg.....	14
<b>Dystrophies musculaires congénitales (DMC) sans signe d'atteinte du système nerveux central</b> .....	15
- DMC « mérosine négative » de type IA (MDC1A).....	16
- Dystroglycanopathies secondaires .....	16
Dystrophie musculaire congénitale de type 1B (MDC1B).....	16
Dystrophie musculaire congénitale de type 1C (MDC1C).....	16
- Syndrome d'Ullrich (UCMD).....	16
- DMC avec colonne raide de type 1 (RSMD1) ou sélénopathie .....	17
- DMC par mutation du gène <i>LMNA</i> (L-CMD) ou laminopathie .....	17
- Dystrophie musculaire congénitale avec déficit en intégrine alpha-7 .....	17
<b>Dystrophies musculaires congénitales (DMC) avec atteinte du système nerveux central (ou alpha-dystroglycanopathies)</b> .....	18
- Dystrophie musculaire de Fukuyama.....	18
- Syndrome muscle-œil-cerveau ou MEB (Muscle-Eye-Brain).....	19
- Syndrome de Walker-Warburg .....	19
- DMC avec mutation du gène <i>LARGE</i> .....	19
<b>Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss (DMED)</b> .....	20

<b>Dystrophies musculaires des ceintures (LGMD pour <i>Limb Girdle Muscular Dystrophy</i>) autosomiques récessives LGMD2</b> .....	20
- Calpaïnopathie (LGMD2A) .....	22
- Dysferlinopathie (LGMD2B) .....	22
- Sarcoglycanopathies ( $\gamma$ -sarcoglycanopathie ou LGMD2C, $\alpha$ -sarcoglycanopathie ou LGMD2D, $\beta$ -sarcoglycanopathie ou LGMD2E, $\delta$ -sarcoglycanopathie ou LGMD2F) .....	22
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2G .....	22
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2H .....	23
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD 2I .....	23
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2J .....	23
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2K .....	23
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2L .....	23
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2M .....	24
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2N .....	24
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2O .....	24
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2P .....	24
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2Q .....	24
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2R .....	24
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2S .....	24
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2T .....	24
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2U .....	25
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2V .....	25
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2W .....	25
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2X .....	25
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2Y .....	25
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2Z .....	25
<b>Dystrophies musculaires des ceintures (LGMD pour <i>Limb Girdle Muscular Dystrophy</i>) autosomiques dominantes LGMD1</b> .....	26
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1A (myotilinopathie) .....	26
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1 B .....	26
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1C .....	26
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1D .....	26
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1E .....	26
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1F .....	27
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1G .....	27
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1H .....	27
<b>Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD1 et FSHD2)</b> .....	27
<b>Dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP)</b> .....	28
<b>Dystrophies myotoniques</b> .....	29
- Dystrophie myotonique de Steinert ou dystrophie myotonique de type 1 .....	29
- Dystrophie myotonique de type 2 (dite aussi PROMM) .....	30
<b>Dystrophinopathies</b> .....	31
- Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) .....	31
- Dystrophie musculaire de Becker (DMB) .....	32
- Formes mineures de dystrophinopathies .....	32
<b>Fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP)</b> .....	32

<b>Glycogénoses musculaires</b> .....	33
- Maladie de Pompe ou glyco-génose de type II .....	33
- Maladie de Cori (ou maladie de Forbes) ou glyco-génose de type III .....	34
- Maladie d'Andersen (ou amylopectinose) ou glyco-génose de type IV .....	34
- Maladie de McArdle ou glyco-génose de type V .....	35
- Maladie de Tarui ou glyco-génose de type VII .....	35
<b>Lipidoses musculaires</b> .....	36
- Déficit en carnitine .....	36
- Déficit en carnitine-palmitoyl transtérase de type II (CPT II) .....	36
- Déficit en acyl CoA déshydrogénase .....	37
- Déficit en VLCAD ( <i>Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase</i> ) .....	37
<b>Maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT)</b> .....	37
- Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 1 (CMT1) .....	38
- Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 4 (CMT4) .....	38
- Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 2 (CMT2) .....	38
- Maladies de Charcot-Marie-Tooth liées à l'X (CMTX) .....	40
- Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type intermédiaire (DI-CMT) .....	40
<b>Maladies inflammatoires du muscle</b> .....	41
- Dermatomyosite .....	41
- Polymyosite .....	41
- Myosite à inclusions .....	41
- Myopathies nécrosantes auto-immunes .....	41
<b>Myasthénie auto-immune</b> .....	42
<b>Myopathies congénitales</b> .....	43
- Myopathie congénitale avec bâtonnets ou <i>nemaline myopathy</i> .....	44
- Myopathie congénitale avec cores centraux .....	45
- Myopathie congénitale myotubulaire .....	45
- Myopathie congénitale centronucléaire .....	45
- Myopathie congénitale avec multiminicores .....	46
- Myopathie congénitale avec surcharge en myosine ou myopathie à corps hyalins .....	46
- Myopathie congénitale avec atrophie musculaire et hypertrophie généralisée .....	46
<b>Myopathies distales</b> .....	47
- Myopathie de Miyoshi .....	47
- Déficit en dysferline .....	48
- Déficit en anoctamine 5 .....	48
- Dystrophie musculaire tibiale de type Udd ou titinopathie .....	48
- Myopathie distale de type Nonaka .....	48
- Myopathie distale de type Welander .....	48
- Myopathie distale de type Laing .....	49
- Myopathie distale à début tardif de type Markesbery-Griggs .....	49
- Myopathie distale avec déficit en filamine C .....	49
- Myopathie distale avec faiblesse des cordes vocales et du pharynx .....	49
- Myopathie distale à début précoce .....	49
- Myopathie distale avec déficit en dynamine 2 .....	49
- Myopathie distale avec déficit en VCP .....	49
- Myopathie distale avec déficit en nébuline .....	50
- Myopathie distale avec déficit en cavéoline-3 .....	50
- Myopathie distale avec déficit en myotiline .....	50



<b>Myopathies mitochondriales</b> .....	50
- Syndrome de MELAS .....	51
- Syndrome de MERRF .....	51
- Syndrome de Kearns-Sayre .....	51
<b>Myopathies myofibrillaires</b> .....	52
- Desminopathie .....	52
- Zaspopathie .....	53
- Apha-B cristallinopathie .....	53
- Autres formes .....	53
<b>Syndromes myasthéniques congénitaux (SMC)</b> .....	54
- Syndromes myasthéniques congénitaux pré-synaptiques .....	54
- Syndromes myasthéniques congénitaux synaptiques .....	54
- Syndromes myasthéniques congénitaux post-synaptiques .....	54
<b>FILNEMUS</b> .....	56
<b>Index des maladies</b> .....	57
<b>Index des gènes</b> .....	58
<b>Index des protéines</b> .....	59

## Les **MALADIES NEUROMUSCULAIRES** sont dues à des atteintes de l'unité motrice

Le terme de maladie neuromusculaire désigne des atteintes de l'unité motrice, primitives ou secondaires, isolées ou associées. Nous ne considérons ici que les maladies neuromusculaires primitives de l'unité motrice. Ainsi sont exclues les atteintes secondaires musculaires (toxiques, endocriniennes, médicamenteuses...). Sont également exclues des maladies neuromusculaires les tableaux où les atteintes du système nerveux central sont au premier plan et sont symptomatiques. Mais les frontières sont souvent floues. La plupart des maladies primitives de l'unité motrice sont d'origine génétique. Certaines sont d'origine auto-immune.

### Dystrophie musculaire *versus* myopathie

- **Dystrophies musculaires** : ensemble d'affections d'origine génétique, liées à une dégénérescence primitive du tissu musculaire. 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, avec mise en place des mécanismes de régénération musculaire visant à restaurer l'intégrité anatomique et physiologique du tissu atteint.
- **Myopathie** : nom générique désignant toutes les affections du tissu musculaire, qu'elles soient primitives ou secondaires.

Si l'approche clinique reste essentielle, le diagnostic de certitude de la plupart des maladies neuromusculaires s'appuie sur des techniques de biologie moléculaire de plus en plus sophistiquées : analyse de la protéine dont le défaut ou l'absence est responsable de la maladie, ou identification de l'anomalie génétique en cause au niveau de l'ADN ou de l'ARN. Le conseil génétique permet d'évaluer le risque de récurrence d'une maladie génétique dans une famille et peut déboucher sur un diagnostic prénatal.

Si la recherche du traitement des causes de ces atteintes de l'unité motrice n'a pas encore abouti, le traitement des désordres qui en résultent (rétractions musculaires, déformations orthopédiques, insuffisance respiratoire, parfois cardiaque, troubles de déglutition et difficultés digestives, douleurs, désordres immunitaires...) a modifié l'espérance et la qualité de vie des personnes atteintes de ces maladies : une prise en charge précoce, régulière et personnalisée limite les conséquences vitales et fonctionnelles des maladies neuromusculaires ; l'utilisation d'aides techniques compensant l'atteinte des fonctions motrices, vise à préserver la communication et l'autonomie.

### Unité motrice

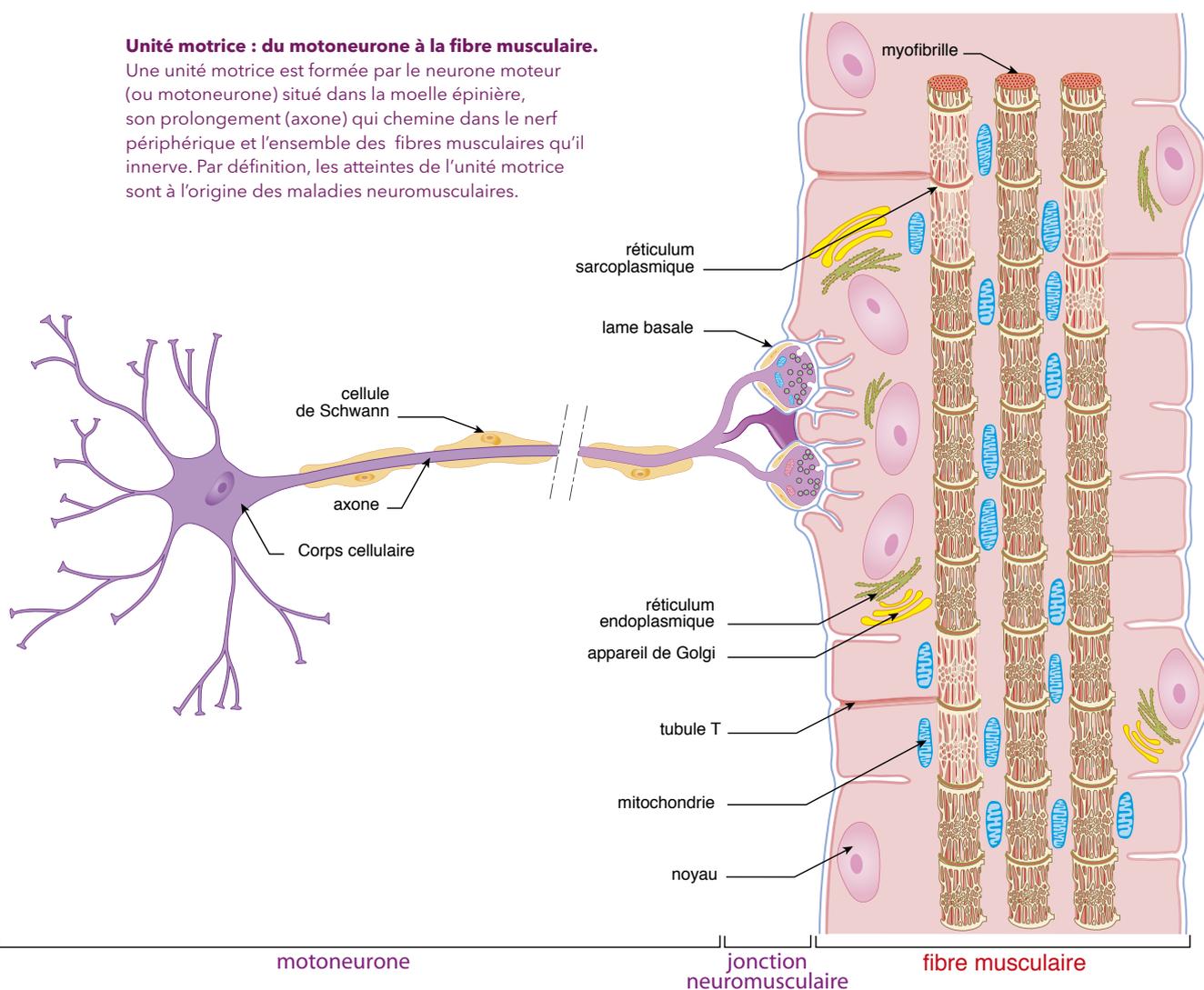
Le motoneurone et les fibres musculaires qu'il innerve constituent une unité motrice. Le nombre de fibres musculaires dans une unité motrice varie selon l'importance du muscle : 3 à 6 fibres musculaires par unité motrice pour les muscles oculomoteurs, plusieurs milliers pour les muscles des membres. Au niveau du biceps brachial, un motoneurone innerve et active de façon synchrone une centaine de fibres musculaires environ. L'unité motrice est l'unité élémentaire de contraction d'un muscle. Lors d'un mouvement, la force développée par le muscle est liée au nombre d'unités motrices qui se contractent. Plus le nombre d'unités motrices se contractant simultanément est grand, plus la force développée est importante.

### Protéines impliquées dans les maladies neuromusculaires

Chaque fibre musculaire (ou cellule musculaire) est constituée de nombreuses myofibrilles disposées parallèlement à son grand axe et s'étendent sur toute sa longueur.

### Unité motrice : du motoneurone à la fibre musculaire.

Une unité motrice est formée par le neurone moteur (ou motoneurone) situé dans la moelle épinière, son prolongement (axone) qui chemine dans le nerf périphérique et l'ensemble des fibres musculaires qu'il innerve. Par définition, les atteintes de l'unité motrice sont à l'origine des maladies neuromusculaires.



© AFM-Téléthon

Différents complexes protéiques relient les myofibrilles au sarcolemme (membrane plasmique de la cellule musculaire) et à la matrice extracellulaire.

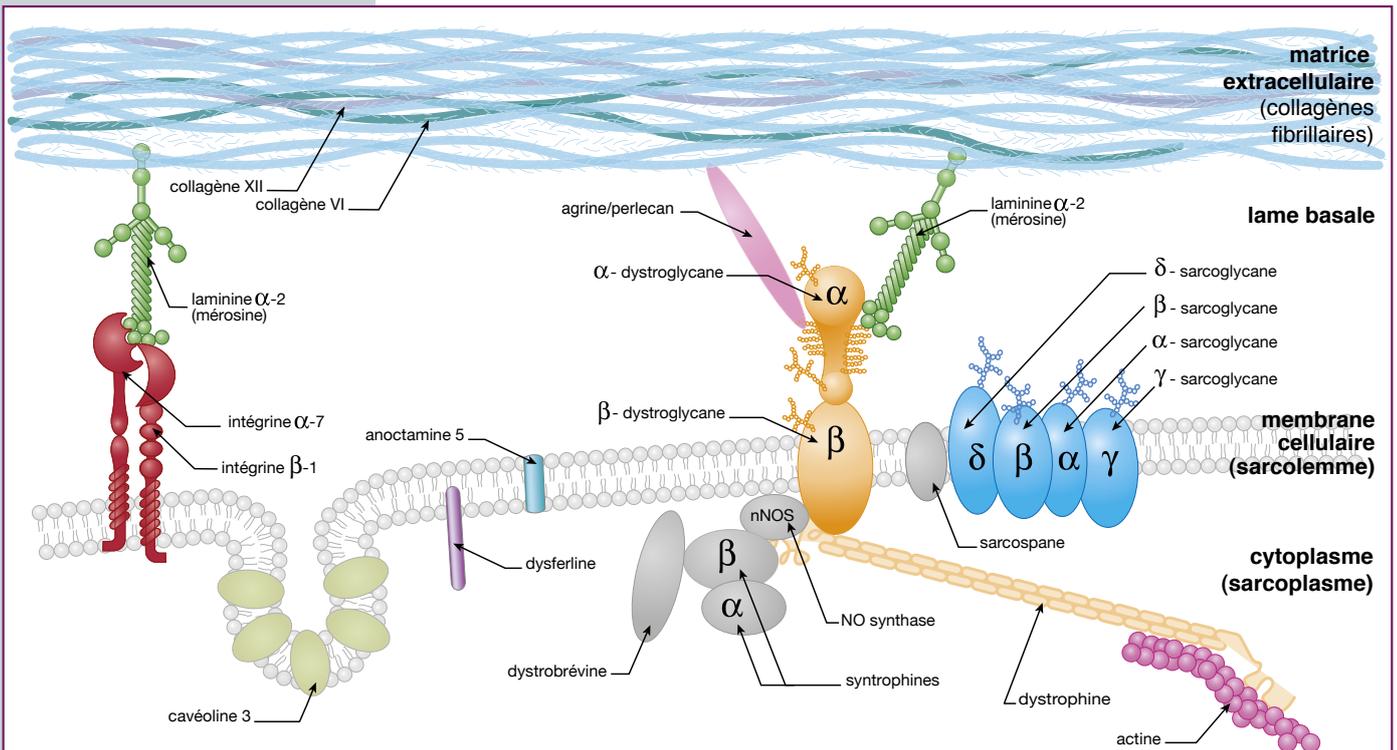
Dans le sarcolemme, sont localisées la dystrophine, les  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ - et  $\gamma$ -sarcoglycanes, la dysferline et la cavéoline-3. La dystrophine est associée à des protéines (dystroglycanes, dystrobrevine, syntrophines) qui forment un complexe reliant, à travers le sarcolemme, l'extérieur (matrice extracellulaire) et l'intérieur (cytosquelette) de la fibre musculaire.

Dans la matrice extra-cellulaire, se trouvent la laminine  $\alpha 2$  et le collagène VI. Dans la myofibrille, se trouvent l'actine, la tropomyosine, la troponine (myofilament fin) et la myosine (myofilament épais).

Des protéines interviennent dans la stabilité du sarcomère : la téléthonine, la myotiline, la desmine, la titine et la nébuline. La cohésion des myofibrilles entre elles est maintenue par les filaments de desmine, qui assurent aussi le rôle de lien entre les myofibrilles d'une part au sarcolemme, et d'autre part à la membrane nucléaire externe.

La fukutine, ainsi que d'autres protéines (FKRP, POMGNT1, POMT1, POMT2, LARGE) sont localisées au niveau de l'appareil de Golgi. La sélénoprotéine est localisée dans le réticulum endoplasmique.

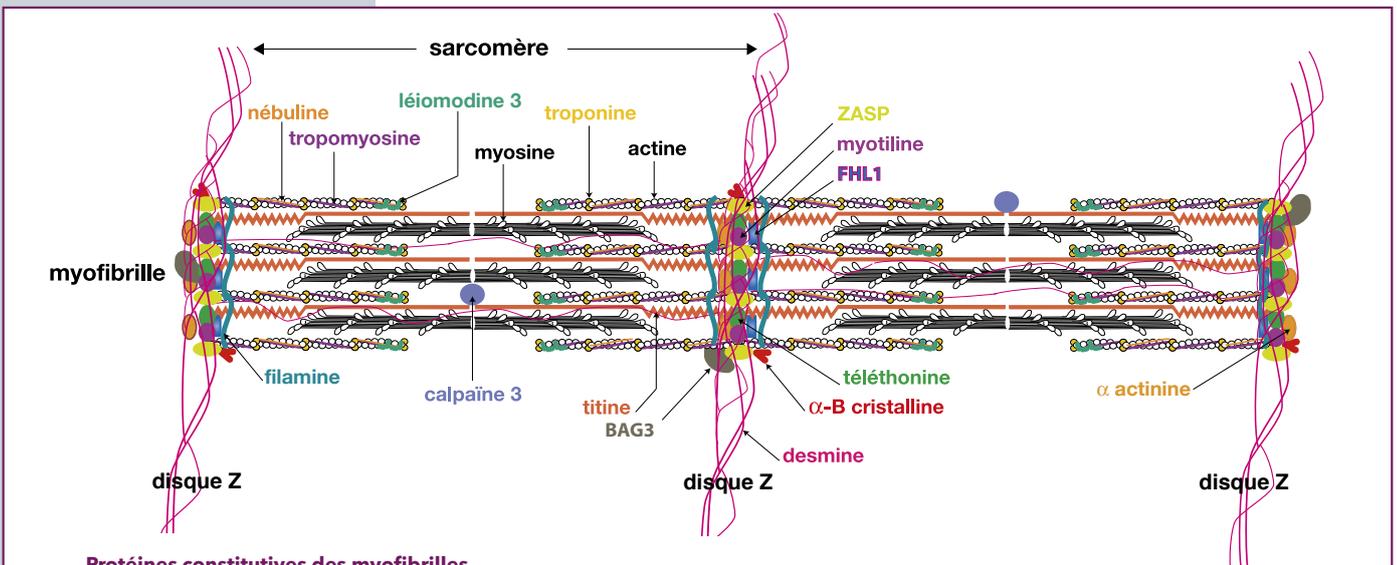
Dans la membrane nucléaire se trouvent l'émerine et les lamines A/C. Les lamines, ainsi que l'émerine permettent des interactions entre la chromatine et l'enveloppe nucléaire.



**Protéines impliquées dans les maladies neuromusculaires.**

Le sarcolemme contient un ensemble de protéines spécifiques - en particulier le complexe de la dystrophine et des protéines associées (membranaires et transmembranaires) - qui interviennent dans le fonctionnement de la fibre musculaire.

© AFM-Téléthon



**Protéines constitutives des myofibrilles.**

Chaque myofibrille est une succession d'unités contractiles, les sarcomères, dont l'agencement ordonné dessine une striation régulière tout le long de la myofibrille. Chaque sarcomère est formé de myofilaments fins (actine, tropomyosine, troponine) entourant des myofilaments épais (myosine).

© AFM-Téléthon

## Modes DE TRANSMISSION

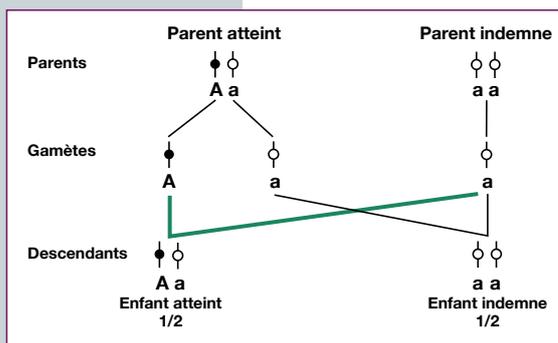
Selon le mode de transmission de la maladie, la descendance n'est pas exposée au même risque.

### Transmission mendélienne

Certaines maladies neuromusculaires d'origine génétique sont dues à la présence d'anomalies au niveau d'un seul gène : elles sont monogéniques.

Le gène responsable de la maladie est porté par l'une des 23 paires de chromosomes situés dans le noyau des cellules.

Les chromosomes d'une même paire sont identiques (même taille, même forme...), l'un provient du père, l'autre de la mère. Seuls les chromosomes de la 23<sup>e</sup> paire sont différents selon que l'on est un homme ou une femme : les femmes portent deux chromosomes X, elles sont XX ; les hommes portent un chromosome X et un chromosome Y, ils sont XY. Ce sont les "chromosomes sexuels". Les 22 autres paires de chromosomes, semblables chez l'homme et chez la femme sont appelés les "autosomes". Les maladies neuromusculaires monogéniques se transmettent, généralement, selon les lois de l'hérédité mendélienne. Lorsque l'anomalie génétique est située sur l'une des 22 paires d'autosomes, la transmission est autosomique. Lorsque l'anomalie génétique est située sur le chromosome X, la maladie est dite liée à l'X. Elle est le plus souvent récessive et s'exprime essentiellement chez l'homme du fait de la présence d'un seul chromosome X.

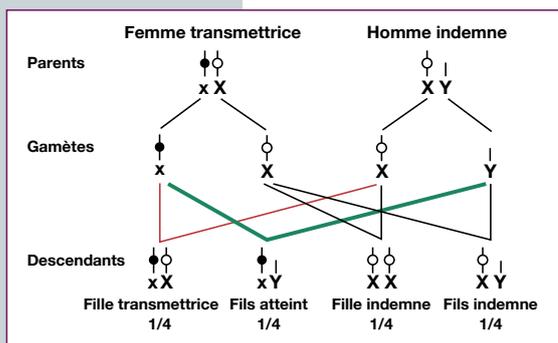


#### Transmission autosomique dominante.

La personne malade a reçu un chromosome porteur de l'anomalie génétique. Ce chromosome a été transmis par le parent malade (père ou mère). L'atteinte d'un seul des deux parents par la maladie suffit à transmettre cette maladie à l'enfant avec un risque de 1/2 (50 %) à chaque grossesse. Si l'enfant n'hérite pas de la maladie, la transmission est interrompue dans cette branche de la famille.

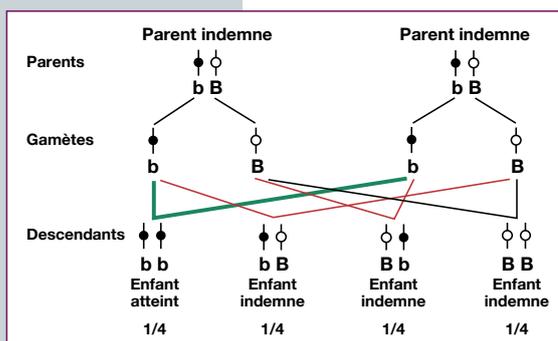
● Chromosome portant le gène responsable de la maladie

○ Chromosome portant le gène sain



#### Transmission récessive liée à l'X.

La maladie ne se manifeste que si l'anomalie génétique est portée par les deux chromosomes X chez la femme ou par l'unique chromosome X chez l'homme. Une femme porteuse d'une anomalie génétique sur un chromosome X n'est pas malade mais la maladie peut se transmettre par elle. Chacun de ses garçons a un risque sur 2 d'être malade et chacune de ses filles a un risque sur 2 d'être transmettrice.



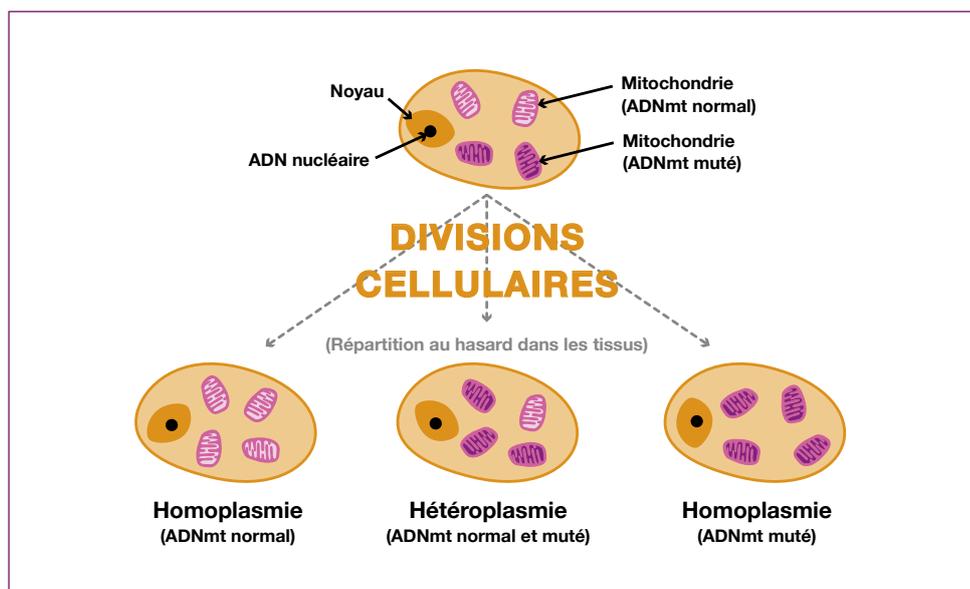
#### Transmission autosomique récessive.

La personne malade a reçu deux chromosomes porteurs de l'anomalie génétique. Un chromosome a été transmis par le père et l'autre par la mère. Pour les parents, le risque de transmettre une maladie autosomique récessive est de 1/4 (25 %) à chaque grossesse. Les enfants qui n'ont reçu qu'un chromosome porteur de l'anomalie génétique, de leur père ou de leur mère, ne sont pas malades.

### Transmission maternelle

Les mitochondries possédant leur propre ADN, le gène muté peut se trouver sur l'ADN mitochondrial. La transmission est alors maternelle.

Les maladies mitochondriales ne se transmettent pas toutes selon les lois de l'hérédité mendélienne : celles-ci ne s'appliquent qu'aux gènes portés par les chromosomes du noyau cellulaire. Si la majorité des gènes est située dans le noyau de la cellule (ADN nucléaire), quelques-uns sont localisés dans les mitochondries (ADN mitochondrial ou ADNmt). Ils codent des protéines entrant dans la constitution des mitochondries. L'ADN mitochondrial est exclusivement d'origine maternelle, car seules les mères transmettent leur ADN mitochondrial à leur descendance (hérédité dite maternelle).

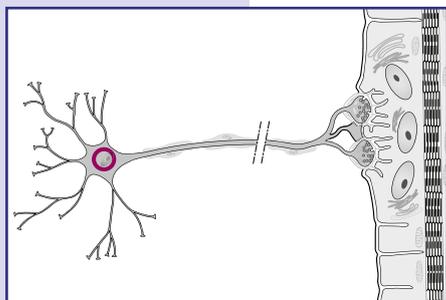


#### Transmission maternelle.

Lorsqu'il existe une altération de l'ADN mitochondrial, elle ne concerne qu'une partie des mitochondries de la cellule (hétéroplasme). Dans chaque cellule coexistent, en proportion variable, des mitochondries dont l'ADNmt est porteur de l'anomalie génétique (ADNmt muté) et des mitochondries dont l'ADNmt est normal. Au fil des divisions cellulaires, la répartition des mitochondries mutées se fait au hasard.

# AMYOTROPHIES SPINALES PROXIMALES (ou SMA pour *Spinal muscular atrophy*)

ORPHA 70 - MIM 253300 / 253550 / 253400 / 271150



Maladies dégénératives du motoneurone à transmission autosomique récessive, dues à un déficit en protéine SMN ou « Survival Motor Neuron », protéine de survie du motoneurone (gène *SMN1* localisé sur le chromosome 5). On estime leur incidence annuelle à environ 1 nouveau cas pour 5 000 naissances et leur prévalence à 3/100 000.

- Dégénérescence des motoneurones de la moelle épinière : l'ordre de contraction n'est plus acheminé jusqu'aux fibres musculaires
- Amyotrophies spinales proximales liées au chromosome 5 touchant préférentiellement les muscles proximaux ; distinctes des amyotrophies spinales dites "distales" liées à d'autres gènes
- Diagnostic essentiellement clinique confirmé par la génétique moléculaire
- Possibilité de conseil génétique pour la fratrie et le conjoint du patient atteint (recherche d'hétérozygotie au niveau moléculaire)
- Diagnostic prénatal possible si les deux parents sont hétérozygotes
- Recherche intense et très productive : études cliniques ; projets visant à améliorer les connaissances sur la SMA, à développer des outils d'évaluation pour les essais cliniques et à évaluer les possibilités d'application de la thérapie génique et/ou pharmacologique dans la SMA
- Plusieurs types d'amyotrophies spinales proximales en fonction de l'âge de début des signes cliniques et de critères fonctionnels
- Plus le début est tardif, moins l'évolution est sévère
- Gravité pour partie déterminée par le nombre de copies d'un gène quasi-identique appelé *SMN2*
- D'autres gènes ou facteurs modificateurs sont sans doute en cause.

## Amyotrophie spinale infantile type I (maladie de Werdnig-Hoffman)

ORPHA 83330 - MIM 253300

- Début entre 0 et 6 mois
- Type I précoce : l'enfant n'a jamais tenu sa tête
- Type I bis : a tenu sa tête
- Hypotonie (enfant mou) globale et sévère
- Faiblesse musculaire des quatre membres
- Fasciculations linguales
- Atteinte des muscles respiratoires, respiration de type abdominale dite paradoxale, risque de déformation thoracique précoce
- Insuffisance respiratoire très sévère
- Évolution sévère malgré la prise en charge spécialisée
- Absence d'acquisition du langage
- La très grande majorité des enfants décède avant l'âge de 2 ans
- Survie prolongée possible moyennant une assistance ventilatoire et/ou assistance nutritionnelle (gastrostomie)
- 1<sup>er</sup> traitement curatif (nusinersen, un oligonucléotide antisens) autorisé aux États-Unis depuis décembre 2016 puis en Europe depuis juin 2017
- Prévalence : 1,25/100 000.

## Amyotrophie spinale infantile type II

ORPHA 83418 - MIM 253550

- Début après l'acquisition de la station assise et avant l'âge de la marche (entre 6 et 18 mois)
- Faiblesse symétrique des muscles proximaux et du tronc
- Atteinte paralytique variable (pour chaque enfant), prédominant aux membres inférieurs, dans de très rares cas acquisition d'une marche précaire et peu fonctionnelle
- Tenue de la tête conservée ainsi qu'une motricité des membres supérieurs
- Atteinte des muscles intercostaux plus ou moins importante
- Une prise en charge

respiratoire et orthopédique précoce conditionne la qualité de vie • Prévalence : 1,42/100 000.

### Amyotrophie spinale infantile type III (maladie de Kugelberg-Welander)

ORPHA 83419 - MIM 253400

- Début après l'âge de la marche et de la course (après 18 mois) et jusqu'à la fin de l'adolescence
- Faiblesse symétrique des muscles de la racine des membres prédominant aux membres inférieurs, responsable d'une démarche dandinante
- Difficulté à se relever du sol et à monter les escaliers
- Tableau pseudomyopathique fréquent
- Chutes fréquentes
- Fatigabilité anormale
- Complications respiratoires et orthopédiques
- Évolution variable, lentement progressive (plusieurs années) ou rapide (quelques mois) avec perte de la marche
- Prévalence : 0,26/100 000.

### Amyotrophie spinale de l'adulte type IV

ORPHA 83420 - MIM 271150

- Début à l'âge adulte
- Les manifestations cliniques surviennent après l'âge de 20 ans
- Faiblesse musculaire lentement progressive prédominant à la racine des membres avec démarche dandinante
- Évolution variable entraînant une gêne croissante à courir puis à marcher
- Perte de la marche inconstante et généralement tardive
- Prévalence : 0,32/100 000.

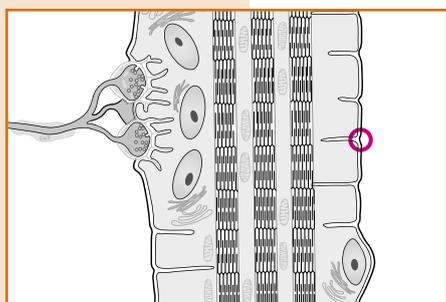
## Prise en charge

- Conseil génétique
- Kinésithérapie adaptée (massages, mobilisations, postures, relaxateurs de pression, désencombrement) et appareillage pour lutter contre les rétractions musculo-tendineuses, les déformations des membres, de la colonne vertébrale et de la cage thoracique
- Assistance ventilatoire
- Chirurgie du rachis
- Aides techniques (fauteuil roulant électrique, informatique...) pour assurer la meilleure autonomie possible
- 1<sup>er</sup> traitement curatif (nusinersen, un oligonucléotide antisens) autorisé aux États-Unis depuis décembre 2016 puis en Europe depuis juin 2017.

## CANALOPATHIES musculaires

### Paralysies périodiques

ORPHA 682 / 681 / 684 / 37553 - MIM 170500 / 170400 / 613345 / 168300 / 170390



Maladies génétiques rares le plus souvent autosomiques dominantes). Liées à des anomalies des canaux ioniques membranaires musculaires modifiant l'excitabilité de la cellule musculaire, se traduisant par des accès de paralysie (pendant lesquels le muscle n'est pas excitable donc ne se contracte pas) ou par un retard de la décontraction musculaire (myotonie). On estime la prévalence des paralysies périodiques hyperkaliémiques à 0,5/100 000 et celle des paralysies périodiques hypokaliémiques à 1/100 000.

### Adynamie épisodique de Gamstorp (paralysie périodique hyperkaliémique), paralysie périodique hypokaliémique de type II, maladie de Westphal (paralysie périodique hypokaliémique) et syndrome d'Andersen-Tawil

- Maladies génétiques à transmission autosomique dominante
- L'adynamie épisodique de Gamstorp et la paralysie périodique hypokaliémique de type II sont dues

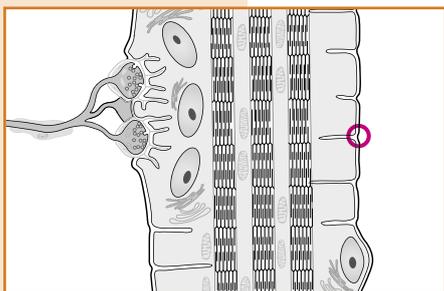
à un déficit en sous-unité • du canal sodium musculaire (**gène SCN4A** localisé sur le chromosome 17) • La maladie de Westphal est due à un déficit en sous-unité  $\alpha$  du récepteur aux dihydropyridines, canal ionique permettant le passage des ions calcium à travers la membrane de la cellule musculaire (**gène CACNL1A3** localisé sur le chromosome 1) • Le syndrome d'Andersen-Tawil est dû à un déficit en sous-unité alpha du canal potassique Kir2.1 (**gène KCNJ2**, localisé sur le chromosome 17) : paralysie périodique avec une variété d'arythmies ventriculaires et des traits physiques caractéristiques (petite taille, scoliose, oreilles bas implantées, hypertélorisme, racine du nez large, micrognathie, clinodactylie, brachydactylie, syndactylie) • Ces maladies concernent moins d'1 personne sur 100 000 • Attaques de paralysies brèves mais fréquentes, cédant le plus souvent spontanément • Accès de paralysie débutant à un âge précoce (première décennie). Ils commencent par les extrémités et se généralisent progressivement ; déclenchés par le repos brusque après un exercice, un repas très salé et/ou riche en sucres, une exposition au froid, une poussée fébrile, un traumatisme physique ou psychique • Souvent associés à un phénomène myotonique • En général, pas de gêne entre les crises • Amélioration avec l'âge : disparition des crises vers 40-50 ans • Parfois, apparition d'une gêne motrice après plusieurs années d'évolution.

### Prise en charge

- Conseil génétique • Traitement de la crise • Habitudes de vie : exercice musculaire modéré sans arrêt brutal, éviter le froid • Régime alimentaire et traitement médicamenteux permettent de prévenir les crises ou de diminuer leur fréquence.

## CANALOPATHIES musculaires

### Syndromes myotoniques non dystrophiques



Maladies génétiques rares autosomiques dominantes ou autosomiques récessives. Liées à des anomalies des canaux ioniques membranaires musculaires modifiant l'excitabilité de la cellule musculaire, se traduisant par la présence d'une lenteur anormale du relâchement musculaire ressentie comme une raideur musculaire (myotonie). Concernent moins d'1 personne sur 100 000. Prévalence des myotonies congénitales de Becker et de Thomsen : 1/100 000.

#### Myotonie congénitale de Becker

ORPHA 614 - MIM 255700

- Autosomique récessive • Due à des mutations récessives du **gène CLCN-1** (localisé sur le chromosome 7), codant le canal chlore musculaire, canal ionique qui permet le passage des ions chlore à travers la membrane de la cellule musculaire • Débute rarement dans la petite enfance, souvent au cours de la première, voire de la deuxième décennie • Raideur musculaire apparaissant surtout après le repos, s'améliorant à l'effort (phénomène d'échauffement) • Faiblesse musculaire plus intense aux membres supérieurs alors que la raideur prédomine aux membres inférieurs • Hypertrophie des muscles des hanches et des membres inférieurs



### Myotonie congénitale de Thomsen

ORPHA 614 - MIM 160800

- Autosomique dominante • Due à des mutations dominantes du **gène CLCN-1** (localisé sur le chromosome 7), codant le canal chlore musculaire, canal ionique qui permet le passage des ions chlore à travers la membrane de la cellule musculaire
- Débute dès la naissance ou dans la première enfance • Raideur musculaire apparaissant surtout au repos, s'améliorant lors de la poursuite de l'exercice (phénomène d'échauffement) • Myotonie fluctue peu pendant la vie • Absence d'aggravation
- Hypertrophie musculaire fréquente.

### Myotonie chondrodystrophique ou syndrome de Schwartz-Jampel

ORPHA 800 - MIM 255800

- Maladie génétique autosomique récessive • Due à des mutations dans le **gène HSPG2** (localisé sur le chromosome 1), codant le perlecan, une protéine de la membrane basale de la fibre musculaire • Très rare, 1 personne sur 10 millions concernée • Plus fréquente dans les pays à forte endogamie • Le processus dystrophique touche les muscles, l'os et les articulations • Aspect caractéristique du visage (faciès sardonique) avec blépharospasme et blépharophimosis • Hypertrophie musculaire avec myotonie parfois douloureuse lors du mouvement volontaire • Troubles de la croissance osseuse de type dysplasie spondylo-épiphysaire • Petite taille • Déformations squelettiques (notamment de la hanche) et difficultés à la marche • Développement intellectuel en règle normal • Maladie peu ou pas évolutive • Nombre de cas publiés dans le monde : 100 à 150 cas.

### Paramyotonie de Von Eulenburg

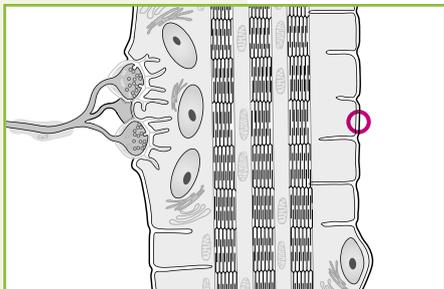
ORPHA 684 - MIM 168300

- Maladie génétique, à transmission autosomique dominante, due à un déficit en sous-unité  $\alpha$  du canal sodium musculaire (**gène SCN4A** localisé sur le chromosome 17) • Moins d'une personne sur 100 000 est concernée • Apparition, dès la petite enfance, d'une myotonie dite "paradoxale", car aggravée par la répétition des contractions musculaires • Sensation de raideur due à une difficulté des muscles à se décontracter après un mouvement (myotonie) persistant à l'exercice, s'aggravant franchement au froid et s'accompagnant d'une faiblesse musculaire • Le plus souvent, régression spontanée et rapide des accès paralytiques (quelques minutes à quelques heures) • Polyurie possible après la crise de myotonie • Atteinte stable permettant une vie socio-professionnelle normale.

### Prise en charge

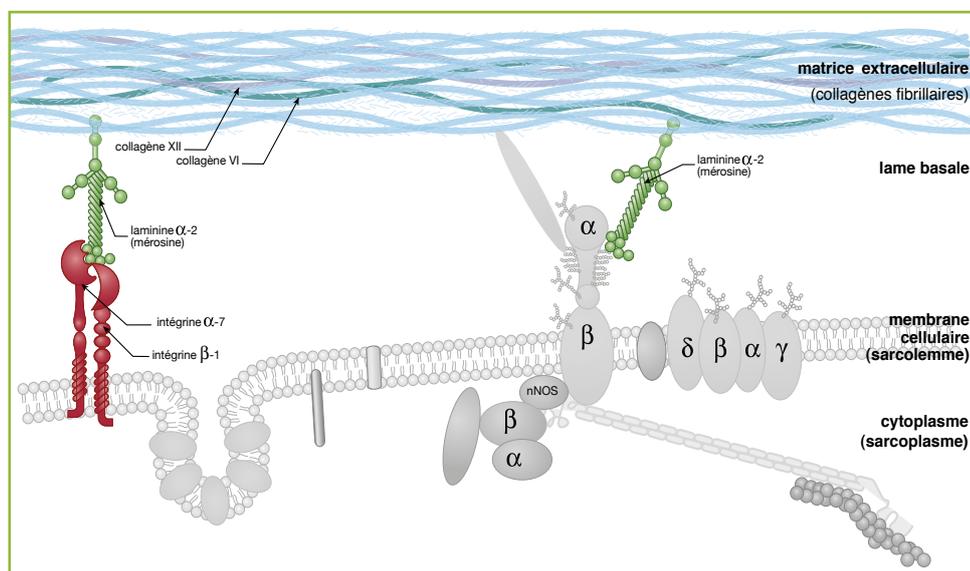
- Éviter l'exposition au froid • Kinésithérapie douce (massages décontractants) • Exercices musculaires adaptés • Mesures hygiéno-diététiques • Certains médicaments améliorent les symptômes
- Précautions anesthésiques pour éviter l'aggravation de la myotonie • Prise en charge orthopédique.

## DYSTROPHIES MUSCULAIRES CONGÉNITALES (DMC) sans signe d'atteinte du système nerveux central



Groupe hétérogène de maladies neuromusculaires du tout petit enfant, à transmission autosomique récessive dans la très grande majorité des cas. Actuellement, plus d'une trentaine de gènes responsables de DMC sont connus. La majorité de ces DMC peut être classée en collagénopathies (gènes *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*), dystroglycanopathies (16 gènes dont *POMT1*, *POMT2*, *POMGNT1*, *ISPD*, *FKRP*, *FKTN* et *LARGE*, parmi les plus souvent en cause) ou mérosinopathies (gène *LAMA2*). Elles débutent à la naissance ou dès les premiers mois de la vie avec une atteinte musculaire prédominante et généralement assez sévère. Elles représentent la deuxième cause d'hypotonie congénitale d'origine musculaire, après les myopathies congénitales. Leur prévalence est estimée à 5/100 000.

- Diagnostic positif de DMC chez un nourrisson basé sur trois critères : hypotonie néonatale de degré variable, augmentation (souvent très franche) des créatines phosphokinases (CPK) et signes dystrophiques à la biopsie musculaire
- Recherche d'anticorps spécifiques dirigés contre trois protéines de la matrice extracellulaire (mérosine,  $\alpha$ -dystroglycane, collagène VI) utile pour un premier *screening* du sous-type de DMC
- Biopsie de peau parfois nécessaire, soit pour étudier la mérosine, soit pour établir une culture de fibroblastes destinés à objectiver les anomalies morphologiques des réseaux de collagène
- Imagerie cérébrale (IRM) systématique (recherche d'anomalies de la substance blanche et/ou anomalies des structures sus- et sous-tentorielles)
- Examen ophtalmologique systématique
- L'imagerie musculaire du corps apporte souvent des éléments d'orientation
- La classification des DMC, longtemps fondée sur les seules données cliniques, a évolué grâce aux progrès en génétique
- Le diagnostic moléculaire permet de distinguer 6 groupes différents de DMC : mutations de protéines de la matrice extracellulaire, mutations de protéines de la lame basale et du sarcolemme, mutations de glycosyltransférases de l' $\alpha$ -dystroglycane, mutations d'une protéine du réticulum endoplasmique, mutations de protéines de l'enveloppe nucléaire, mutations d'une protéine impliquée dans le fonctionnement des mitochondries.



## Dystrophie musculaire congénitale « mérosine négative » de type 1A (MDC1A)

ORPHA 258 - MIM 607855

- Due à un déficit en mérosine, appelée aussi laminine  $\alpha$ -2, (gène **LAMA2** localisé sur le chromosome 6), un des constituants majeurs de la membrane basale des cellules musculaires squelettiques
- De loin, la forme la plus fréquente en Europe, avec souvent une notion de consanguinité parentale
- Hypotonie (enfant mou) précoce avec faiblesse des muscles des membres et du tronc, et rétractions musculaires (pouvant parfois donner lieu à une arthrogyrpose)
- Hypotonie axiale marquée et rétractions articulaires précoces dès les premiers mois de la vie
- Anomalies de signal de la substance blanche sans déficit intellectuel ni malformations cérébrales majeures
- Bon éveil contrastant avec retard du développement moteur
- Marche exceptionnellement acquise et peu fonctionnelle
- Évolution sévère liée à l'importance des déformations de la colonne vertébrale et du thorax ainsi qu'aux complications respiratoires
- Manifestations épileptiques plus fréquentes que dans la population du même âge
- Déficit en mérosine mis en évidence sur biopsie de muscle ou de peau
- Analyse génétique gène **LAMA2** rendue plus facile par les nouvelles techniques de séquençage à haut-débit
- Diagnostic prénatal envisageable par analyse moléculaire directe ou indirecte, avec ou sans étude préalable de la mérosine sur trophoblastes
- Prévalence : 0,3/100 000.

## Dystroglycanopathies secondaires

### - Dystrophie musculaire congénitale de type 1B (MDC1B)

ORPHA 98893 - MIM 604801

- Due à une anomalie génétique localisée sur le chromosome 1 et entraînant un déficit secondaire et partiel en mérosine ou laminine  $\alpha$ -2
- Atteinte et évolution de même type que la dystrophie musculaire congénitale de type 1A en moins sévère.

### - Dystrophie musculaire congénitale de type 1C (MDC1C)

ORPHA 52428 - MIM 606612

- Version infantile de la dystrophie musculaire des ceintures 2I (LGMD2I)
- Due à des mutations dans le gène **FKRP** (localisé sur le chromosome 19) codant une enzyme de la famille de la fukutine et entraînant un déficit secondaire en mérosine et surtout en  $\alpha$ -dystroglycane
- L' $\alpha$ -dystroglycane interagit avec les laminines de la matrice extracellulaire et établit ainsi un lien entre l'intérieur (cytosquelette) et l'extérieur (membrane basale) de la cellule
- Atteinte musculaire atrophique-hypertrophique caractéristique (faiblesse axiale, des ceintures et faciale) avec hypotonie congénitale ou précoce dans les premiers mois
- Hypertrophie musculaire (mollets, bras, langue)
- Insuffisance respiratoire rapidement progressive, restrictive, avec atteinte diaphragmatique
- Atteinte cardiaque très fréquente.

## Syndrome d'Ullrich (UCMD)

ORPHA 75840 - MIM 254090

- Allélique de la myopathie de Bethlem
- Dû à des mutations d'un des trois gènes codant le collagène VI : **COL6A1**, **COL6A2** et **COL6A3** (localisés respectivement sur le chromosome 21 et sur le chromosome 2), l'un codant les sous-unités  $\alpha$ -1 et  $\alpha$ -2 et l'autre la sous-unité  $\alpha$ -3 du collagène VI
- Les formes avec mutations *de novo* et transmission autosomique dominante sont fréquentes
- Le collagène VI est une protéine constitutive de la matrice extracellulaire formant un maillage très solide et servant de soutien à la fibre musculaire
- Atteinte musculaire avec rétractions proximales et raideur axiale, associées à une hyperlaxité distale (doigts, orteils)
- Luxation congénitale de hanches fréquente
- Pronostic de marche variable d'un sujet à l'autre
- Évolution lente avec aggravation musculaire et respiratoire possible
- Nombre de cas publiés : < 100 cas.



### DMC avec colonne raide de type 1 (RSMD1) ou sélénopathie

ORPHA 97244 - MIM 602771

- Due à des mutations du **gène *SEPN1*** (localisé sur le chromosome 1), codant la sélénoprotéine de type N1, une protéine qui jouerait un rôle dans la protection du muscle contre les lésions entraînées par l'oxydation
- Myopathie axiale avec dos raide et déficit respiratoire restrictif et précoce
- Raideur cervico-axiale ("rigid spine"), s'accompagnant ou non d'une scoliose
- Atteinte faciale fréquente
- Voix nasonnée
- Faiblesse musculaire modérée des membres, peu évolutive et compatible avec la marche
- Pas de rétractions majeures des membres.

### DMC par mutation du gène *LMNA* (L-CMD) ou laminopathie

- Due à des mutations dans le **gène *LMNA*** (localisé sur le chromosome 1) codant les lamines A/C, protéines jouant un rôle important dans l'architecture de l'enveloppe nucléaire par leur structure tridimensionnelle, mais aussi dans l'organisation de la chromatine et dans la régulation de la transcription et de la réplication de l'ADN.
- Deux tableaux de gravité différente
- très peu de mouvements spontanés dès la naissance et acquisitions posturales et motrices très limitées
- ou acquisitions posturales et motrices quasi normales, et même marche autonome dans certains cas ; puis évolution lentement progressive pendant la 1<sup>ère</sup> décennie, marquée par l'extension de la faiblesse axiale (hyperlordose dorsale et lombaire), faiblesse proximale des membres supérieurs et distale des membres inférieurs, enraidissement du rachis et rétractions tendineuses essentiellement des membres inférieurs, en particulier des tendons d'Achille.
- Le mauvais contrôle céphalique (tête tombante) est un bon signe d'appel.

### Dystrophie musculaire congénitale avec déficit en intégrine alpha-7

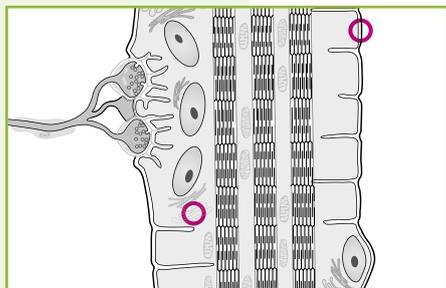
ORPHA 34520 - MIM 613204

- Due à des mutations dans le **gène *ITGA7*** (localisé sur le chromosome 12), codant l'intégrine  $\alpha$ -7, un récepteur cellulaire pour la laminine 2 (protéine de la membrane basale musculaire) qui intervient dans les interactions entre les cellules et la matrice extra-cellulaire, aussi dans les interactions de cellule à cellule, dans la migration et la différenciation cellulaire au cours du développement
- Hypotonie à la naissance, parfois torticolis
- Retard des acquisitions motrices (marche vers deux à trois ans).

### Prise en charge

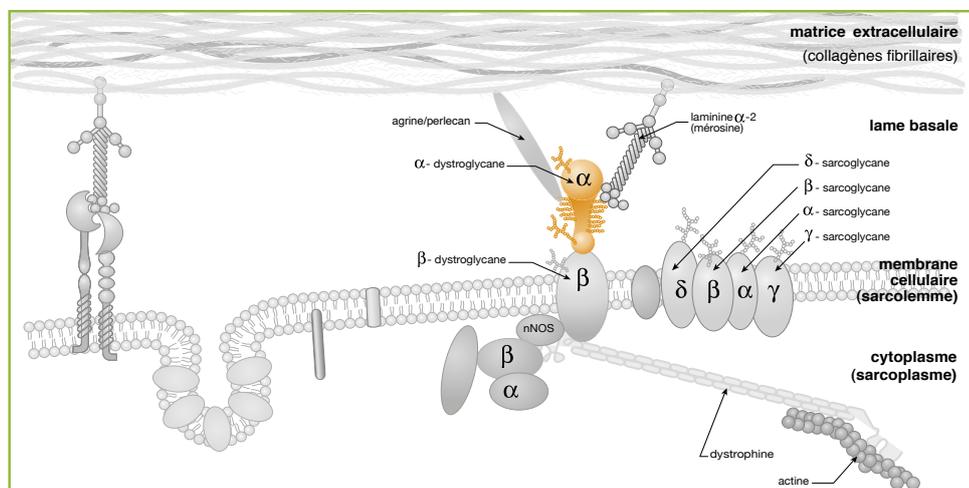
- Conseil génétique
- Kinésithérapie adaptée et appareillage pour lutter contre les rétractions et les déformations des membres, du rachis et de la cage thoracique
- Chirurgie du rachis si nécessaire
- Surveillance cardiaque régulière (surtout si *FKRP*)
- Traitement médicamenteux en cas d'épilepsie (LAMA2 mérosine négative)
- Aides techniques (fauteuil roulant électrique, informatique) pour assurer la meilleure autonomie possible.
- Prise en charge des troubles des apprentissages.

## DYSTROPHIES MUSCULAIRES CONGÉNITALES (DMC) avec atteinte du système nerveux central (ou alpha-dystroglycanopathies)



Maladies génétiques à transmission autosomique récessive. Elles débutent à la naissance ou dès les premiers mois de la vie avec une atteinte musculaire plus ou moins marquée associée à des malformations du système nerveux central. Ces formes sont assez rares en France.

- Les alpha-dystroglycanopathies sont en rapport avec des troubles, primitifs ou secondaires, de la glycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane, élément charnière entre la matrice extracellulaire et la dystrophine
- Si elle n'est pas glycosylée correctement, l' $\alpha$ -dystroglycane ne peut plus se lier aux protéines de la matrice extracellulaire
- Dans les alpha-dystroglycanopathies, les malformations cérébrales et/ou oculaires ainsi qu'un retard mental de sévérité variable sont la règle, suggérant un trouble de la migration neuronale associé
- Continuum phénotypique entre les différentes formes cliniques décrites ci-dessous, dues notamment aux mutations dans des gènes codant des enzymes intervenant dans la glycosylation (fukutine, POMT1, POMT2, POMGNT1, LARGE et autres).



Les dystroglycane sont des glycoprotéines faisant partie du complexe des protéines associées à la dystrophine. Le complexe dystroglycane comprend deux sous-unités : l' $\alpha$ -dystroglycane et le  $\beta$ -dystroglycane, produits d'un seul ARN messager. L' $\alpha$ -dystroglycane est une protéine extra-cellulaire qui se fixe, d'une part, à la sous-unité  $\alpha$ 2 de la laminine dans la membrane basale du muscle, et d'autre part au  $\beta$ -dystroglycane qui est transmembranaire. Dans sa partie intracellulaire, le  $\beta$ -dystroglycane se lie à la dystrophine. À l'extérieur de la cellule, l' $\alpha$ -dystroglycane se lie directement à des composants de la matrice extracellulaire : la laminine 1, la laminine 2, le perlécan et l'agrine. Les dystroglycane peuvent interagir avec d'autres protéines transmembranaires (complexe des sarcoglycane, sarcospane) qui stabilisent l'association de l' $\alpha$ -dystroglycane à la surface cellulaire.

### Dystrophie musculaire de Fukuyama

ORPHA 272 - MIM 253800

- Due à des mutations du gène *FCMD* (localisé sur le chromosome 9) codant une enzyme intervenant dans la glycosylation de la fukutine. La fukutine est une protéine de l'appareil de Golgi, dont le déficit entraîne une hypoglycosylation de l'alpha-dystroglycane
- Prévalente au Japon mais observée sous toutes les latitudes



- Retard mental et épilepsie sévères associés à une atteinte musculaire importante des muscles de la face et des membres avec hypotonie précoce
- Évolution souvent létale dans l'enfance ou l'adolescence
- Reconnaissance récente de formes moins sévères s'apparentant à des dystrophies des ceintures
- Prévalence : 0,54/100 000.

### Syndrome muscle-œil-cerveau ou MEB (*Muscle-Eye-Brain*)

ORPHA588 - MIM 253280

- Rapporté initialement en Finlande
- Dû à des mutations dans le gène *POMGNT1* (localisé sur le chromosome 1) qui code la O-mannose bêta-1,2-N-acétylglucosaminyl-transférase
- Cette protéine localisée dans l'appareil de Golgi est une enzyme qui participe à la transformation de protéines en glycoprotéines (glycanes) en leur ajoutant un sucre spécifique, le O-mannose
- Cette O-mannosyl-glycosylation est une transformation protéique rare qui n'est observée que pour certaines glycoprotéines du cerveau, des nerfs et du muscle squelettique
- Atteinte musculaire (hypotonie) modérée ou sévère associée à des malformations cérébrales (avec retard mental et épilepsie myoclonique) et une atteinte oculaire (myopie sévère, hypoplasie rétinienne, strabisme, glaucome congénital).

### Syndrome de Walker-Warburg

ORPHA899 - MIM 236670 / 253800 / 606612 / 613150

- Syndrome très hétérogène au niveau génétique
- Initialement en rapport avec des mutations dans le gène *POMT1* (localisé sur le chromosome 9) qui code la O-mannosyl transférase 1, autre enzyme participant à la transformation de protéines en glycoprotéines (glycanes) en leur ajoutant un sucre spécifique, le O-mannose
- Des mutations dans les gènes *FKTN*, *FKRP* et *POMT2* peuvent aussi être en cause dans le syndrome de Walker-Warburg
- Atteinte musculaire en règle masquée par des anomalies complexes du développement cérébral et oculaire
- Encéphalopathie avec épilepsie
- Évolution péjorative à très court terme
- Prévalence à la naissance : 1,65/100 000.

### DMC avec mutation du gène *LARGE* (*MDC1D*)

ORPHA 98894 - MIM 608840

- Due à des mutations du gène *LARGE* (localisé sur le chromosome 22) qui code une acétylglucosaminyl-transférase, autre enzyme participant à la glycosylation de l'alpha-dystroglycane
- Phénotype plus sévère du point de vue neurologique que musculaire v Retard mental profond
- Faiblesse musculaire prédominante aux ceintures et parfois associée à une rétinopathie.

#### Ne pas confondre les dystrophies musculaires congénitales et les myopathies congénitales

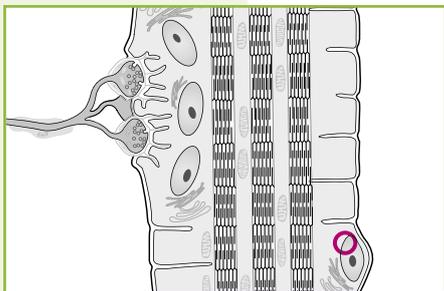
- Les dystrophies musculaires affectent les muscles qui ont atteint leur maturité structurelle et qui sont le siège d'une nécrose aboutissant à la destruction de la fibre musculaire, avec mise en place des mécanismes de régénération musculaire visant à restaurer l'intégrité anatomique et physiologique du tissu atteint.
- Les myopathies congénitales sont dues à un trouble du développement du tissu musculaire, concernant essentiellement le cytosquelette. Il n'y a ni nécrose tissulaire, ni régénération dans les myopathies congénitales.

#### Prise en charge

- Conseil génétique
- Kinésithérapie adaptée et appareillage pour lutter contre les rétractions et les déformations des membres, du rachis et de la cage thoracique
- Chirurgie du rachis
- Surveillance des lésions du système nerveux central (IRM cérébrale)
- Traitement médicamenteux en cas d'épilepsie
- Aides techniques (fauteuil roulant électrique, informatique) pour assurer la meilleure autonomie possible
- Prise en charge des troubles des apprentissages.

## DYSTROPHIES MUSCULAIRES d'Emery-Dreifuss (DMED)

ORPHA 261 - MIM 181350 / 310300 / 612998 / 612999



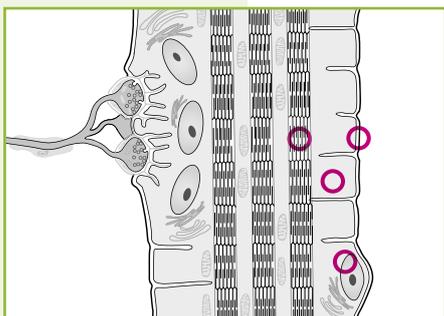
Maladies génétiques rares à transmission autosomique récessive, autosomique dominante ou récessive liée à l'X. Elles sont dues à un déficit de protéines liées à l'enveloppe du noyau de la cellule musculaire, l'émerine ou les lamines A/C. Leur prévalence en Europe est estimée à 0,3/100 000.

- Forme récessive liée au chromosome X due à l'absence d'émerine, protéine amarrée à la membrane nucléaire interne des fibres musculaires (**gène EMD** localisé sur le chromosome X)
- Variabilité inter-et intra-familiale importante
- Pas de corrélation très nette entre génotype et phénotype
- La forme autosomique dominante, d'Emery-Dreifuss est due à l'absence des lamines A et C, protéines formant un réseau fibreux tapissant la face interne de l'enveloppe des noyaux de la cellule (**gène LMNA** localisé sur le chromosome 1)
- Seraient dues à l'absence de couplage entre les protéines du squelette nucléaire et le cytosquelette, du fait de perturbations des interactions entre les protéines émerine, lamines et nesprines
- Début dans l'enfance vers 8/10 ans
- Rétractions localisées aux coudes, aux tendons d'Achille et au rachis cervical
- Progression lente avec installation d'une faiblesse musculaire et d'une amyotrophie des épaules, des bras et des jambes
- L'atteinte cardiaque est commune aux deux variétés de DMED : troubles du rythme (avec risque de mort subite) et risque d'insuffisance cardiaque à terme.

### Prise en charge

- Conseil génétique
- Surveillance et traitement cardiaques (défibrillateur implantable indispensable pour les laminopathies)
- Kinésithérapie pour lutter contre les rétractions
- Chirurgie parfois nécessaire pour corriger les déformations des membres inférieurs.

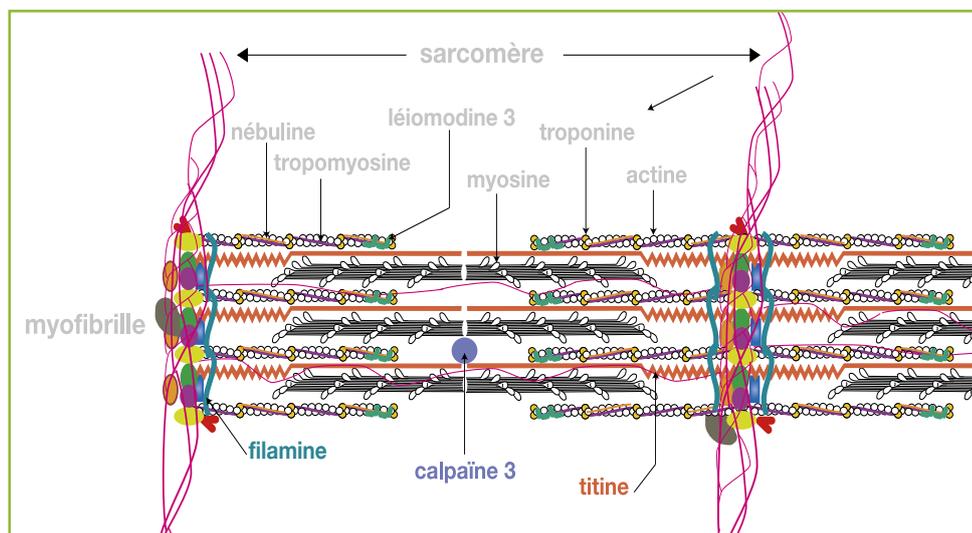
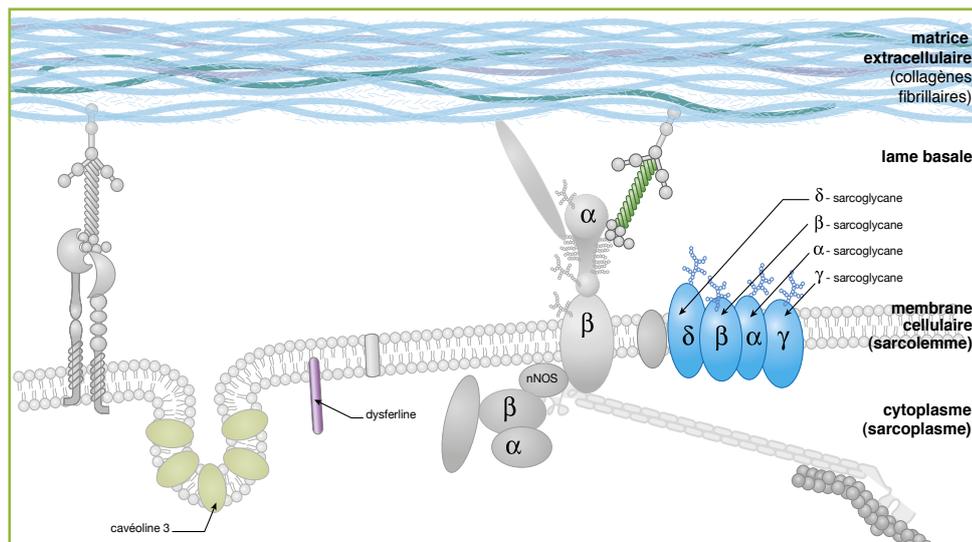
## DYSTROPHIES MUSCULAIRES des ceintures (LGMD pour *Limb Girdle Muscular Dystrophy*) autosomiques récessives LGMD2



Les dystrophies musculaires des ceintures constituent un groupe hétérogène de maladies génétiques, autosomiques dominantes pour certaines (LGMD1) et autosomiques récessives pour d'autres (LGMD2), touchant 8 personnes par million d'habitants. Leur prévalence est estimée à 0,8/100 000.

Les dystrophies musculaires des ceintures récessives sont de loin les plus fréquentes. Il existe vingt-trois entités, toutes caractérisées sur le plan moléculaire (LGMD2A à LGMD2W).

Les formes dominantes sont beaucoup plus rares. Sept parmi les huit entités (LGMD1A à LGMD1H) qui ont été rapportées ont un gène identifié.



### Nomenclature des myopathies des ceintures

- La nomenclature LGMD "1" ou LGMD "2" désigne respectivement les formes autosomiques dominantes ou autosomiques récessives de l'affection.
- La lettre correspond à la chronologie des découvertes des différentes formes : LGMD1B désigne une forme "dominante" dont le gène a été le 2<sup>e</sup> à être décrit.

- Les dystrophies musculaires des ceintures sont caractérisées par une faiblesse musculaire progressive, dans lesquelles les muscles des ceintures scapulaire et pelvienne sont principalement touchés
- Altération de la fibre musculaire, consécutive au défaut primaire d'une protéine (dont la fonction est le plus souvent structurale, ou parfois enzymatique) du sarcolemme, du sarcomère, de l'enveloppe nucléaire ou du cytoplasme
- Diagnostic clinique confirmé par biopsie musculaire (nécessaire dans la plupart des cas) et étude génétique moléculaire
- Dystrophies musculaires progressives à début très variable
- Déficit musculaire du bassin (ceinture pelvienne) et des épaules (ceinture scapulaire) avec ou sans amyotrophie
- Aspects dystrophiques à la biopsie musculaire
- Élévation des enzymes musculaires (CPK)
- Atteinte respiratoire possible mais non évolutive
- Atteinte cardiaque rare sauf exception (LGMD1B, LGMD1D, LGMD2G, LGMD2I)
- Grande variabilité clinique : formes sévères avec aggravation progressive entraînant la perte de la marche; formes modérées carac-

térisées par la persistance d'une fatigabilité importante • Évolution très variable • Diagnostic clinique confirmé par biopsie musculaire (nécessaire dans la plupart des cas) et étude génétique moléculaire.

### Calpaïnopathie (LGMD2A)

ORPHA 267 - MIM 253600

- Due à l'altération ou à l'absence de la calpaïne 3, enzyme spécifique du muscle squelettique (**gène CAPN3** localisé sur le chromosome 15) jouant un rôle clef dans le remodelage du sarcomère • Début des signes à partir de la deuxième décennie • Difficultés à marcher, à monter les escaliers • Atteinte des ceintures purement atrophique avec décollement des omoplates, lentement progressive, symétrique • Atteinte scapulaire apparaît après atteinte pelvienne • Atteinte musculaire sélective (loge postérieure de la cuisse plus touchée que loge antérieure) • Tendance rétractile • Complications cardiaques et respiratoires exceptionnellement rapportées • Première orientation diagnostique encore plus probable si origine basque, réunionaise, slave ou Amish • Prévalence : 3,8/100 000.

### Dysferlinopathie (LGMD2B)

ORPHA 268 - MIM 253601

- Due à un déficit en dysferline, protéine localisée à la membrane de la fibre musculaire et impliquée dans le processus de réparation membranaire du muscle squelettique (**gène DYSF** localisé sur le chromosome 2) • Le même gène est également en cause dans une myopathie distale, la myopathie de Miyoshi • Atteinte des ceintures purement atrophique avec respect des fixateurs de l'omoplate • Atteinte précoce des mollets • Début vers 20 ans et évolution vers une perte de la marche en quelques années • Cardiomyopathie possible • Atteinte respiratoire modérée • Atteinte proximale qui, avec le temps, peut se propager à des muscles distaux • Coexistence possible dans une même famille de formes avec atteinte des ceintures et de formes avec atteinte distale. au sein d'une même fratrie.

### Sarcoglycanopathies ( $\gamma$ -sarcoglycanopathie ou LGMD2C, $\alpha$ -sarcoglycanopathie ou LGMD2D, $\beta$ -sarcoglycanopathie ou LGMD2E, $\delta$ -sarcoglycanopathie ou LGMD2F)

ORPHA 353 / 62 / 119 / 219

MIM 253700 / 608099 / 604286 / 601287

- Dues à des anomalies de l'une des sarcoglycanes, glycoprotéines transmembranaires qui participent à l'ancrage de la dystrophine à la membrane de la fibre musculaire (**gène SGCG** codant la  $\gamma$ -sarcoglycane localisé sur le chromosome 13, **gène SGCA** codant l' $\alpha$ -sarcoglycane localisé sur le chromosome 17, **gène SGCB** codant la  $\beta$ -sarcoglycane localisé sur le chromosome 4 et **gène SGCD** codant la  $\delta$ -sarcoglycane localisé sur le chromosome 5) • Début à un âge variable, plutôt dans l'enfance • Proches sur le plan clinique, avec quelques variantes sur le plan évolutif • Seule l'approche combinant l'immunocytochimie et une analyse génétique des mutations permet de les différencier • Hypertrophie des mollets • Macroglossie • Décollement des omoplates • Risque élevé de cardiomyopathie dilatée surtout dans les gamma-sarcoglycanopathies et bêta-sarcoglycanopathies ( près de la moitié des patients) • Atteinte respiratoire variable • Contexte personnel parfois informatif : l'appartenance à certains groupes ou populations (maghrébine, tzigane ou Amish) oriente vers certaines mutations.

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2G

ORPHA 34514 - MIM 601954

- Due à un déficit en téléthonine, protéine sarcomérique (**gène TCAP** localisé sur

le chromosome 17) • Atteinte des muscles proximaux débutant dans la deuxième décennie, associée à une atteinte distale se traduisant par un steppage • Nombre de cas publiés : 14 cas • Âge d'apparition : adolescence • Cardiomyopathie possible.

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2H

ORPHA 1878 - MIM 254110

- Due à un déficit en protéine de type ubiquitase au rôle encore inconnu (**gène TRIM32** localisé sur le chromosome 9) • Âge d'apparition : adulte • Cardiomyopathie non observée. • Fréquente, mais pas exclusivement, chez les Canadiens hutterites.

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD 2I

ORPHA 34515 - MIM 607155

- Due à des mutations du **gène FKRP** (localisé sur le chromosome 19) codant une enzyme de la famille de la fukutine, la FKRP (*fukutine related protein*), qui participe à la transformation de protéines en glycoprotéines (glycanes) en leur ajoutant un sucre et entraînant un déficit secondaire en  $\alpha$ -dystroglycane et en mérosine (laminine  $\alpha$ -2) comme dans la dystrophie musculaire congénitale MDC1C • L' $\alpha$ -dystroglycane est un récepteur de laminine, qui relie cette protéine de la matrice extra-cellulaire au cytosquelette de la cellule musculaire • Variabilité du phénotype musculaire • Pseudohypertrophie musculaire fréquente (mollets, langue) • Rares cas d'insuffisance respiratoire sévère pouvant précéder la perte de la marche • Cardiomyopathie dilatée non corrélée avec la sévérité du déficit moteur • Prévalence en Europe : 1/100 000 • Âge d'apparition : grande enfance • Risque élevé de cardiomyopathie.

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2J

ORPHA 140922 - MIMP 608807

- Due à des mutations dans le **gène TTN** (localisé sur le chromosome 2) codant la titine, protéine géante qui joue un rôle clef dans l'organisation du sarcomère • Âge d'apparition : jeune adulte • Cardiomyopathie non observée • Initialement décrite en Finlande, semble être devenue une cause fréquente de LGMD dans le reste de l'Europe • Difficultés d'étude du gène *TTN* largement améliorées par les nouvelles techniques de séquençage.

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2K

ORPHA 86812 - MIM 609308

- Due à des mutations dans le **gène POMT1** (localisé sur le chromosome 9) qui code la O-mannosyl transférase 1, enzyme participant à la transformation de protéines en glycoprotéines (glycanes) en leur ajoutant un sucre spécifique, le O-mannose
- Une nouvelle forme de LGMD2 (récessive) a été décrite avec retard mental • Celle-ci est due à une anomalie dans le gène *POMT1*, déjà connue comme responsable du syndrome de Walker-Warburg • Âge d'apparition : enfance • Cardiomyopathie non observée.

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2L

ORPHA 206549 - MIM 611307

- Due à des mutations dans le **gène ANO5** (localisé sur le chromosome 11) qui code l'anoctamine 5, une protéine transmembranaire • Nombre de cas publiés : 50 cas
- Âge d'apparition : variable (de l'adulte jeune à l'adulte âgé) • Cardiomyopathie non observée. • L'asymétrie de l'atteinte au niveau des membres inférieurs est évocatrice • Intérêt de l'imagerie musculaire • En passe d'être une cause très fréquente de LGMD récessive.

**Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2M**

ORPHA 206554 - MIM 611588

• Due à des mutations dans le **gène *FKTN*** (localisé sur le chromosome 9) qui code la fukutine, une protéine impliquée dans la glycosylation des protéines • Nombre de cas publiés : 3 cas • Âge d'apparition : petite enfance ou plus tardivement • Cardiomyopathie possible.

**Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2N**

ORPHA 206559 - MIM 613158

• Due à des mutations dans le **gène *POMT2*** (localisé sur le chromosome 14) qui code la O-mannosyl transférase 2, enzyme participant à la transformation de protéines en glycanes • Âge d'apparition : petite enfance • Cardiomyopathie rarement observée.

**Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2O**

ORPHA 206564 - MIM 613157

• Due à des mutations dans le **gène *POMGNT1*** (localisé sur le chromosome 1) qui code une enzyme impliquée dans la glycosylation de certaines protéines • Âge d'apparition : grande enfance • Cardiomyopathie non observée.

**Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2P**

ORPHA 280233 - MIM 613818

• Due à des mutations dans le **gène *DAG1*** (localisé sur le chromosome 3) qui code une dystroglycane • Âge d'apparition : petite enfance • Cardiomyopathie non observée • Prévalence < 1/1 000 000.

**Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2Q**

ORPHA 280233 - MIM 613723

• Due à des mutations dans le **gène *PLEC1*** localisé sur le chromosome 8) qui code la plectine, protéine membranaire d'ancrage du cytosquelette • Âge d'apparition : petite enfance • Association possible à une maladie de peau (épidermolyse bulleuse) • Cardiomyopathie non observée • Prévalence < 1/1 000 000.

**Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2R**

ORPHA 363543 - MIM 615325

• Due à des mutations dans le **gène *DES*** (localisé sur le chromosome 2) qui code la desmine, protéine essentielle à la force de contraction et à l'intégrité des myofibrilles • Cardiomyopathie : bloc de conduction A-V. • Prévalence < 1/1 000 000 • Forme frontière avec les myopathies myofibrillaires.

**Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2S**

ORPHA 369840 - MIM 615356

• Due à des mutations dans le **gène *TRAPPC11*** (localisé sur le chromosome 4) qui code une protéine essentielle dans la fusion membranaire, par interaction avec d'autres protéines TRAPP (*TRAnsport Protein Particle*). Le complexe TRAPP est impliqué dans le transport de l'appareil de Golgi vers le réticulum endoplasmique, dans la formation et/ou dans le déplacement des endosomes/lysosomes • Âge d'apparition : adulte jeune • Faiblesse musculaire proximale progressive entraînant des troubles de la marche • Atteinte plus grave des muscles de la hanche que ceux de la ceinture scapulaire (dysplasie de la hanche) • Scoliose • Cardiomyopathie non observée • Prévalence < 1/1 000 000.

**Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2T**

ORPHA 363623 - MIM 615352

• Due à des mutations dans le **gène *GMPPB*** (localisé sur le chromosome 3) qui



code la GDP-mannose pyrophosphorylase B, enzyme associée à la glycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane • Hypotonie • Microcéphalie • Léger retard intellectuel • Convulsions • Difficulté à monter les escaliers et à courir • Cataracte • Nystagmus • Cardiomyopathie possible • Insuffisance respiratoire • IRM cérébrale normale • Biopsie musculaire : hypoglycosylation de DA1 • Âge d'apparition : petite enfance/adulte jeune • Prévalence < 1/1 000 000.

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2U

ORPHA 352479 - MIM ?

• Due à des mutations dans le **gène *ISPD*** (localisé sur le chromosome 7) qui code l'isoprenoïde synthétase nécessaire à la glycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane • Âge d'apparition : variable • Prévalence < 1/1 000 000 • Cardiomyopathie : possible.

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2V

ORPHA ? - MIM ?

• Due à des mutations dans dans le **gène *GAA*** (localisé sur le chromosome 17) qui code l' $\alpha$ -glucosidase, une enzyme lysosomiale impliquée dans la glycolyse • Maladie allélique avec la maladie de Pompe (glycogénose de type II) • Le phénotype LGMD est non exceptionnel • Âge d'apparition variable • Cardiomyopathie : possible surtout en cas d'atteinte précoce.

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2W

ORPHA ? - MIM ?

• Due à des mutations dans le **gène *LIMS2*** (localisé sur le chromosome 2) qui code LIMS2, une protéine d'adhésion associant une kinase (liée aux intégrines) à une protéine multidomaine. LIMS2 assure la médiation d'interactions protéine-protéine dans les sites d'adhérence entre les cellules et la matrice extracellulaire • Âge d'apparition : enfance • Cardiomyopathie : possible.

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2X

ORPHA ? - MIM 616812

• Due à des mutations dans le **gène *BVES*** (=POPDC1), (localisé sur le chromosome 6) qui code des protéines membranaires lesquelles sont abondamment exprimées dans le cœur et / ou le muscle squelettique. Les POPDC contiennent 3 hélices transmembranaires et un domaine Popeye.

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2Y

ORPHA ? - MIM 617072

• Due à des mutations dans le **gène *TOR1AIP1*** (localisé sur le chromosome 1) qui code une protéine membranaire localisée dans la membrane nucléaire interne qui se lie aux lamines A et B et est impliquée dans la régulation de la torsine ATPase.

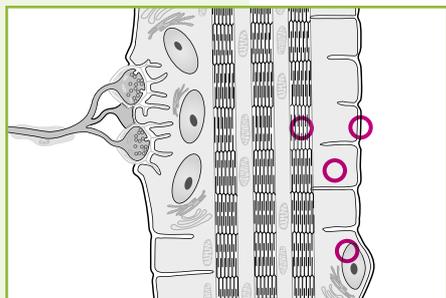
### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2Z

ORPHA ? - MIM 617232

• Due à des mutations dans le **gène *POGLUT1*** (localisé sur le chromosome 3) qui code l'enzyme POGLUT1 ou protéino-O-glucosyltransférase 1, une protéine du réticulum endoplasmique qui ajoute des fragments de glucose à des résidus de sérine • Une seule famille • Débute chez le jeune adulte : faiblesse et amyotrophie proximales lentement évolutives des membres supérieurs et inférieurs.

## DYSTROPHIES MUSCULAIRES

### des ceintures (LGMD pour *Limb Girdle Muscular Dystrophy*) autosomiques dominantes LGMD1



#### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1A (myotilino- pathie)

ORPHA 266 - MIM 159000

- Due à un déficit en myotiline, protéine sarcomérique du muscle squelettique et du muscle cardiaque
- Mutations dans le **gène MYOT** localisé sur le chromosome 5
- Début des troubles vers la fin de la deuxième décennie
- Prédominance des symptômes aux membres inférieurs
- Atteinte des cordes vocales fréquente (difficultés de phonation)
- Cardiomyopathie inconstante
- Évolution lente
- Âge d'apparition : adulte.

#### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1B

ORPHA 264 - MIM 159001

- Due à un déficit en lamine A/C (laminopathie), protéine formant un réseau fibreux tapissant la face interne de l'enveloppe nucléaire (**gène LMNA** localisé sur le chromosome 1), comme dans la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss autosomique dominante et la maladie de Charcot-Marie-Tooth axonale de type 2B1 (CMT 2B1)
- Atteinte proximale débutant habituellement dans l'enfance
- Rétractions
- Atteinte cardiaque (troubles de la conduction et du rythme ou cardiomyopathie dilatée à un stade plus tardif).

#### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1C

ORPHA 265 - MIM 607801

- Due à un déficit en cavéoline 3 (cavéolinopathie), protéine de la membrane cellulaire (**gène CAV3** localisé sur le chromosome 3)
- Les cavéolines sont des protéines associées aux *caveolae* ou invaginations de la membrane plasmique
- La cavéoline 3 est spécifique du muscle
- Des mutations de CAV 3 sont aussi retrouvées en cas d'élévation isolée des créatines kinases, de maladie des muscles ondulants ("rippling muscle disease"), dans une forme de myopathie distale et une forme de cardiomyopathie familiale hypertrophique
- Âge d'apparition : enfance
- Crampes
- Myo-œdème
- Contractions musculaires en vague
- Cardiomyopathie fréquente.

#### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1D

ORPHA 34516 -MIM 60149

- Due à une mutation dans le domaine G/F du **gène DNAJB6** (un gène localisé sur le chromosome 7) codant une protéine chaperone
- Rarissime (prévalence : <1/1 000 000)
- Début variable à l'âge adulte (25-50 ans)
- Rétractions
- Cardiomyopathie non observée.

#### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1E

ORPHA 34517 -MIM 603511

- Due à des mutations dans le **gène DES** (localisé sur le chromosome 2) qui code la desmine, protéine essentielle à la force de contraction et à l'intégrité des myofibrilles
- Début tardif chez l'adulte
- Évolution lente
- Dysphagie possible
- Cardiomyopathie fréquente
- Rarissime (prévalence <1/1 000 000).

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1F

ORPHA 55595 - MIM 608423

• Due à des mutations dans le gène **TNPO3** (localisé sur le chromosome 7) qui code la transportine 3 (TNPO3), facteur essentiel d'épissage de l'ARNm précurseur. TNPO3 est un récepteur d'import nucléaire des protéines SR riches en sérine/arginine.

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1G

ORPHA 55596 - MIM 609115

• Due à des mutations dans le gène **HNRPDL** (localisé sur le chromosome 4) qui code des ribonucléoprotéines nucléaires hétérogènes. Ces protéines se lient l'ARN pré-messager pour participer à l'épissage et à l'exportation nucléaire.

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1H

ORPHA 238755 - MIM 613530

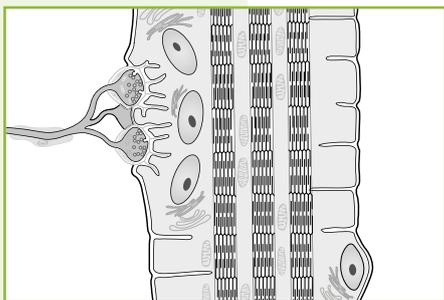
• Due à une anomalie localisée sur le chromosome 3, pas encore identifiée.

## Prise en charge

• Conseil génétique • Kinésithérapie adaptée • Appareillage • Surveillance de la fonction respiratoire • Surveillance de la fonction cardiaque • Compensation des fonctions motrices déficientes par des aides techniques pour assurer la meilleure autonomie possible (fauteuil roulant électrique, informatique...) • Prise en charge des difficultés d'apprentissage en cas de retard mental • Perspectives : développement des traitements (thérapie génique ou pharmacologique en particulier) pour les sarco-glycanopathies et les calpaïnopathies.

## DYSTROPHIE MUSCULAIRE facio-scapulo-humérale (FSHD1 et FSHD2)

ORPHA 269 - MIM 158900 / 158901



Maladie génétique, autosomique dominante, due à une modification de la structure d'une petite région du chromosome 4, la région D4Z4, pouvant perturber la structure de la chromatine (relaxation) et pouvant activer l'expression de gènes voisins (*FRG1*, *FRG2*, *ANT1*, *DUX4*...) et/ou d'un gène dormant de la zone D4Z4, le gène *DUX4*

Dans la plupart des cas, la relaxation de la chromatine de la région D4Z4 est due à une anomalie génétique localisée dans la région D4Z4 elle-même (qui est plus courte dans la FSHD) sur le chromosome 4. Cette forme de la maladie est appelée FSHD1.

Dans 5 % des cas, l'anomalie génétique en cause est située sur le chromosome 18, au niveau du gène *SMCHD1* et entraîne des perturbations de la méthylation de la région D4Z4. Cette forme de la maladie est appelée FSHD2.

Les deux formes de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, FSHD1 et FSHD2, ne diffèrent que du point de vue génétique.

Le chiffre de prévalence communément admis est de 5 personnes atteintes pour 100 000. En France, environ 3 000 personnes sont atteintes de FSHD.

• Dystrophie musculaire progressive débutant à un âge très variable, classiquement entre 10 et 20 ans, avec aux extrêmes des formes infantiles parfois très précoces (et donc plus sévères) et des formes débutant au-delà de 50 ans • Déficit moteur dans des territoires préférentiels : visage (facio), épaules (scapulo) et bras (humérale) • Déficit souvent asymétrique de l'atteinte des membres • Atteinte des muscles des membres inférieurs responsable de troubles de la marche parfois très invalidants



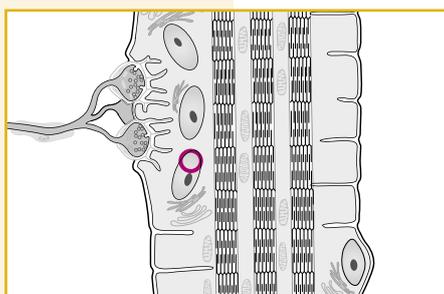
- Possible atteinte distale des extenseurs des mains et des doigts
- Modification de la mimique (inexpressivité, yeux ouverts pendant le sommeil, sourire transversal ou oblique)
- Incapacité à siffler ou à gonfler les joues
- Lèvre inférieure souvent éversée
- Difficulté à lever les bras au-dessus de la tête, épaules tombant en avant et omoplates saillantes
- Atteinte des muscles fessiers dans près de la moitié des cas et des muscles releveurs des pieds entraînant des difficultés à se redresser de la position assise et une démarche instable avec steppage
- Insuffisance ventilatoire secondaire aux déformations thoraciques
- Atteinte possible (souvent asymptomatique) de l'audition (cochlée) et de la vision (rétine)
- Évolution très lente avec souvent des périodes de relative stabilisation
- Espérance de vie non modifiée malgré une incapacité fonctionnelle qui peut être sévère selon les individus
- Le diagnostic de la forme de la plus fréquente (FSHD1) est confirmé par un test ADN fait en routine mais de réalisation complexe (électrophorèse sur champ pulsé et/ou peignage moléculaire)
- La recherche de mutation du **gène SMCHD1** pour confirmer le diagnostic de la deuxième forme (FSHD2) est encore du domaine de la recherche.

### Prise en charge

- Conseil génétique
- Kinésithérapie adaptée
- Surveillance de la vision et de l'audition
- Bilan cardiaque (surveillance de principe)
- Parfois intérêt d'une chirurgie de fixation des omoplates
- Compensation des fonctions motrices déficientes pour assurer la meilleure autonomie possible (appareillage releveur du pied, canne, siège releveur, fauteuil roulant...)
- Prise en charge spécifique des formes infantiles graves.

## DYSTROPHIE MUSCULAIRE oculopharyngée (DMOP)

ORPHA 270 - MIM 164300



Maladie génétique, autosomique dominante, due à des expansions de résidus polyalanine (acide aminé codé par le triplet de nucléotides GCA) dans la protéine PABPN1 (gène *PABP2* localisé sur le chromosome 14). Maladie rare en France (1 personne sur 100 000), plus fréquente au Québec.

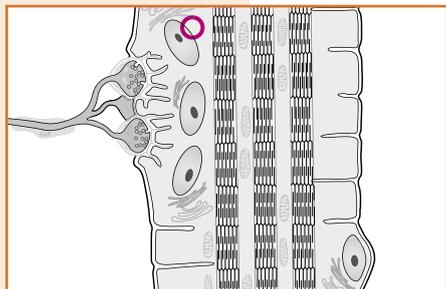
- Dystrophie musculaire progressive touchant principalement les muscles releveurs des paupières et les muscles de la déglutition
- Début clinique à l'âge adulte (40 à 60 ans)
- Ptosis
- Dysphagie, troubles de déglutition parfois sévères pouvant entraîner des complications (pneumopathies d'inhalation ou état cachectique)
- Atteinte des membres essentiellement à caractère proximal (ceintures scapulaire et pelvienne) : la marche ou certains gestes des bras peuvent devenir difficiles
- Atteinte possible des muscles des membres
- Évolution lente avec aggravation progressive du déficit musculaire oculopharyngé
- Risque vital lié aux troubles de déglutition.

### Prise en charge

- Conseil génétique
- Adaptation de l'alimentation
- Rééducation, chirurgie (myotomie crico-pharyngienne)
- Gastrostomie ou jéjunostomie d'alimentation en cas de troubles sévères de déglutition
- Port de lunettes anti-ptosis pour relever les paupières, voire chirurgie du ptosis
- Compensation des fonctions déficientes pour assurer la meilleure autonomie possible (cane, siège releveur, fauteuil roulant...).

## DYSTROPHIES MYOTONIQUES

ORPHA 206647



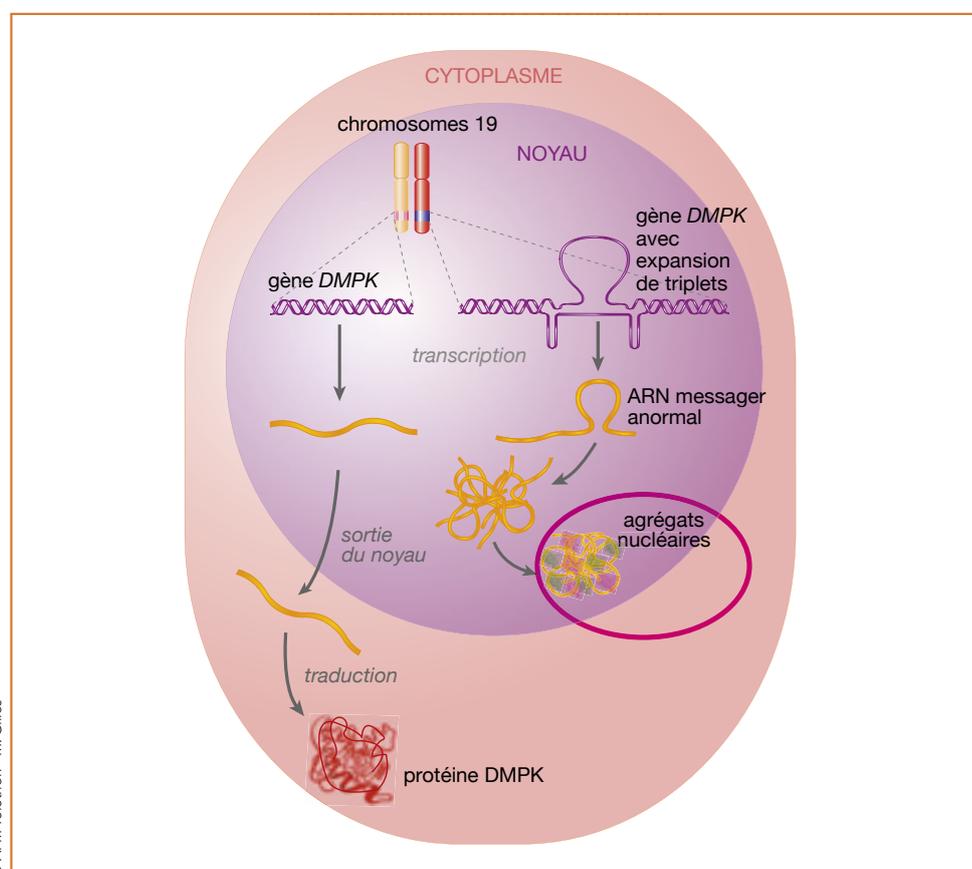
Maladies génétiques autosomiques dominantes dues à la répétition exagérée d'une séquence d'ADN de 3 ou 4 nucléotides, selon le cas dans le gène *DMPK* (pour la DM1) ou dans le gène *ZNF9* (pour la DM2). En France, 5 personnes sur 100 000 sont concernées par une dystrophie myotonique.

- Accumulation dans les noyaux d'ARN messagers mutés, également porteurs du triplet ou du quadruplet anormalement répété, perturbant l'expression et l'activité de protéines de la cellule en piégeant d'autres ARN messagers et des protéines d'épissage
- Maladies multisystémiques touchant les muscles, les yeux, le système nerveux, l'appareil cardio-respiratoire, l'appareil digestif et les glandes endocrines.

### Dystrophie myotonique de Steinert ou dystrophie myotonique de type1 (DM1)

ORPHA 273 - MIM 160900

- Due à la répétition exagérée (de 50 à 3 000 fois au lieu de 5 à 37 fois) d'un triplet nucléotidique CTG dans le gène *DMPK* (localisé sur le chromosome 19) codant la



© AFM-Téléthon - M. Gilles

#### Mécanisme moléculaire de la maladie de Steinert.

Chez les personnes atteintes de maladie de Steinert, un des deux exemplaires du gène *DMPK* comporte une anomalie génétique. Les ARN messagers produits à partir de cet exemplaire sont anormalement longs, ils ont tendance à se lier à des protéines du noyau en formant des agrégats. La présence de ces agrégats perturbe le bon fonctionnement de la cellule.



myotonine protéine kinase, protéine impliquée dans le transfert d'énergie dans la cellule • Plus ce triplet est répété, plus la maladie est sévère. • Conseil génétique difficile à cause de l'instabilité des répétitions et du phénomène d'anticipation (âge de révélation de la maladie plus précoce et sévérité plus importante de la maladie au fil des générations), variable selon le sexe du parent transmetteur • Test présymptomatique et test prénatal possibles (y compris diagnostic préimplantatoire) • Difficultés de relaxation après une contraction musculaire (myotonie, notamment au niveau des mains, et plus rarement des masséters et de la langue) • Myotonie peut-être absente ou minime voire disparaître avec le temps • Calvitie précoce chez l'homme • Cataracte bilatérale et précoce (avant 50 ans) parfois révélatrice de la maladie • Somnolence excessive diurne • Troubles des fonctions cognitives, de l'humeur et du comportement • Troubles du rythme et de la conduction cardiaque • Troubles respiratoires • Faiblesse et atrophie des muscles du visage, du cou, du pharynx, des avant-bras, des mains, des muscles releveurs des pieds, des abdominaux, des intercostaux et du diaphragme • Steppage parfois noté par le patient comme premier symptôme • Troubles digestifs (constipation/diarrhée, sub-occlusion, mégacôlon) • Troubles de déglutition • Troubles du sommeil, dépression • Stérilité/ hypofertilité • Atteintes et évolution variables pouvant atteindre un stade de grande invalidité 15 à 20 ans après son apparition (perte de la marche et déficit intellectuel d'intensité variable) • Début clinique à tout âge • Généralement, plus la maladie débute tôt, plus elle est sévère.

**Forme tardive de l'adulte** • Se limitant à une cataracte et une calvitie chez l'homme.

**Forme de l'adulte jeune** • Se manifeste dans la 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> décennie • Myotonie prédominant au niveau des mains (difficulté à relâcher le poing) • Amyotrophie et déficit distaux • Parfois dysphonie et troubles de la déglutition.

**Forme infantile** • Des difficultés d'apprentissage isolées peuvent être révélatrices de la maladie, en dehors de toute manifestation musculaire (myotonie ou déficit).

**Forme congénitale** • Hypotonie néonatale majeure • Détresse respiratoire • Pieds bots • Troubles de succion et de déglutition • Pronostic généralement réservé.

### **Dystrophie myotonique de type 2 ou DM2 (dite aussi PROMM)**

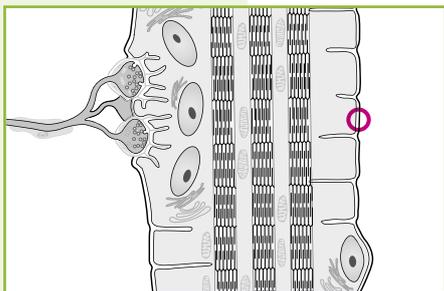
ORPHA 606 - MIM 602668

- Autre forme de dystrophie myotonique autosomique dominante • Due à un quadruplet de nucléotides (CCTG), répété de 75 à plus de 11 000 fois dans le **gène ZNF9** (localisé sur le chromosome 3) codant une protéine dite en doigt de zinc
- Début dans l'enfance ou à l'âge adulte par une myotonie, une amyotrophie et une perte progressive de la force musculaire des muscles proximaux des membres volontiers associées à des myalgies • Cataracte et calvitie souvent présentes
- Atteinte cardiaque (troubles du rythme) moins fréquente et anomalies d'autres organes beaucoup plus modérées que dans la dystrophie myotonique de Steinert
- Pas de phénomène d'anticipation ni de forme congénitale démontrés jusqu'à présent • Évolution en règle plus favorable que celle de la dystrophie myotonique de Steinert.

### Prise en charge

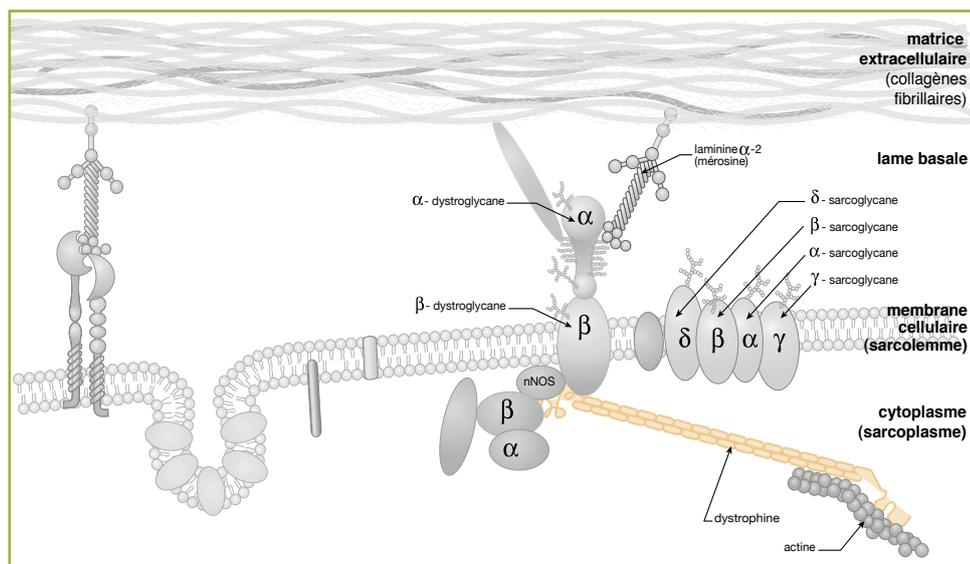
- Conseil génétique • Kinésithérapie adaptée • Surveillance cardiaque systématique, pose d'un pacemaker si nécessaire • Surveillance respiratoire (EFR, gazométrie) • Chirurgie de la cataracte • Précautions anesthésiques • Traitements médicamenteux des symptômes myotoniques, des douleurs, de l'hypersomnie et des troubles de l'humeur • Aides techniques pour compenser les fonctions motrices déficientes et assurer la meilleure autonomie possible (cane, fauteuil roulant électrique).

## DYSTROPHINOPATHIES



Maladies génétiques, récessives liées au chromosome X, dues à des mutations du gène *DMD* codant la dystrophine. Un garçon nouveau-né sur 3 500 est atteint de la dystrophie musculaire de Duchenne (150 nouveaux cas/an). Les femmes transmettrices sont parfois symptomatiques (crampes, fatigue, cardiomyopathie). Mutations de *novo* dans 1/3 des cas.

- La dystrophine est une protéine localisée sous la membrane de la cellule musculaire
- Elle lie l'actine du cytosquelette à des glycoprotéines du sarcolemme : dystroglycanes ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) et sarcoglycanes ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ )
- L' $\alpha$ -dystroglycane se fixe à la laminine  $\alpha 2$  de la matrice extracellulaire
- Ainsi le complexe dystrophine-protéines associées établit un lien entre le cytosquelette de la fibre musculaire et la matrice extracellulaire, en particulier la membrane basale
- Des anomalies moléculaires de la dystrophine provoquent une fragilisation de la membrane de la fibre musculaire.



### Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)

ORPHA 98896 - MIM 310200

- Difficultés à la marche débutant en général vers l'âge de 2-3 ans
- Affaiblissement des muscles des hanches et du bassin (ceinture pelvienne)
- Démarche dandinante, torse rejeté en arrière (hyperlordose)
- Difficulté à monter les escaliers
- Augmentation du volume des mollets
- Aggravation et généralisation de l'atteinte musculaire : membres inférieurs et supérieurs, tronc, muscles lisses et cardiaque sont touchés
- Perte de la marche vers l'âge de 10 - 12 ans
- Déformation de la colonne vertébrale (cyphoscoliose lors de la poussée pubertaire)
- Atteinte respiratoire (syndrome restrictif)
- Atteinte cardiaque (myocardiopathie dilatée)
- Possible atteinte des performances verbales et de la mémoire de travail (1/3 des cas)
- Formes pseudo-autistiques avec troubles de la communication
- Diagnostic prénatal et préimplantatoire possibles
- Le diagnostic définitif (positif et différentiel) est basé sur des critères moléculaires
- Prévalence : 4,78/100 000
- Certaines mères transmettrices sont symptomatiques et peuvent présenter des crampes, des myalgies, une fatigue musculaire, une intolérance à l'effort, voire un véritable déficit musculaire
- Cardiomyopathie plus ou moins manifeste, plus ou moins évolutive.



## Dystrophie musculaire de Becker (DMB)

ORPHA 98895 - MIM 300376

• Dix fois moins fréquente que la dystrophie musculaire de Duchenne • Symptômes similaires à la dystrophie musculaire de Duchenne moins marqués et d'apparition plus tardive • Progression plus lente et espérance de vie normale ou subnormale en l'absence d'une atteinte cardiaque grave et évolutive • Perte de la marche inconsistante • Difficultés cognitives exceptionnelles mais possibles.

### Formes mineures de dystrophinopathies

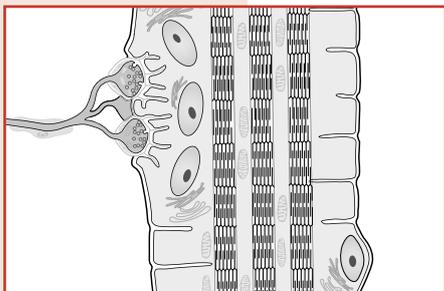
• Crampes, douleurs musculaires à l'effort, élévation isolée des CPK (créatine phosphokinase) • Formes modérées sans perte de la marche.

### Prise en charge

• Conseil génétique • Prévention des rétractions musculo-tendineuses par une kinésithérapie adaptée • Appareillage • Surveillance des fonctions respiratoire et cardiaque • Chirurgie de la colonne vertébrale • Assistance ventilatoire • Compensation des incapacités fonctionnelles par des aides techniques (fauteuil roulant électrique, informatique...) pour assurer la meilleure autonomie possible • Traitements médicamenteux : corticoïdes; inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) en prévention de l'insuffisance cardiaque. • Prise en charge des difficultés cognitives ou comportementales.

## FIBRODYSPLASIE ossifiante progressive (FOP)

ORPHA 337 - MIM 135100



Maladie génétique, autosomique dominante ou sporadique, due à une mutation dans le gène *ACVR1* (localisé sur le chromosome 4) codant un récepteur impliqué dans le processus d'ostéogénèse. Très rare, 6 personnes sur 10 millions sont concernées (50 cas en France). Prévalence : 0,05/100 000.

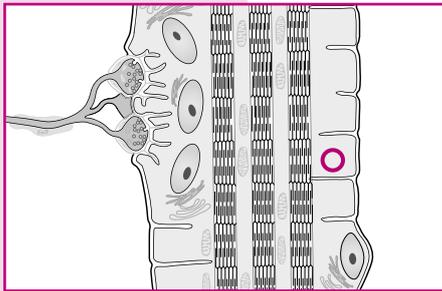
• Début dans l'enfance • Poussées douloureuses suivies d'ossification des muscles qui devenant "durs comme la pierre" sont responsables d'une ankylose progressive (limitations articulaires) et de déformations • Malformations congénitales des orteils et/ou du pouce (microdactylie, *hallux valgus*) • Évolution imprévisible par poussées se succédant à intervalles variables tout au long de la vie • Poussées pouvant apparaître spontanément, très souvent leur survenue est post-traumatique, même après un traumatisme minime (injection intramusculaire notamment).

### Prise en charge

• Conseil génétique • Prévenir tout traumatisme même minime du muscle • Éviter autant que faire se peut les gestes chirurgicaux (y compris biopsie musculaire) et les injections intramusculaires (vaccins, anesthésies locales y compris au niveau dentaire) • Kinésithérapie douce • Prophylaxie des chutes • Traitement antalgique au long cours • Un diagnostic précoce des poussées permet de mettre en route un traitement susceptible de prévenir l'ossification secondaire des muscles.

# GLYCOGÉNOSES musculaires

ORPHA 206959



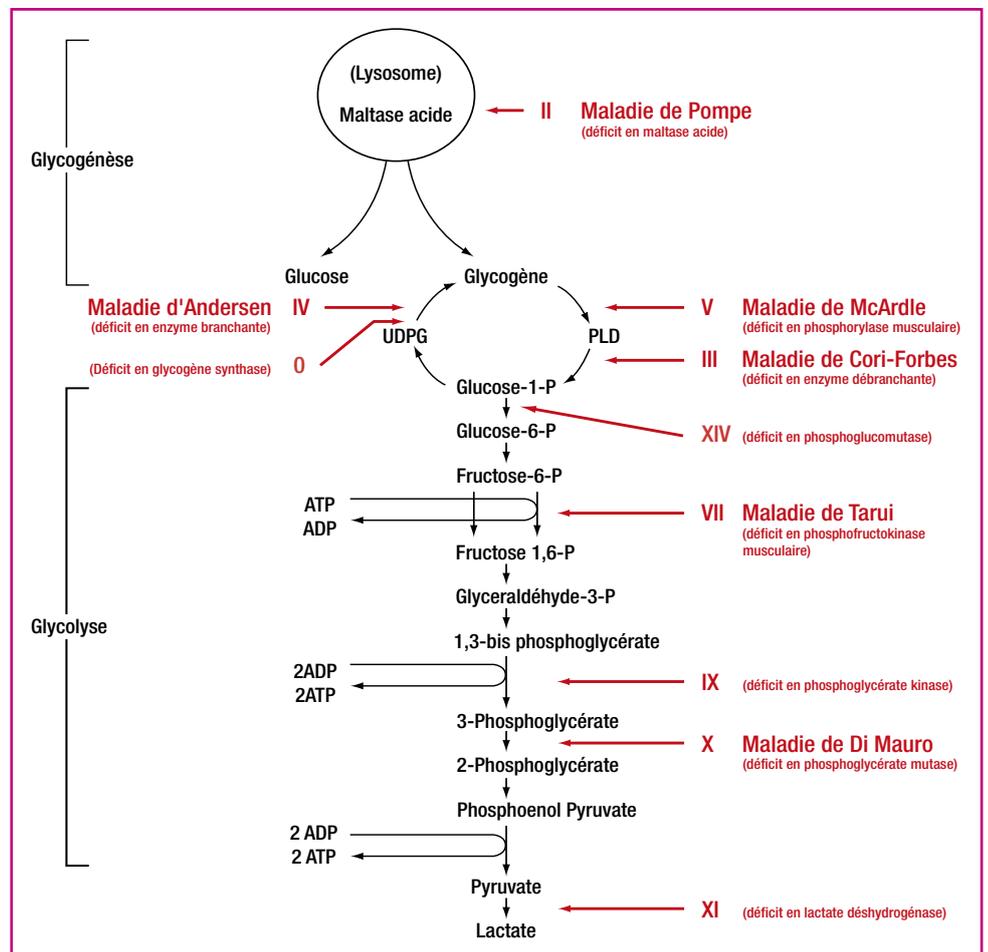
Maladies génétiques, autosomiques récessives, en relation avec le métabolisme glucidique. Elles sont dues à un défaut dans la chaîne de réactions chimiques qui transforme les sucres apportés par l'alimentation en énergie (ATP) utilisable par les muscles. Lors de l'exercice physique, le glycogène ne peut être transformé en glucose pour fournir l'énergie nécessaire au bon fonctionnement de la cellule musculaire. Le glycogène non utilisé va s'accumuler de façon excessive dans les cellules de différents organes.

- Plusieurs types de glyco-génoses musculaires selon le déficit enzymatique
- Affectent le muscle et/ou d'autres organes (cerveau, foie, cœur)
- Début à n'importe quel âge (de l'enfance à l'âge adulte), le plus souvent sous forme d'une intolérance à l'effort
- Fatigue musculaire et myalgies à l'effort, crampes et/ou faiblesse musculaire progressive et atrophie musculaire
- Autres manifestations éventuellement associées : myoglobinurie, atteinte hépatique, atteinte cardiaque
- Évolution variable selon les formes.

## Maladie de Pompe ou glyco-génose de type II

ORPHA 365 - MIM 232300

- Prévalence en Europe à la naissance : 0,9/100 000
- En France en 2016, moins de 200 patients sont concernés par cette pathologie
- À la fois maladie métabolique musculaire et maladie de surcharge lysosomale, due à un déficit de





l' $\alpha$ -1,4-glucosidase acide (**gène GAA** localisé sur le chromosome 17) ou maltase acide (enzyme lysosomale), empêchant la dégradation du glycogène en glucose au sein du lysosome • Accumulation progressive de glycogène au niveau de multiples organes • Transmission autosomique récessive • Trois formes cliniques selon l'activité enzymatique résiduelle :

- **forme infantile** : la plus sévère • Début avant 3 mois • Enfant mou (hypotonie) • Difficultés de succion et de déglutition • Cardiomyopathie hypertrophique précoce • Hépatomégalie • Problèmes respiratoires dus à l'atteinte diaphragmatique • Mise en évidence du déficit en maltase acide : test rapide au buvard mais devant être confirmé par une autre technique (dosages biochimiques, tests génétiques) • Diagnostic de référence réalisé sur fibroblastes en culture, ou sur une biopsie musculaire
- **Évolution sévère à court terme** avant l'existence de l'enzymothérapie substitutive dont l'efficacité est prouvée à condition d'être administrée précocement : régression voire disparition de la cardiomyopathie; allongement de la survie ; progrès moteurs et fonctionnels. Risque d'apparition de complications secondaires, notamment neurologiques, après plusieurs années de traitement ;
- **forme juvénile** : début fin de l'enfance - début de l'adolescence • Myopathie +/- cardiomyopathie • Difficultés motrices et respiratoires • Évolution vers une insuffisance respiratoire sévère vers 15-20 ans ;
- **forme de l'adulte** : début après 20 ans • Faiblesse musculaire modérée • Cardiopathie exceptionnelle • Mais atteinte respiratoire souvent au premier plan • Errance diagnostique fréquente • Évolution lente compatible avec une espérance de vie prolongée.

### Maladie de Cori (ou maladie de Forbes) ou glycogénose de type III

ORPHA 366 - MIM 232400

• Incidence estimée à 1/100 000 naissances • Due à un défaut d'un ou des deux sites d'activité de l'enzyme débranchante (**gène AGL** localisé sur le chromosome 1) nécessaire pour dégrader les points de branchement lors du catabolisme du glycogène • Dans les conditions physiologiques, l'action successive des deux sites distincts de l'enzyme débranchante (un site glucosidase et un site transférase), transforme le glycogène en glucose dans le foie et dans les muscles et le rend alors utilisable par l'organisme • Dans la glycogénose de type III, le glycogène qui s'accumule a une structure anormale avec de nombreux points de branchement et des chaînes périphériques courtes. • Quatre formes de glycogénoses de type III selon le(s) site(s) enzymatique(s) atteint(s) et l'organe touché :

- **Forme IIIa** : (maladie de Cori ; maladie de Forbes): les deux activités de l'enzyme sont défectueuses à la fois dans les muscles et dans le foie • Absence de protéine • Forme la plus fréquente de la maladie (85% des cas) • Début dans la petite enfance • Atteinte hépatique prédominante • Hépatomégalie dans l'enfance disparaissant à l'âge adulte • Amélioration de la symptomatologie hépatique après la puberté.
- **Forme IIIb** : les deux activités de l'enzyme sont défectueuses uniquement dans le foie • Les muscles dont le cœur, sont épargnés.
- **Forme IIIc** : seule l'activité glucosidase de l'enzyme est manquante.
- **Forme IIId** : seule l'activité transférase de l'enzyme est manquante à la fois dans les muscles et dans le foie • Conservation de la protéine. • Tolérance au jeûne variable avec risques d'hypoglycémie • Hépatomégalie précoce s'atténuant à l'âge adulte • Retard de croissance statural et psychomoteur • Faiblesse musculaire pouvant être sévère • Parfois, cardiomyopathie hypertrophique • Dans 15% des cas, atteinte hépatique isolée.

### Maladie d'Andersen (ou amylopectinose) ou glycogénose de type IV

ORPHA 367 - MIM 232500

• Due au déficit de l'enzyme branchante du glycogène (**gène GBE1** localisé sur le chromosome 3), entraînant le stockage, dans divers organes, d'un glycogène de

structure anormale, moins ramifiée, rappelant celle de l'amylopectine (maladie à polyglucosans) • Fréquente dans la communauté Ashkenaze • Tableau clinique extrêmement hétérogène avec atteinte hépatique et/ou neuromusculaire • Âge de début dans la forme neuromusculaire : de la période foetale à l'âge adulte • Forme foetale (forme la plus sévère) : diminution ou absence des mouvements fœtaux, arthrogrypose, hypoplasie pulmonaire et décès périnatal • Formes congénitales : hypotonie sévère, cardiomyopathie, défaillance respiratoire, atteinte neuronale associée.

- **Formes plus légères** : début tardif, faiblesse musculaire ou cardiomyopathie avec insuffisance cardiaque • Diagnostic prénatal possible.

### Maladie de McArdle ou glycogénose de type V

ORPHA368 - MIM 232600

- Due au déficit de l'enzyme débranchante, dite phosphorylase musculaire ou myophosphorylase (codée par le **gène PYGM** localisé sur le chromosome 11) • Impossibilité de dégrader normalement le glycogène en glucose • Prédominance masculine
- Pas de corrélation phénotype-génotype claire • Début généralement tard dans l'adolescence : intolérance musculaire à l'effort avec myalgies et crampes • Facteurs aggravants : stress, froid, alcool • Gonflement transitoire des masses musculaires
- Phénomène de "second souffle" (reprise progressive de l'exercice après repos, mise en jeu de l'utilisation des lipides et phosphorylation oxydative) • Fatigue douloureuse à l'effort (effort brutal ou effort soutenu) obligeant à s'arrêter • Risque, dans les formes les plus sévères, de rhabdomyolyse aiguë (élévation massive des CPK et myoglobulinurie) avec possible insuffisance rénale aiguë secondaire • Évolution le plus souvent stable, parfois sévère. • Déficit proximal pouvant s'installer chez les patients âgés après plusieurs années d'évolution • Atrophie musculaire proximale (bras, cuisse)
- Intérêt du grip-test (déclenchement de contracture douloureuse de l'avant-bras sous ischémie lors de la répétition ouverture-fermeture de la main en moins d'une minute) • Pas de traitement très efficace : régime protéique, rôle de la créatine, adaptation de l'effort/hygiène de vie.

### Maladie de Tarui ou glycogénose de type VII

ORPHA 371 - MIM 232800

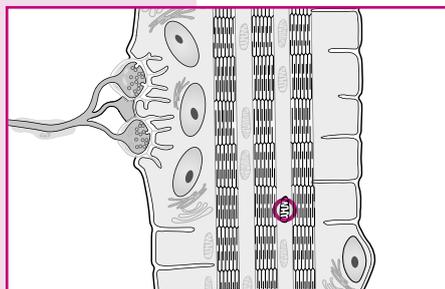
- Maladie très rare ; une centaine de cas dans le monde (principalement Japonais et Ashkénazes) • Ne touche que quelques personnes en France • Due à un déficit en phosphofructokinase (**gène PFKM** localisé sur le chromosome 12), empêchant la dégradation normale du glycogène en glucose • 3 isozymes PFK (phosphofructokinase) : musculaire (PFK-M) ; hépatique (PFK-L) ; plaquettes/fibroblastes (PFK-P)
- Intolérance musculaire à l'effort débutant dans l'enfance (douleurs et crampes à l'exercice) avec récupération au repos • Myoglobulinurie rare sauf si exercice violent
- Parfois faiblesse musculaire permanente • Évolution le plus souvent stable, parfois sévère.

## Prise en charge

- Conseils diététiques appropriés et différenciés selon le type de glycogénose • Régime riche en protéides • Fractionnement des repas en petites collations fréquentes • Consommation de glucides programmée en fonction de l'effort physique à fournir • En cas d'hypoglycémie, pratiquer un apport nocturne continu de sucres et de nutriments par l'intermédiaire d'une sonde gastrique • Éviter les efforts intenses • Aménager des temps de repos • Entraînement physique contrôlé pour améliorer les performances physiques • Kinésithérapie et assistance ventilatoire le cas échéant • Assurer la meilleure autonomie possible • Enzymothérapie substitutive dans la glycogénose de type II • Perspectives de thérapie génique pour la maladie de McArdle (apport adénoviral de cADN de myophosphorylase).

## LIPIDOSES musculaires

ORPHA 206953



**Maladies génétiques autosomiques récessives. Myopathies en relation avec le métabolisme des lipides se manifestant le plus souvent lors du jeûne, du stress et/ou lors d'un l'exercice physique.**

- Les lipidoses musculaires sont dues à un défaut dans la chaîne de réactions chimiques qui transforment les graisses apportées par l'alimentation en énergie utilisable par l'organisme (bêta-oxydation des acides gras, voie de dégradation des acides gras, qui se déroule dans les mitochondries (sauf la première étape qui a lieu dans le cytoplasme), et dans d'autres organites cellulaires que sont les peroxysomes
- Les graisses s'accumulent dans les cellules musculaires et ne peuvent être utilisées.
- Intolérance à l'effort caractérisée par la survenue de douleurs musculaires pendant ou après l'exercice physique • Éventuellement associées : altération de la conscience, atteinte cardiaque, myoglobinurie, hypoglycémie suite à l'exercice physique • Début néonatal, dans l'enfance ou à l'âge adulte selon la lipidose en cause • Évolution extrêmement variable • Certaines lipidoses musculaires ne se manifestent que par le manque d'adaptation de l'organisme à l'effort et au jeûne • Plusieurs types de lipidoses selon le déficit enzymatique observé.

### Déficit en carnitine

ORPHA 158 - MIM 212140

- Dû à un déficit en transporteur de la carnitine (gène localisé sur le chromosome 5)
- Le rôle principal de la carnitine est de contrôler l'entrée des acides gras à longue chaîne (>C14) dans les mitochondries et d'intervenir dans la formation des acylcarnitines à partir des acides gras à chaînes moyenne et courte au niveau de la matrice mitochondriale • Faiblesse musculaire proximale et progressive avec accès d'hypoglycémie • Cardiopathie parfois associée • Chez le jeune enfant, possibilité d'épisodes d'encéphalopathie en rapport avec les accès d'hypoglycémie • Récupération possible grâce à un traitement adapté.

### Déficit en carnitine-palmitoyl transférase de type II (CPT II)

ORPHA 228302 - MIM 255110

- Gène localisé sur le chromosome 1 • L'enzyme CPT II, associée à la membrane mitochondriale interne, catalyse le transport des acides gras à chaîne longue ou très longue en leur permettant de franchir les membranes mitochondriales, première étape de la bêta-oxydation des acides gras • Deux formes différentes selon l'âge du début • Chez l'enfant : affection généralisée et létale • Chez l'adulte jeune : début au cours des 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> décennies, parfois plus tardivement • Selon les organes touchés : forme "musculaire" ou forme "hépatocardiomyopathique" • Faiblesse musculaire • Atteinte cardiaque (cardiomyopathie, troubles du rythme) • Atteinte hépatique
- Récupération possible grâce à un traitement adapté • Nombre de cas publiés supérieur à 300.

### Déficit partiel en CPT II

- Crampes musculaires et myoglobinurie intenses, prolongées, paroxystiques à l'effort. Parfois douleurs permanentes • Récupération entre les accès en général.

### Déficit en acyl CoA déshydrogénase

ORPHA 309120

- Gène localisé sur le chromosome 12 • Atteinte proche de celle du déficit en CPT II
- Différentes formes cliniques en fonction de la longueur des chaînes constituants les acides gras sur lesquels agissent des enzymes acyl-CoA déshydrogénases spécifiques
- Myopathie globale ou proximale (forme dégradée de l'âge adulte) • Récupération possible sous traitement adapté.

### Déficit en VLCAD (*Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase*)

ORPHA 26793 - MIM 201475

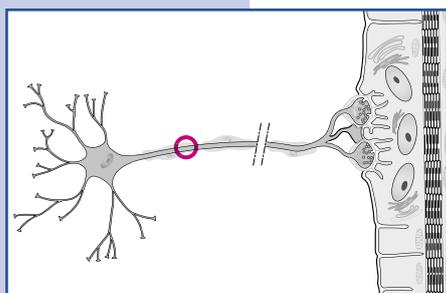
- Gène situé sur le chromosome 17, impliqué dans la  $\beta$ -oxydation des lipides dans la mitochondrie
- Tableau clinique hétérogène allant de la cardiomyopathie fatale à une myopathie débutant à l'adolescence.

### Prise en charge

- Limiter les efforts, aménager des temps de repos, surveiller le régime alimentaire
- Déficit en carnitine et déficit en CPT II - carnitine, pas d'exercice prolongé, régime pauvre en graisses et riche en hydrates de carbone, ne pas sauter de repas
- Déficit en acyl- CoA déshydrogénase : parfois sensible à la riboflavine (vitamine B2).

## Maladies de **CHARCOT-MARIE-TOOTH** (CMT)

ORPHA166



Maladies génétiques, autosomiques dominantes ou autosomiques récessives ou dominantes liées à l'X. Atteinte des nerfs périphériques. L'atteinte peut primitivement concerner soit la gaine de myéline (CMT1 et CMT4), soit l'axone (CMT2), soit la gaine de myéline et l'axone [formes intermédiaires dominantes liées à l'X (CMTX) ou autosomiques dominantes (DI-CMT)]. Prévalence en Europe : 25/100 000. Environ 30 000 personnes atteintes en France.

- Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices
- Selon localisation de l'atteinte nerveuse : CMT de type I (atteinte initiale de la gaine de myéline avec diminution des vitesses de conduction motrices) et CMT de type II (dégénérescence axonale avec des vitesses de conduction motrices sensiblement normales)
- Âge d'apparition très variable, débutant généralement par les pieds qui se creusent, puis deviennent insensibles et peu stables
- Amyotrophie distale en particulier des mollets, des cuisses, des avant-bras et des mains
- Atteintes en principe bilatérales
- Steppage s'installant de façon progressive provoquant chutes, entorses et difficulté à courir
- Réduction du périmètre de marche
- Rétractions tendineuses entraînant une mise en "griffe" des orteils
- Atteinte des mains non systématique, généralement après plusieurs années d'évolution : diminution de force, mouvements fins difficiles à exécuter, doigts en "griffe", possible perte de la fonction de pince
- Fatigabilité
- Crampes fréquentes surtout en période d'évolution
- Troubles de la sensibilité profonde et superficielle possibles
- Douleurs
- Sévérité de l'atteinte très variable d'un



patient à l'autre y compris dans une même famille • Évolution imprévisible • Degré de handicap allant d'une simple gêne à la marche à l'usage d'un fauteuil roulant (environ 10 % des cas) • Atteinte peu fréquente du nerf phrénique provoquant une insuffisance respiratoire plus ou moins importante • Évolution généralement lente • Diagnostic basé sur l'électroneuromyogramme (ENMG), et prise de sang pour les formes identifiées au niveau génétique • Le recours à une biopsie nerveuse reste exceptionnel • Formes surtout différenciées par mode de transmission et localisation génétique.

### Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 1 (CMT1)

• Autosomiques dominantes, démyélinisantes • Représentent près de 50 % des cas de CMT • Dues à des anomalies :

- **du gène PMP22** (localisé sur le chromosome 17) codant les protéines de myéline PMP-22 (**CMT1A**, ORPHA 101081 - MIM 118220 ; **CMT1E**, ORPHA 90658 - MIM 118300) ;
- **du gène MPZ (CMT1B)**, ORPHA 101082 - MIM 118200) codant une protéine membranaire de la cellule de Schwann ;
- **du gène LITAF** (localisé sur le chromosome 16) codant un facteur impliqué dans la dégradation des protéines (**CMT1C**, ORPHA 101083, MIM 601098) ;
- **du gène EGR2** (localisé sur le chromosome 10) codant un facteur de transcription (**CMT1D**, ORPHA 101084, MIM 607678) ;
- **du gène NEFL** (localisé sur le chromosome 8) codant une protéine des neurofilaments légers (**CMT1F**, ORPHA 101085, MIM 607734) ;
- **du gène FBLN5** (localisé sur le chromosome 14) codant une protéine ayant un rôle dans l'adhésion des cellules endothéliales, en interaction avec les intégrines. (CMT associée à une dégénérescence maculaire liée à l'âge et une peau hyperélastique, MIM 608895).

### Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 4 (CMT4)

• Autosomiques récessives, démyélinisantes • Dues à des mutations :

- **du gène GDAP1** (localisé sur le chromosome 8), codant une protéine qui joue un rôle dans le développement neuronal (**CMT4A**, ORPHA 99948, MIM 214400) ;
- **du gène MTMR2** (localisé sur le chromosome 11), codant une phosphatase associée à la myotubularine (**CMT4B1**, ORPHA 99955, MIM 601382) ;
- **du gène SBF2** (localisé sur le chromosome 11) codant une pseudophosphatase associée à la myotubularine (**CMT4B2**, ORPHA 99956, MIM 604563) ;
- **du gène SH3TC2** (localisé sur le chromosome 5) codant une protéine à domaines SH3 et TPR (**CMT4C**, ORPHA 99949, MIM 601596) ;
- **du gène NDRG1** (localisé sur le chromosome 8), codant une protéine signal qui jouerait un rôle dans la différenciation cellulaire (**CMT4D**, ORPHA 99950, MIM 601455) ;
- **du gène EGR2** (localisé sur le chromosome 10) codant un facteur de transcription (**CMT4E**, ORPHA 99951, MIM 605253) ;
- **du gène MPZ** (localisé sur le chromosome 1) codant une protéine membranaire de la cellule de Schwann (**CMT4E**, ORPHA 99951, MIM 605253) ;
- **du gène PRX** (localisé sur le chromosome 19) codant la périaxine, protéine qui stabilise l'unité axone-cellule de Schwann (**CMT4F**, ORPHA 99952, MIM 614895) ;
- **du gène FGD4** (localisé sur le chromosome 12) codant la frabine, facteur d'activation des Rho GTPases (**CMT4H**, ORPHA 99954, MIM 609311) ;
- **du gène FIG4** (localisé sur le chromosome 6) codant une phosphatase (**CMT4J**, ORPHA 139515, MIM 611228).

### Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 2 (CMT2)

• Axonales, autosomiques dominantes ou récessives • Représentent près de 30 % des cas de CMT • Dues à des mutations :

- **du gène KIF1B** (localisé sur chromosome 1) codant la kinésine 1B, protéine qui joue un rôle dans le transport axonal (**CMT2A1**, ORPHA 99946, MIM 118210) ;

- **du gène MFN2** (localisé sur le chromosome 1) codant la mitofusine, protéine de fusion des mitochondries (**CMT2A2**, ORPHA 99947, MIM 609260) ;
- **du gène RAB7** (localisé sur chromosome 3) codant une protéine impliquée dans l'endocytose (**CMT2B**, ORPHA 99936, MIM 600882) ;
- **du gène LMNA** (localisé sur chromosome 1) codant la lamine A/C, protéine associée à la membrane nucléaire (**CMT2B1**, ORPHA 98856, MIM 605588) ;
- **du gène MED25** (localisé sur le chromosome 19) codant la sous-unité impliquée dans le contrôle de la transcription par recrutement de l'ARN polymérase II (**CMT2B2**, ORPHA 101101, MIM 605589) ;
- **du gène TRPV4** (localisé sur le chromosome 12) codant un canal cationique perméable au calcium (**CMT2C**, ORPHA 99937, MIM 606071) ;
- **du gène GARS** (localisé sur chromosome 7) codant l'enzyme ARNt-glycyl synthétase essentielle à la synthèse des protéines (**CMT2D**, ORPHA 99938, MIM 601472) ;
- **du gène NEFL** (localisé sur chromosome 8) codant une protéine constitutive des neurofilaments légers (**CMT2E**, ORPHA 99939, MIM 607684) ;
- **du gène HSPB1** (localisé sur chromosome 7) codant une protéine de choc thermique (**CMT2F**, ORPHA 99940, MIM 606595) ;
- **du gène MPZ** (localisé sur le chromosome 1) codant une protéine membranaire de la cellule de Schwann (**CMT2I**, ORPHA 99942, MIM 607677 ; **CMT2J**, ORPHA99943, MIM 607736) ;
- **du gène GDAP1** (localisé sur le chromosome 8) codant une protéine impliquée dans le développement neuronal (**CMT2K**, ORPHA 99944, MIM 607831) ;
- **du gène HSPB8** (localisé sur chromosome 12) codant une protéine de choc thermique (**CMT2L**, ORPHA 99945, MIM 608673) ;
- **du gène AARS** (localisé sur le chromosome 16) codant l'alanyl-t-ARN synthétase (**CMT2N**, ORPHA 228174, MIM 613287) ;
- **du gène DYNC1H1** (localisé sur le chromosome 14) codant la chaîne lourde de la dynéine cytoplasmique 1, participant au transport axonal (**CMT2O**, ORPHA 284232, MIM 614228) ;
- **du gène LRSAM1** (localisé sur le chromosome 9) codant une protéine impliquée dans l'adhésion moléculaire sélective des cellules (**CMT2P**, ORPHA 300319, MIM 614436) ;
- **du gène DHTKD1** (localisé sur le chromosome 10) codant une déshydrogénase E1 et des domaines transcétolases contenant la protéine 1 (**CMT2Q**, ORPHA 329258, MIM 615025) ;
- **du gène TRIM2** (localisé sur le chromosome 4) codant une protéine neuroprotectrice impliquée dans la dégradation des protéines (**CMT2R**, ORPHA 397968, MIM 615490) ;
- **du gène IGHMBP2** (localisé sur le chromosome 11) codant la protéine 2 de liaison des immunoglobulines Mu (**CMT2S**, ORPHA 443073, MIM 616155) ;
- **du gène MME** (localisé sur le chromosome 3) codant une protéine membranaire métallo-endopeptidase (**CMT2T**, ORPHA 443950, MIM 617017) ;
- **du gène MARS** (localisé sur le chromosome 12) codant une protéine méthionyl-t-RNA synthétase, impliquée dans la fixation de la méthionine sur son ARN de transfert (**CMT2U**, ORPHA 397735, MIM 616280) ;
- **du gène NAGLU** (localisé sur le chromosome 17) codant la protéine N-acétyl-alpha-glucosamidase impliquée dans l'hydrolyse des résidus terminaux de N-acétyl-D-glucosamine (**CMT2V**, ORPHA 447964, MIM 616491) ;
- **du gène HARS** (localisé sur le chromosome 5) codant la protéine histidyl-tRNA synthétase impliquée dans la fixation de l'histidine à son ARN de transfert (**CMT2W**, ORPHA 488333, MIM 616625) ;
- **du gène SPG11** (localisé sur le chromosome 15) codant la protéine spatacsine impliquée dans le maintien de l'intégrité axonale (**CMT2X**, ORPHA, MIM 616668) ;
- **du gène MORC2** (localisé sur le chromosome 2) codant une protéine facilitant la réparation des cassures de l'ADN double brin (**CMT2Z**, ORPHA 466768, MIM 616688) ;



- **du gène *TFG*** (localisé sur le chromosome 3) codant une protéine impliquée dans la fonction dynamique du réticulum endoplasmique lié aux microtubules (type Okinawa, ORPHA 90117, MIM 604484) ;
- **du gène *KIF5A*** (localisé sur le chromosome 12) codant une protéine des microtubules impliquée dans le transport des organites (ORPHA ?, MIM 602821).

### Maladies de Charcot-Marie-Tooth liées à l'X (CMTX)

- 10 % des CMT • Dues à des mutations :
  - **du gène *Cx32*** (localisé sur chromosome X) codant la connexine 32 (**CMTX1**, ORPHA 101075, MIM 302800 ; **CMTX2**, ORPHA 101076, MIM 302801 ; **CMTX3**, ORPHA 101077, MIM 302802 ; **CMTX4**, codes ORPHA 101078, MIM 310490) ;
  - **du gène *PRPS1*** (localisé sur le chromosome X) codant une enzyme impliquée dans le métabolisme des purines (**CMTX5**, ORPHA 99014, MIM 311070).
- Prévalence : 1,6/100 000.
- **du gène *AIFM1*** (localisé sur le chromosome X) codant un facteur mitochondrial impliqué dans la phosphorylation oxydative et le contrôle redox (ORPHA 101078, MIM 310490) ;
- **du gène *PDK3*** (localisé sur le chromosome X) codant une enzyme mitochondriale impliquée dans la phosphorylation de la sous-unité alpha des complexes E1 (ORPHA 352675, MIM 300905).

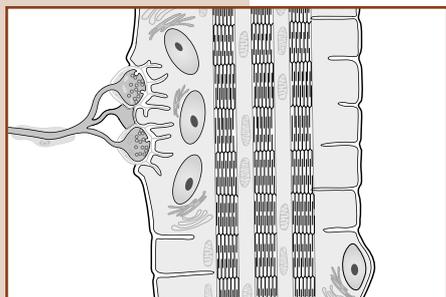
### Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type intermédiaire (DI-CMT)

- Autosomiques dominantes, démyélinisantes et axonales • Dues à des mutations :
  - **du gène *DNM2*** (localisé sur chromosome 19) codant la dynamine 2, protéine jouant un rôle dans le transport axonal (**DI-CMTB**, ORPHA 100044, MIM 606482), 37 cas ;
  - **du gène *YARS*** (localisé sur chromosome 1) codant une enzyme impliquée dans la synthèse d'ARN de transfert (**DI-CMTC**, ORPHA 100045, MIM 608323), 35 cas ;
  - **du gène *MPZ*** (localisé sur le chromosome 1) codant une protéine membranaire de la cellule de Schwann (**DI-CMTD**, ORPHA 100046, MIM 607791), 12 cas ;
  - **du gène *KARS*** (localisé sur le chromosome 16) codant une protéine impliquée dans la fixation de la lysine sur son ARN de transfert (ORPHA 254334, MIM 613641), 1 cas ;
  - **du gène *PLEKHG5*** (localisé sur le chromosome 1) codant la pleckstrine, une protéine activant la voie de signalisation NF-kappa-B (ORPHA 369867, MIM 615376), 3 cas ;
  - **du gène *COX6A1*** (localisé sur le chromosome 12) codant la sous-unité 6A1 cytochrome c oxydase (ORPHA 369867, MIM 615376).

### Prise en charge

- Conseil génétique • Kinésithérapie pour lutter contre les rétractions musculo-tendineuses • Appareillage (releveurs de pieds, attelles, chaussures orthopédiques...) • Chirurgie orthopédique pour fixer les articulations des pieds • Aides techniques pour compenser les difficultés manuelles • Aides à la marche (cannes, fauteuil roulant électrique...).

## Maladies **INFLAMMATOIRES** DU MUSCLE



Maladies non héréditaires plurifactorielles, principalement d'origine auto-immune. Les principales myopathies inflammatoires recouvrent essentiellement les dermatomyosites, les polymyosites, les myosites à inclusions et les myopathies nécrosantes auto-immunes.

La nouvelle classification clinico-sérologique (Troganov) différencie les myopathies acquises idiopathiques en : polymyosites pures, dermatomyosites pures, myosites de chevauchement associées à des signes cliniques de connectivite et/ou à un auto-anticorps, myosites associées à un cancer (contexte paranéoplasique en l'absence d'auto-anticorps).

### **Dermatomyosite (ORPHA 221)**

- Microangiopathie (atteinte de l'endothélium des petits vaisseaux du derme et du muscle) médiée par le complément
- Début subaigu ou insidieux
- patients de tous âges
- Déficit moteur symétrique, proximal (ceintures scapulaire et pelvienne, muscles cervicaux)
- Signes cutanés : érythème lilacé des paupières, érythème en bande du dos des mains et des doigts, du pourtour unguéal
- Examens complémentaires : autoanticorps spécifiques, infiltrat inflammatoire périvasculaire, atrophie péri-fasciculaire
- Évolution variable : souvent rapide et grave en l'absence de traitement adapté, parfois plus lente voire chronique
- Association dermatomyosite et cancers fréquente (ovaires, poumons, pancréas, lymphome, estomac, côlon)
- Prévalence en Europe : 6/100 000.

### **Polymyosite (ORPHA 732)**

- Lyse des fibres musculaires par des lymphocytes cytotoxiques auto-réactifs
- Début insidieux proximal (ceintures scapulaire et pelvienne et muscles cervicaux) et symétrique
- Absence d'atteinte cutanée
- Diagnostic confirmé par biopsie musculaire : infiltrat inflammatoire endomysial, infiltrat périnécrotique, fibres envahies
- Prévalence en Europe : 7,1/100 000.

### **Myosite à inclusions (ORPHA 611)**

- Dépôts dans le muscle de protéines anormales
- Début insidieux à un âge tardif (le plus souvent après 50 ans)
- Prédominance masculine (2 hommes/1 femme)
- Sévérité plus grande chez les femmes
- Errance diagnostique particulièrement fréquente
- Chez 15 % de patients : associations à des affections auto-immunes associées (lupus, Sjögren, sarcoïdose...)
- Pas de risque accru de cancer
- Associations fréquentes avec certains auto-anticorps ( antinucléaires, Anti Ro 52/60, anti-RNP, gammopathie monoclonale)
- Place des anticorps anti-cN1A dans le diagnostic
- Impossibilité de se relever de la position accroupie
- Déficit moteur distal avec au moins une des atteintes suivantes : tibial antérieur, quadriceps, fléchisseurs du poignet et des doigts, palmaires
- Caractère souvent asymétrique du déficit moteur
- Troubles de déglutition fréquents
- Évolution lente et progressive
- Diagnostic confirmé par biopsie musculaire : présence de vacuoles bordées, infiltrat inflammatoire endomysial et périnécrotique,
- Très souvent réfractaire aux traitements immunosuppresseurs même non conventionnels
- Prévalence en Europe : 0,5/100 000.

### **Myopathies nécrosantes auto-immunes (ORPHA 206569)**

- Associées dans environ 60 % des cas à des auto-anticorps spécifiques des myosites : le plus souvent myopathie anti-HMG-CoA (ou anti hydroxyméthylglutaryl-CoA-réductase) et myopathie associée aux anti-SRP (ou *anti-signal recognition particle*)
- Signes cliniques et histologiques parfois indiscernables d'une dystrophie musculaire

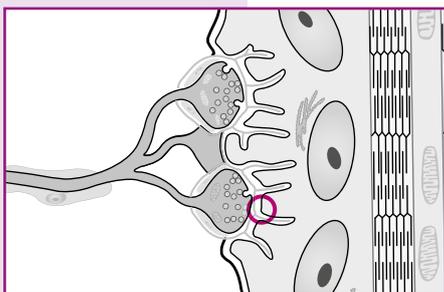
laire avec nécrose musculaire et CPK très élevées • les dosages des autoanticorps font le diagnostic • exposition aux statines fréquemment retrouvées (dans les formes adultes) • existence de formes pédiatriques récemment reconnues • Traitement par immunosupresseurs avec quelques cas de rémission spectaculaire.

### Prise en charge

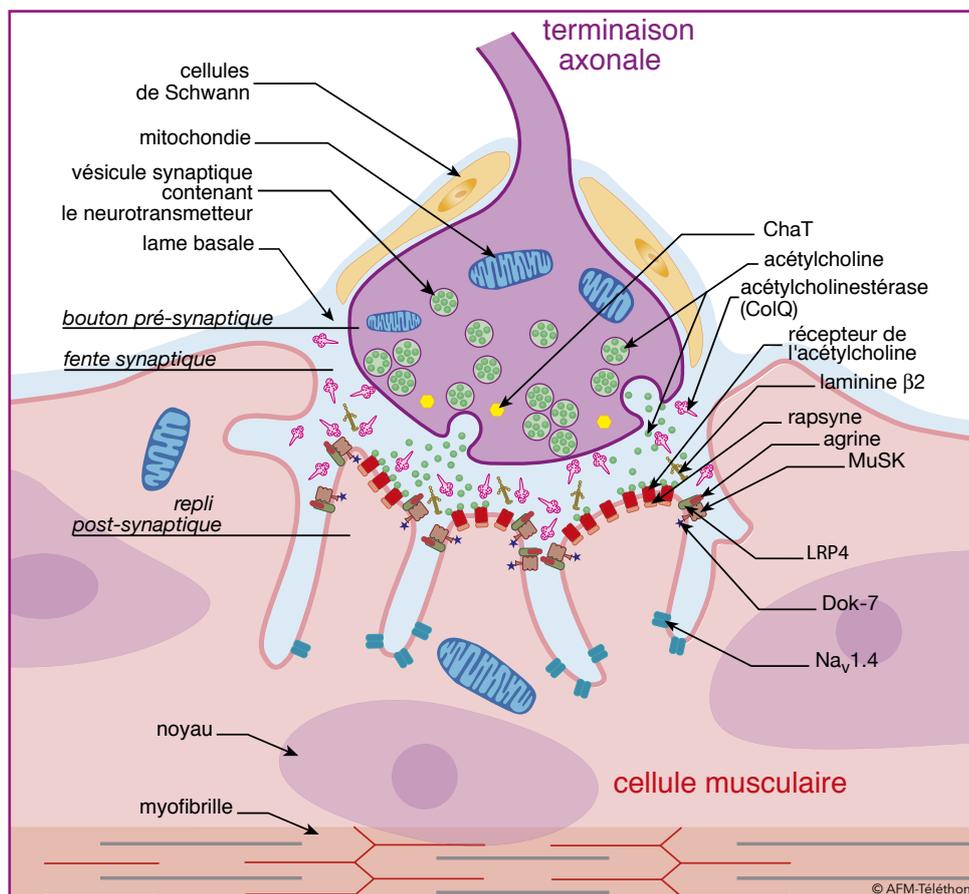
- Traitements symptomatiques (antalgiques, corticoïdes, immunosuppresseurs, immunoglobulines en injection IV...) de longue durée, en règle générale efficaces sauf dans les myosites à inclusions
- Kinésithérapie adaptée et remusclature sont souvent nécessaires en dehors des périodes de poussées de la maladie
- Prévention des infections pulmonaires. Investigations (en fonction du contexte) pour rechercher cancers (dermatomyosites) : scanner thoracique, mammographie, dosage des marqueurs tumoraux, fibroscopie bronchique, coloscopie, gastroscopie.

## MYASTHÉNIE AUTO-IMMUNE

ORPHA 589



Maladie non héréditaire, de type auto-immun : la plupart des personnes atteintes de myasthénie fabriquent des auto-anticorps se fixant sur les récepteurs de l'acétylcholine, situés au niveau de la jonction neuromusculaire. La myasthénie auto-immune touche 20 personnes sur 100 000.



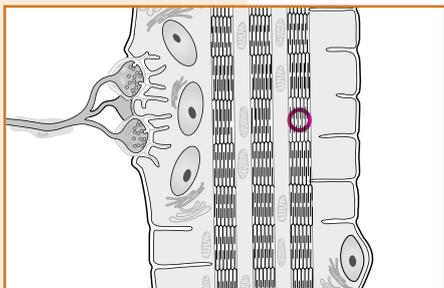
- Maladie liée à une réaction immune à médiation humorale dépendant des cellules T, dirigée contre la plaque motrice de la membrane post-synaptique
- La forme avec anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (**anti-RACH**) est de loin la plus fréquente
- Existence de formes (un peu différentes sur le plan clinique) avec anticorps dirigés contre la protéine MuSK, un récepteur tyrosine-kinase spécifique du muscle (**anti-MuSK**), contre la protéine LRP4 *low-density lipoprotein receptor-related protein* (**anti-LRP4**) protéine identifiée comme un récepteur de l'agrine ; l'interaction entre LRP4 et l'agrine active MuSK
- Anomalie de la transmission neuromusculaire, débutant à tout âge mais le plus souvent, de 20 à 30 ans chez les femmes et de 40 à 60 ans chez les hommes
- Faiblesse et fatigabilité musculaires d'intensité et de durée variables pouvant toucher n'importe quel muscle
- Fluctuations importantes des manifestations
- Aggravation à l'effort et/ou à la répétition du mouvement
- Généralement, faiblesse musculaire peu importante le matin augmentant dans la journée et améliorée par le repos
- Ptosis fluctuant (ou diplopie, voire ophtalmopégie), évocateur du diagnostic
- Risque de thymome
- Évolution variable par poussées de gravité variable, avec des rémissions plus ou moins complètes ou des exacerbations imprévisibles, aboutissant à un handicap extrêmement variable selon les individus
- Risque de décompensation de la myasthénie pendant la grossesse, l'accouchement ou le post-partum.
- Diagnostic confirmé par différentes méthodes : tests pharmacologiques qui déclenchent une amélioration significative de la force musculaire ; mise en évidence dans le sérum d'anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (anti-RACH) ou anti-tyrosine kinase musculaire (anti-MuSK) ou anti-LRP4
- Études électrophysiologiques avec stimulation répétitive des nerfs et/ou électromyographie de fibre unique (EMG-FU)
- Symptômes d'alarme pouvant annoncer une crise myasthénique : gêne respiratoire, dysphagie majeure, aggravation rapide des symptômes de la maladie.

## Prise en charge

- Scanner thoracique initial à la recherche d'un thymome lors de la découverte d'une myasthénie
- Penser à l'association avec une autre maladie auto-immune tout au long du suivi
- Anticholinesthésiques
- Corticothérapie
- Immunosuppresseurs
- Thymectomie
- En cas de poussée aiguë : assistance ventilatoire
- Précautions anesthésiques
- Certains médicaments sont contre-indiqués : curare, bêta-bloquants, certains antibiotiques, magnésium en injection intraveineuse
- Vaccins vivants atténués (polio buccal, rubéole...) contre-indiqués en cas de traitement.

## MYOPATHIES congénitales

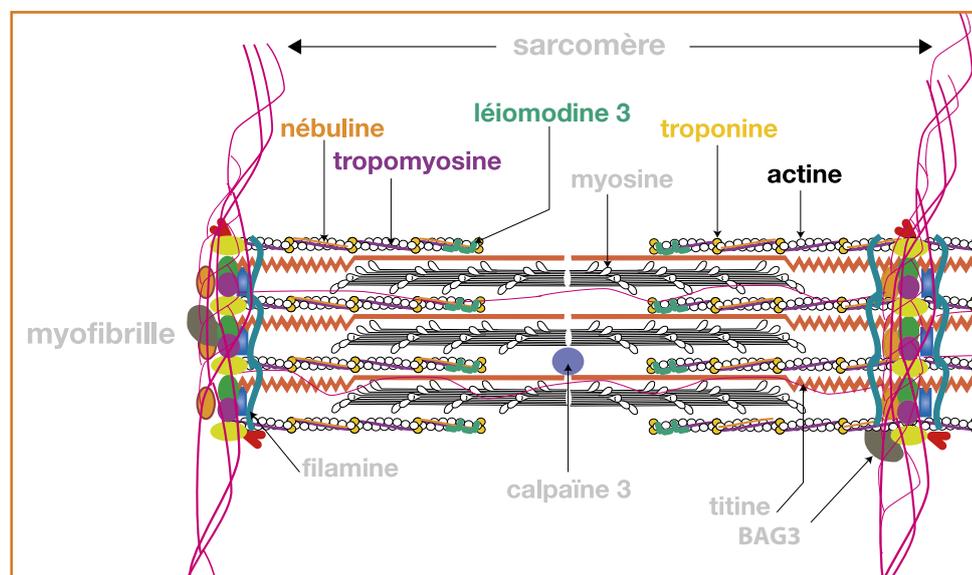
ORPHA 97245



Groupe hétérogène de maladies génétiques rares, autosomiques dominantes, autosomiques récessives ou récessives liées à l'X. Débutent généralement précocement. Le chiffre de prévalence est de 3,8/100 000.

- Différents types de myopathies congénitales individualisés grâce à la biopsie musculaire et aux études ultrastructurales (microscopie électronique)
- Début, en règle générale, précoce (de la naissance à 6 mois/1 an, voire plus)
- Possibilité d'un début plus tardif selon la forme de la maladie
- En principe non évolutives : affections constitutionnelles (anomalies structurelles de la fibre musculaire) sans processus dé-

généralif • En général, plus la maladie est apparue tôt, plus elle peut mettre en jeu le pronostic vital surtout en cas d'atteinte des muscles respiratoires • Une amélioration n'est toutefois pas exclue • Chez les enfants plus grands et les adultes, elles sont en général beaucoup moins invalidantes et souvent compatibles avec une marche autonome • Les myopathies associées à un dysfonctionnement de RyR1 sont parmi les plus fréquentes des myopathies congénitales.



### Myopathie congénitale avec bâtonnets ou *nemaline myopathy*

ORPHA 607 - MIM 161800

- Groupe hétérogène de maladies musculaires génétiques définies par l'existence d'anomalies de structure du muscle squelettique
- Caractérisées par la présence de petites inclusions en forme de bâtonnets dans la fibre musculaire
- Concernent 1 personne sur 100 000 environ
- Présentes dès la naissance ou peuvent se révéler plus tardivement, même à l'âge adulte
- Les formes les plus sévères se manifestent dès la naissance par une hypotonie généralisée diffuse (enfant mou) avec atteinte des mains, des pieds, du tronc et du visage, rétractions, importantes déformations articulaires, troubles de déglutition et atteinte de la fonction respiratoire
- Dans les formes à révélation plus tardive : déformations des pieds et de la colonne vertébrale (cyphoscoliose), performances sportives réduites
- Chez les grands enfants et les adultes : déficit non évolutif et en général modérément invalidant
- Plusieurs formes selon le mode de transmission et l'âge de début de la maladie
- Seulement 50 % des cas répertoriés sont associés à des gènes responsables identifiés à ce jour, codant des protéines des filaments fins sarcomériques intervenant dans la contraction musculaire.

- **NEM 1** (ORPHA 607 - MIM 609284) : **Déficit en tropomyosine 3 (gène *TPM3*)** localisé sur le chromosome 1 codant l'alpha-tropomyosine lente, autosomique dominante (formes modérées intermédiaires et à début dans l'enfance) et autosomique récessive (forme congénitale sévère) ;

- **NEM 2** (ORPHA 607 - MIM 256030) : **Déficit en nébuline (gène *NEB*)** localisé sur le chromosome 2), autosomique récessive (formes congénitales typiques modérées et forme congénitale sévère) ;

- **NEM 3** (ORPHA 607 - MIM 161800) : **Déficit en  $\alpha$ -actine squelettique (gène *ACTA1*)** localisé sur le chromosome 1), autosomique dominante (formes modérées et sévères), autosomique dominante de novo (formes modérées et sévères), autosomique récessive (forme congénitale sévère, ou forme avec excès en myofilaments fins), mosaïque germinale (formes modérées et sévères) ;

- **NEM 4** (ORPHA 171881 - MIM 609285) : **Déficit en bêta-tropomyosine (gène *TPM2*)** localisé sur le chromosome 9), autosomique dominante (forme congénitale typique) ;

- **NEM 5** (ORPHA 607 6 MIM 605355) : **Déficit en troponine T lente (gène *TNNT1*)** localisé sur le chromosome 19), autosomique récessive (forme congénitale rapportée exclusivement dans la communauté "Amish" ;
- **NEM 6** (ORPHA 607 - MIM 609273) : **Déficit en BTB/Kelch (gène *KBTD13*)** localisé sur le chromosome 15, codant une protéine de la famille des BTB/Kelch), autosomique dominante (forme bénigne) ;
- **NEM 7** (ORPHA 607 - MIM 610687) : **Déficit en cofiline-2 (gène *CFL2*)** localisé sur le chromosome 14), autosomique récessive (forme congénitale typique).

### Myopathie congénitale avec cores centraux

ORPHA 597 - MIM 117000

- Maladie génétique, autosomique dominante ou récessive • Due à un défaut du récepteur de la ryanodine, canal calcique permettant le passage du calcium à travers la membrane de la cellule musculaire (**gène *RYR1*** localisé sur le chromosome 19)
- Ce gène *RYR1* est aussi un des gènes en cause dans l'hyperthermie maligne (MIM 145600) • Manifestations différentes selon l'âge de début de la maladie • Degrés de sévérité très différents chez les individus atteints appartenant à la même famille et ayant la même anomalie génétique • Souvent détectée durant l'enfance et parfois à la naissance, peut apparaître plus tardivement, voire à l'âge adulte • Peut être découverte à l'occasion d'une crise d'hyperthermie maligne lors d'une anesthésie (contracture musculaire généralisée associée à une élévation de la température du corps survenant à l'occasion d'une anesthésie générale avec certains produits).
- **Chez l'enfant** : hypotonie généralisée (enfant mou), retard d'acquisition de la marche, déformations orthopédiques (luxation de hanche, thorax et/ou pieds déformés), insuffisance respiratoire.
- **Chez l'adulte** : faiblesse musculaire diffuse avec parfois des déformations orthopédiques • Atteinte non progressive, habituellement modérément invalidante • Affection généralement compatible avec une scolarité et une vie sociale normales • Dans certaines formes sévères : restrictions de la marche, parfois assistance ventilatoire.
- La variabilité de l'expression clinique et le spectre des anomalies morphologiques associées aux quelques 250 mutations du gène *RYR1*, décrites à ce jour, suggèrent l'existence d'un continuum clinique et histologique.

### Myopathie congénitale myotubulaire

ORPHA 596 - MIM 310400

- Maladie génétique, récessive liée au chromosome X, due à des mutations dans le **gène *MTM1*** (localisé sur le chromosome X), codant la myotubularine, une enzyme impliquée dans la maturation des fibres musculaires • Fréquente réduction des mouvements fœtaux, associée à la présence d'un hydramnios • À la naissance : hypotonie néonatale et insuffisance respiratoire sévère, troubles de la déglutition, paralysie des muscles du visage (diplégie faciale), ptosis, ophtalmoplégie, déformations du thorax et des pieds souvent associées • Évolution le plus souvent rapidement fatale • Risque accru de péliose hépatique • Lorsqu'une réanimation respiratoire permet à l'enfant de passer le cap néonatal, il est susceptible d'acquérir avec beaucoup de retard la station assise, la station debout et même la marche • Faiblesse musculaire très marquée • Ophtalmoplégie • Développement intellectuel normal.

### Myopathie congénitale centronucléaire

- Maladie génétique autosomique dominante ou récessive • La moitié des formes autosomiques dominantes sont dues à des mutations dans le **gène *DNM2*** (localisé sur le chromosome 19) codant la dynamine 2 (ORPHA 169189 - MIM 160150) • Les formes autosomiques récessives sont dues à des mutations du **gène *BIN1*** (localisé sur le chromosome 2) codant l'amphiphysine 2 (ORPHA 169186 - MIM 255200), ou du **gène *MTMR14*** (localisé sur le chromosome 3) codant une protéine de la famille des myotubularines (ORPHA 169189 - MIM 160150) • Maladie proche cliniquement



de la myopathie myotubulaire avec laquelle elle a longtemps été confondue • La forme classique se transmet sur le mode autosomique dominant • De nombreux cas sont sporadiques • Présente dès la naissance mais peut apparaître plus tardivement, voire à l'âge adulte • Débute généralement dans la petite enfance par un retard d'acquisition de la marche • Faiblesse musculaire des membres inférieurs • Atteinte des muscles du visage • Atteinte de la musculature oculaire avec limitation des mouvements des globes oculaires (ophtalmoplégie) et chute de la paupière supérieure (ptosis) • Évolution variable, plus ou moins invalidante (en fonction de la faiblesse musculaire et des déformations orthopédiques) • Souvent lentement évolutive • Parfois perte de la marche autonome.

### **Myopathie congénitale avec multiminicores**

• Maladie génétique, autosomique dominante ou récessive, due le plus souvent à des mutations du **gène *SEPN1*** (localisé sur le chromosome 1), codant la sélénoprotéine de type N1, une glycoprotéine associée aux membranes du réticulum endoplasmique, jouant un rôle dans la protection du muscle contre les lésions causées par l'oxydation (ORPHA 2020 - MIM 255310) • Le **gène *RYR1*** peut aussi être en cause (MIM 117000) • Hypotonie néonatale • Troubles de la déglutition, paralysie des muscles du visage (immobilité faciale) • Atteintes diaphragmatique et cardiaque fréquemment associées • Retard d'acquisition de la marche, faiblesse musculaire diffuse, rétractions marquées au niveau de la colonne vertébrale (*rigid spine*) • Évolution très variable.

### **Myopathie congénitale avec surcharge en myosine ou myopathie à corps hyalins**

ORPHA 53698 - MIM 608358

• Maladie génétique, autosomique dominante ou récessive, due à des mutations dans le **gène *MYH7*** (localisé sur le chromosome 14), codant la chaîne lourde bêta de la myosine, protéine sarcomérique.

### **Myopathie congénitale avec atrophie musculaire et hypertrophie généralisée**

ORPHA 178461 - MIM 300696

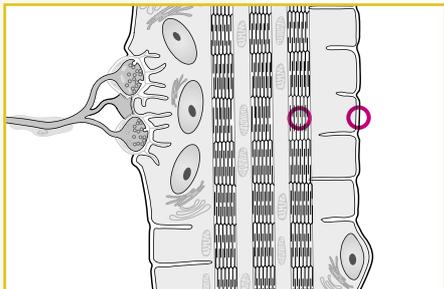
• Maladie génétique, récessive liée à l'X, due à des mutations dans le **gène *FHL1*** (localisé sur le chromosome X), codant la protéine FHL1, impliquée dans le développement du tissu musculaire. • Forme frontière avec les myopathies rétractiles et les syndromes scapulopéroniers.

## Prise en charge

• Conseil génétique • Kinésithérapie adaptée (mobilisation articulaire, relaxateurs de pression...) et appareillage pour lutter contre les rétractions et les déformations des membres, du rachis et de la cage thoracique • Chirurgie de la scoliose (formes graves) • Prise en charge respiratoire intensive (ventilation nasale, trachéotomie...) dans les formes graves • Surveillance cardiaque • Aides techniques (fauteuil roulant électrique, informatique...) pour assurer la meilleure autonomie possible.

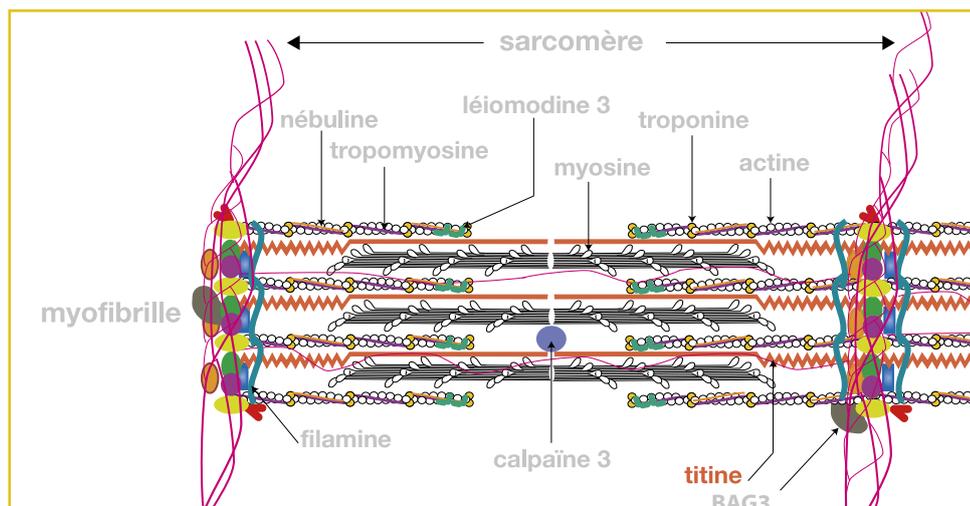
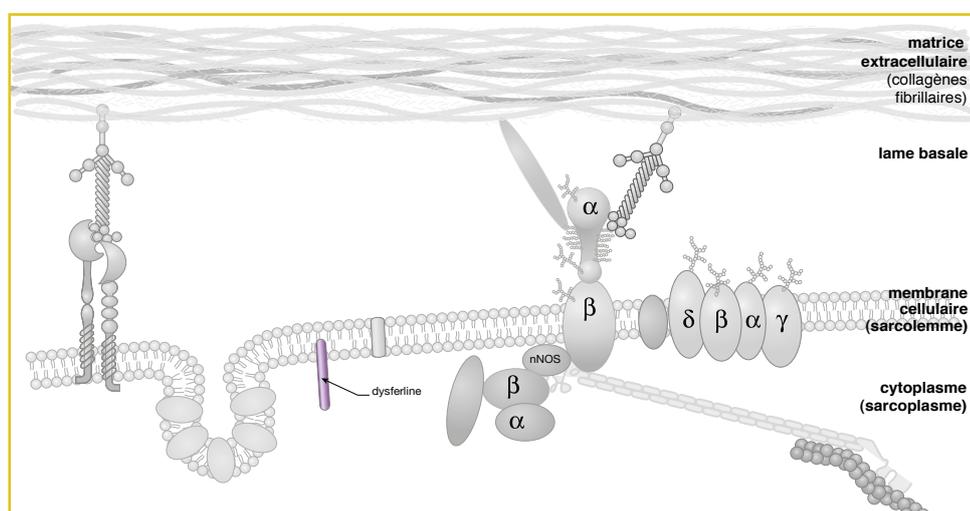
## MYOPATHIES DISTALES

ORPHA 599



Groupe hétérogène de maladies génétiques, autosomiques dominantes ou récessives, ayant pour particularité de toucher principalement les muscles des extrémités des membres (jambes, pieds, avant-bras, mains).

• Déficit et atrophie des muscles des extrémités des membres (jambes, pieds, avant-bras, mains) apparaissant à l'adolescence ou à l'âge adulte • Progression ascendante de l'atteinte musculaire n'excluant pas une extension proximale du déficit et évolution relativement modérée selon le type.



### Myopathie distale de type Miyoshi

• Maladie autosomique récessive, fréquente dans les populations endogames, due à un déficit de la dysferline, une protéine localisée à la membrane de la fibre musculaire ou à un déficit de l'anoctamine 5, une protéine transmembranaire

• Myopathie distale la plus fréquente en France • Début chez l'adulte jeune avant 25 ans à la loge postérieure des jambes • Les premiers signes sont une incapacité à se tenir debout sur la pointe des pieds, à monter les escaliers, à courir et

à sauter • Faiblesse et atrophie du mollet, parfois asymétrique au début • Muscles intrinsèques des pieds épargnés • Évolution relativement lente, marquée par une atteinte des muscles de la ceinture pelvienne, entraînant une incapacité à marcher (dans un tiers des cas, au bout de 10 ou 15 ans d'évolution en moyenne) • Plus tardivement, les muscles des membres supérieurs et des épaules sont atteints • Parfois formes sévères et formes à évolution très rapide • Absence d'atteinte cardio-respiratoire • Prévalence : 0,26/100 000.

### Déficit en dysferline

ORPHA 45448 - MIM 254130

• La dysferline (**gène *DYSF*** localisé sur le chromosome 2) joue un rôle dans la fusion et la réparation membranaires et pourrait également intervenir dans la transduction d'un signal • La dysferline interagit avec des protéines liées à la membrane telles que les annexines A1 et A2 • Le même gène *DYSF* est également en cause dans une des formes récessives de dystrophie musculaire des ceintures (LGMD2B et dans la myopathie distale de la loge antérieure de jambe (MDAT) • La myopathie de Miyoshi et la LGMD2B peuvent être présentes dans une même famille • Il en est de même pour la myopathie de Miyoshi et la MDAT.

### Déficit en anoctamine 5

ORPHA 45448 - MIM 613319

• L'anoctamine 5 (**gène *ANO5*** localisé sur le chromosome 11) est une protéine impliquée dans le fonctionnement du canal chlorure activé par le calcium. • Elle jouerait aussi un rôle dans les mécanismes de réparation membranaire.

### Dystrophie musculaire tibiale de type Udd ou titinopathie

ORPHA 609 - MIM 600334

• Maladie autosomique dominante, due à des mutations du **gène *TTN*** (localisé sur le chromosome 2) codant la titine, protéine du sarcomère qui maintient les filaments de myosine et contribue à l'élasticité du muscle • En France, ne concerne à ce jour que quelques familles • Début tardif après 40 ans, habituellement entre 45 et 55 ans • Faiblesse musculaire (parfois asymétrique) des muscles releveurs du pied (muscle du tibial antérieur) : pieds "tombants" au bout de 10 ou 20 ans d'évolution • Légère atteinte des muscles de la cuisse chez environ 1 patient sur 10 • Atteinte cardiaque exceptionnelle • Évolution généralement lente et peu invalidante • Atteinte musculaire habituellement limitée aux jambes • Perte de la marche exceptionnelle • Les homozygotes présentent un tableau plus sévère s'apparentant aux myopathies des ceintures.

### Myopathie distale de type Nonaka

ORPHA 602 - MIM 605820

• Maladie autosomique récessive, due à des mutations dans le **gène *GNE*** (localisé sur le chromosome 9), codant une enzyme, l'UDP-N-acétylglucosamine  $\alpha$ 2-épimérase • *GNE* est aussi impliqué dans une autre myopathie, la myopathie à corps d'inclusions héréditaire (IBM2) • Rare (1 cas sur 1 million d'individus) principalement décrite au Moyen-Orient et en Asie (Japon, Chine) • Débute chez l'adulte jeune (au cours de la deuxième ou troisième décennie) par une atteinte des muscles de la loge antérieure de la jambe (pieds tombants et steppage) • Atteinte plus tardive de la loge postérieure des jambes et des muscles proximaux • Quadriceps longtemps épargné • Usage du fauteuil roulant après 10 à 15 ans d'évolution en moyenne • Déformations articulaires • Prévalence : 0,1/100 000 • Traitement substitutif par acide sialique à l'essai.

### Myopathie distale de type Welander

ORPHA 603 - MIM 604454

• Maladie autosomique dominante, principalement décrite en Suède • Due à des

mutations dans le **gène TIA1** (localisé sur le chromosome 2), codant la protéine TIA1, un élément-clé dans la dynamique des granules de stress • Début tardivement (après 40 ans) par une faiblesse des muscles extenseurs du pouce et de l'index s'étendant aux autres doigts : maladresse des mouvements fins des doigts (boutonnage, faire des nœuds, tenir une aiguille, taper sur un clavier...), puis difficultés pour étendre les doigts • Évolution lente • Atteinte musculaire limitée au-dessous des coudes dans près de la moitié des cas • Atteinte distale des membres inférieurs plus tardive (muscles de la loge antérieure des jambes) entraînant un steppage avec tendance à trébucher et à se tordre la cheville • Réflexes tendineux (achilléens) diminués

- Troubles vasomoteurs pouvant entraîner un refroidissement des mains et des pieds
- Prévalence : 10 /100 000.

### Myopathie distale de type Laing

ORPHA 59135 - MIM 160500

- Maladie autosomique dominante • Extrêmement rare, décrite à ce jour dans quatre familles dans le monde (Australie, Allemagne et Autriche) • Due à des mutations dans le **gène MYH7** (localisé sur le chromosome 14), codant la chaîne lourde bêta de la myosine cardiaque • Début infantile par une atteinte sélective tibiale antérieure : faiblesse des extenseurs des orteils (signe caractéristique du "gros orteil tombant") et des chevilles entraînant des troubles de la marche (tendance à trébucher) • Évolution lente des pieds vers la tête, de l'extrémité des membres (atteinte distale) vers leur racine (atteinte proximale) • Déficit s'étendant aux extenseurs des doigts (notamment de l'auriculaire) et des poignets au cours de la troisième décennie • Faiblesse proximale après 40 ans (muscles fléchisseurs de la nuque, des hanches et des épaules), ainsi que faiblesse des muscles abdominaux • Très peu invalidante, même à un âge avancé • Possible tremblement des mains chez quelques patients.

### Myopathie distale à début tardif de type Markesbery-Griggs

ORPHA 609 - MIM 600334

- Maladie autosomique dominante • Due à des mutations dans le **gène ZASP** (localisé sur le chromosome 10), codant une protéine du disque Z • Classée parmi les myopathies myofibrillaires.

### Myopathie distale avec déficit en filamine C

ORPHA 63273 - MIM 614065

- Maladie autosomique dominante • Due à des mutations dans le **gène FLNC** (localisé sur le chromosome 7), codant la filamine C, protéine capable de lier l'actine
- Classée parmi les myopathies myofibrillaires.

### Myopathie distale avec faiblesse des cordes vocales et du pharynx

ORPHA 59135 - MIM 606070

- Maladie autosomique dominante • Due à des mutations dans le **gène MATR3** (localisé sur le chromosome 5), codant une protéine de la matrice nucléaire.

### Myopathie distale à début précoce

- Maladie autosomique dominante • Due à des mutations dans le **gène KLHL9** (localisé sur le chromosome 9), codant la protéine *Kelch-like* homologue 9, impliquée dans l'assemblage du cytosquelette.

### Myopathie distale avec déficit en dynamine 2

- Maladie autosomique dominante • Due à des mutations dans le **gène DNM2** (localisé sur le chromosome 19), codant la dynamine 2, protéine cytoplasmique impliquée dans la formation des vésicules lors de l'endocytose.

### Myopathie distale avec déficit en VCP

- Maladie autosomique dominante • Due à des mutations dans le **gène VCP** (localisé

sur le chromosome 9), codant une protéine contenant la valosine, impliquée dans le système de dégradation protéasome-ubiquitine • Tableau associant une myopathie à inclusions avec démence précoce et maladie de Paget.

### Myopathie distale avec déficit en nébuline

• Maladie autosomique récessive • Due à des mutations dans le **gène NEB** (localisé sur le chromosome 2), codant la nébuline, protéine associée aux filaments fins du muscle strié.

### Myopathie distale avec déficit en cavéoline-3

• Maladie autosomique dominante • Due à des mutations dans le **gène CAV3** (localisé sur le chromosome 3), codant la cavéoline, protéine du sarcolemme • Présence inconstant du phénomène de *rippling* musculaire.

### Myopathie distale avec déficit en myotiline

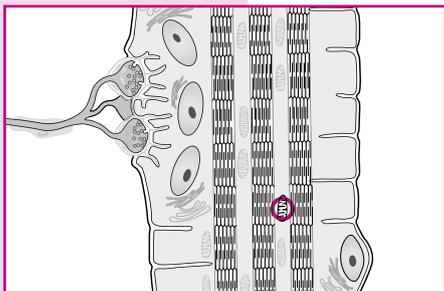
• Maladie autosomique dominante • Due à des mutations dans le **gène MYOT** (localisé sur le chromosome 5), codant la myotiline, protéine sarcomérique de la strie Z, se liant à l'alpha-actinine dans les muscles striés et cardiaque • Classée parmi les myopathies myofibrillaires.

## Prise en charge

• Conseil génétique • Kinésithérapie pour maintenir au mieux la souplesse des articulations • Appareillage, notamment releveur du pied • Éventuellement, aides techniques pour assurer la meilleure autonomie possible.

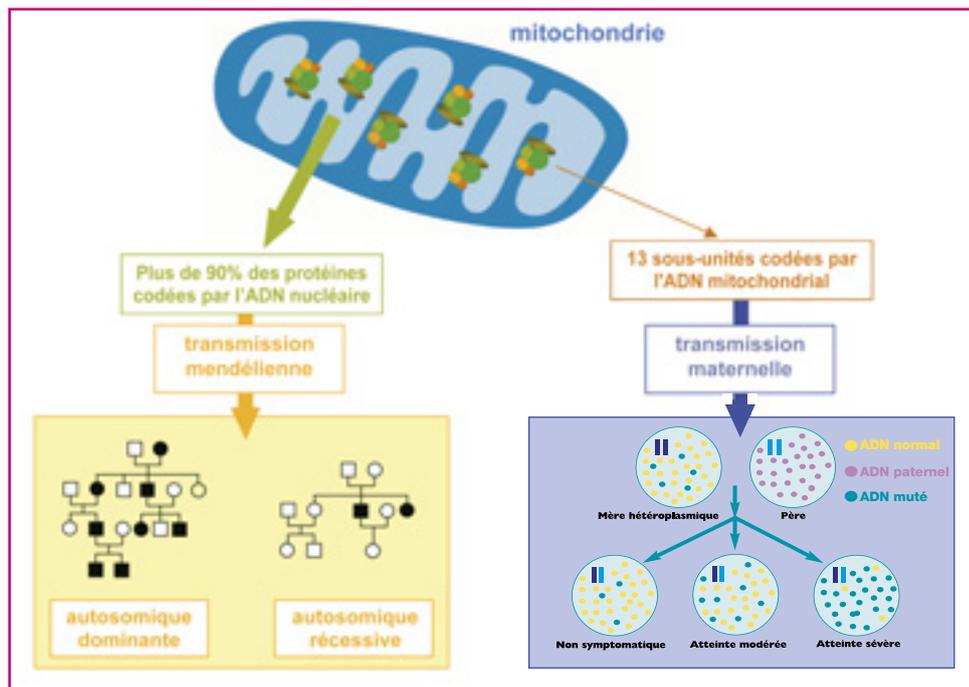
## MYOPATHIES MITOCHONDRIALES

ORPHA 254854



Maladies génétiques dues à un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cause fréquente d'errance diagnostique. Pathologie rare à évoquer. Importance de la connaissance des grands syndromes.

• Les mitochondries sont les "centrales énergétiques" de la cellule, qui en contient plusieurs centaines, voire plusieurs milliers • N'importe quelle cellule de l'organisme, n'importe quel organe peut être touché • Les tissus les plus énergivores tels que le muscle squelettique, le muscle cardiaque et le système nerveux central sont les premiers et les plus sévèrement atteints lors des dysfonctionnements de la chaîne respiratoire • La transmission des myopathies mitochondriales est complexe : généralement mendélienne (gènes situés dans le noyau / ADN nucléaire), autosomique récessif ou autosomique dominant selon le cas • Cependant, pour certaines formes, la transmission est de type maternel (gènes localisés dans les mitochondries / ADN mitochondrial), les mitochondries n'étant en principe transmises que par la mère • Nombreuses formes cliniques en fonction du territoire le plus atteint • Myopathies débutant dès la petite enfance ou à l'âge adulte • Évolution progressive sans fluctuations : ophtalmoplégie, rétinite pigmentaire, surdité de perception, bloc cardiaque, neuropathie, syndrome cérébelleux • Manifestations cliniques très variables pour



une même mutation au sein d'une même famille (variation du taux d'hétéroplasmie (ADNmt) et expressivité variable de certaines mutations) • Une même entité clinique peut être liée à des mutations différentes • Difficulté majeure pour le conseil génétique dans les cas de mutation de l'ADNmt • Évolution variable selon la sévérité de la maladie • Elles comportent notamment les syndromes de MELAS, de MERRF et de Kearns-Sayre • possibilité (récente) de diagnostic prénatal dans les maladies mitochondriales.

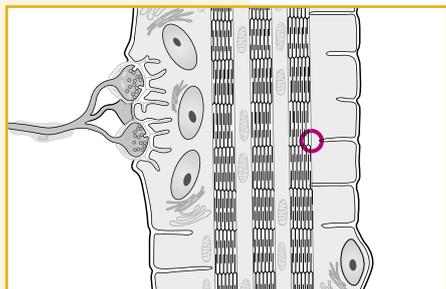
- **Le syndrome de MELAS** (ORPHA 550 - MIM 540000) (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*) associe Myopathie mitochondriale, Encéphalopathie, Acidose lactique et des tableaux neurologiques aigus ressemblant à des accidents ischémiques cérébraux.
- **Le syndrome de MERRF** (ORPHA 551 - MIM 545000) (*myoclonic epilepsy with ragged red fibers* ou épilepsie myoclonique avec fibres musculaires rouges déchiquetées) associe une myopathie, une épilepsie myoclonique progressive, une ataxie et une surdité.
- **Le syndrome de Kearns-Sayre** (ORPHA 480 - MIM 530000) associe des troubles de l'oculomotricité, des troubles de l'équilibre, une atteinte de la rétine et des troubles de conduction cardiaque nécessitant la pose d'un pacemaker.
- **Chez l'enfant** : atteinte des muscles (hypotonie, acidose lactique) • Très fréquemment, symptômes regroupés en syndromes avec atteinte du cerveau, du foie, des reins ou du cœur • Évolution sévère possible : atteinte cérébrale (troubles de l'équilibre, épilepsie, paralysie) • Difficulté à se nourrir et troubles de déglutition.
- **Chez l'adulte** : le plus souvent, myalgies, intolérance à l'effort • Ophtalmoplégie externe progressive et ptosis avec ou sans atteinte musculaire des membres • Évolution le plus souvent lente.

## Prise en charge

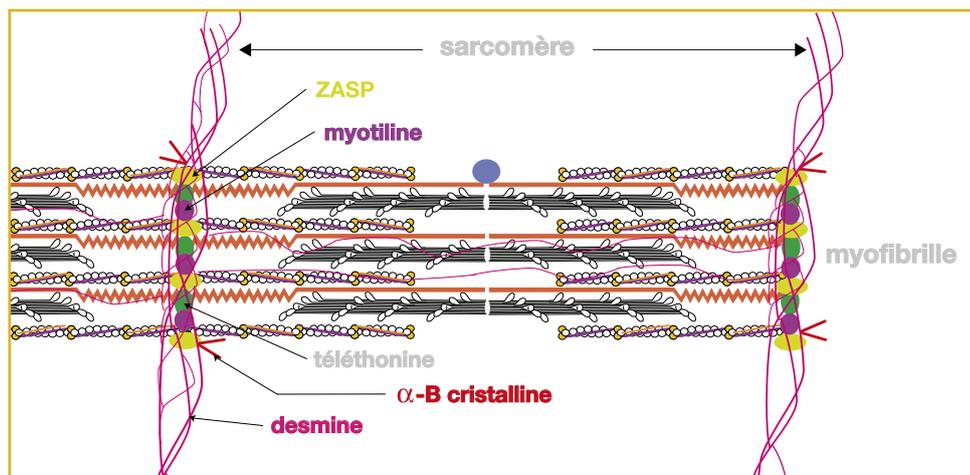
- Un diagnostic suffisamment précoce permet de mettre en route des traitements par co-enzyme Q ou par certaines vitamines, mais les résultats sont inconstants • Surveillance et traitement symptomatique selon l'atteinte • Kinésithérapie adaptée • Dispositif anti-ptosis • Appareillage • Aides techniques pour compenser les incapacités fonctionnelles • Ré-entraînement à l'effort • Aménager des temps de repos.

## MYOPATHIES MYOFIBRILLAIRES

ORPHA 593



Groupe hétérogène de maladies génétiques rares, autosomiques dominantes ou autosomiques récessives. Caractérisées par l'accumulation de matériel protéique dans les myofibrilles et des anomalies des filaments intermédiaires (filaments du cytosquelette).



- Le terme "myopathie myofibrillaire" est un concept histologique qui regroupe plusieurs myopathies caractérisées par une altération structurelle des myofibrilles, associée à une accumulation anormale de protéines provenant de leur dégradation
- Huit gènes sont identifiés à ce jour
- La myofibrille, formée par les myofilaments, est le support de la contraction musculaire ; elle est reliée à la membrane plasmique par les filaments intermédiaires qui permettent à la cellule musculaire d'avoir une certaine élasticité sans se rompre
- Les filaments intermédiaires sont constitués de complexes protéiques qui jouent un rôle fondamental dans la résistance cellulaire et contribuent à l'intégrité cellulaire
- Les filaments les plus importants sont constitués de desmine
- D'autres filaments, comme la vimentine, la nestine ou la synémine peuvent aussi être exprimés dans certains muscles
- Début, le plus souvent, en fin d'adolescence ou à l'âge adulte
- Faiblesse musculaire proximale (épaules et cuisses) ou distale (mains et pieds)
- Atteinte cardiaque fréquente, parfois inaugurale, avec ou sans atteinte des muscles squelettiques et/ou des muscles respiratoires, et/ou des muscles pharyngés
- Possible neuropathie périphérique associée.

### Desminopathie

ORPHA 98909 - MIM 601419

- Due à des mutations du **gène DES** (localisé sur le chromosome 2), codant la desmine, protéine constitutive d'un réseau de filaments intermédiaires protégeant l'intégrité structurale et fonctionnelle des myofibrilles lors des stress mécaniques
- Les mutations du gène *DES* entraînent un changement de structure pouvant conduire à la désorganisation et à l'agrégation des filaments
- En l'absence de mutations, les filaments de desmine peuvent aussi être désorganisés, du fait d'interactions avec d'autres protéines mutées telles que l'alpha-B cristalline ou la plectine
- Signes cliniques variables en fonction du type et de la localisation de la mutation
- Débute souvent à l'âge de jeune adulte par une faiblesse progressive des muscles squelettiques proximaux et distaux
- Souvent associée à une cardiomyopathie avec insuffi-



sance respiratoire • Importance d'un diagnostic précoce du fait de la fréquence et de la sévérité de l'atteinte cardiaque.

### Zaspopathie

ORPHA 98912 - MIM 605906

- Due à des mutations du **gène ZASP** (localisé sur le chromosome 10) codant une protéine du disque Z
- Allélique de la myopathie distale autosomique dominante de type Markesbery- Griggs, décrite dans quelques familles en Finlande, France et Espagne
- Début vers 30-40 ans
- Faiblesse progressive et variable des muscles de la loge tibiale antérieure de la jambe
- Les mutations du gène ZASP ont été identifiées dans quelques familles en France, Allemagne, Royaume-Uni et USA.

### Alpha-B cristallinopathie

ORPHA 98910 - MIM 608810

- Due à des mutations du **gène CRYAB** (localisé sur le chromosome 11), codant la protéine alpha-B cristalline, une protéine chaperonne nécessaire à la stabilisation de la desmine
- Une cataracte précoce y est souvent associée.

### Autres formes

- Dues à des mutations :
  - du **gène MYOT** (ORPHA 98911 - MIM 609200), localisé sur le chromosome 5, codant la myotiline, une protéine du disque Z impliquée dans l'assemblage des myofibrilles ;
  - du **gène FLNC** (ORPHA 171445 - MIM 609524), localisé sur le chromosome 7, codant la filamine C, une protéine du cytosquelette ;
  - du **gène BAG3** (ORPHA 199340 - MIM 612954), localisé sur le chromosome 10, codant une protéine anti-apoptotique ;
  - du **gène SEPN1** (ORPHA 84132 - MIM 602771), localisé sur le chromosome 1, codant la sélénoprotéine N1, glycoprotéine associée aux membranes du réticulum endoplasmique.

## Prise en charge

- Conseil génétique
- Kinésithérapie adaptée
- Surveillance de la fonction cardiaque
- Pose d'un pacemaker
- Surveillance de la fonction respiratoire
- Compensation des incapacités motrices par des aides techniques pour assurer la meilleure autonomie possible (appareillage releveur du pied, canne, fauteuil roulant électrique, informatique...).

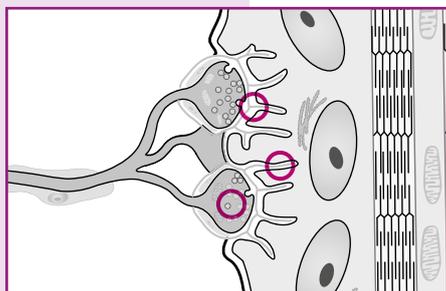
## Prévalence des maladies neuromusculaires

- En épidémiologie, l'incidence rapporte le nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée. La prévalence s'exprime généralement en «nombre de personnes pour 100 000 personnes par année», afin de permettre des comparaisons entre les populations et dans le temps (Insee).
- Les chiffres de prévalence publiés dans cette "Fiche Technique Savoir et Comprendre" concernent l'Europe et sont extraits de : "Les Cahiers d'Orphanet - Série Maladies Rares - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques" (Mai 2014). Orphanet a réalisé une étude systématique de la littérature afin d'estimer la prévalence des maladies rares en Europe. Ces estimations fournissent des indications sur la prévalence mais ne peuvent être tenues comme absolument exactes. Cette prévalence est calculée :
  - pour les maladies qui n'apparaissent qu'à la naissance : prévalence = incidence à la naissance x (espérance de vie des malades/espérance de vie de la population française (78 ans) prise comme référence pour l'espérance de vie de la population générale).
  - pour les autres maladies : prévalence = incidence x durée moyenne de la maladie.

# SYNDROMES MYASTHÉNIQUES

## congénitaux (SMC)

ORPHA 590



Maladies génétiques, dues à des anomalies des protéines de la jonction neuromusculaire, caractérisées par un défaut congénital de la transmission nerveuse au niveau de la jonction neuromusculaire. La prévalence en Europe serait de 0,30 pour 100 000.

- Début habituellement dès la naissance ou dans les premiers mois de vie
- Existence de formes révélées à l'âge adulte
- Fatigabilité anormale due à une faiblesse musculaire localisée ou généralisée, accentuée à l'effort
- Troubles oculaires (ptosis uni ou bilatéral souvent asymétrique, diplopie) et troubles "bulbaires" (fausses routes, voix nasonnée, fatigabilité de la mâchoire au cours du repas)
- Fluctuation de l'atteinte musculaire : aggravation en fin de journée ou à l'effort, variabilité d'un jour à l'autre
- Évolution variable selon le syndrome : par à-coups, progressive, peu évolutive ou encore amélioration avec le temps
- Récupération possible sous traitement adapté
- On distingue trois types de SMC selon que le défaut est situé en amont, au niveau ou en aval de la jonction neuromusculaire (synapse), entraînant respectivement des troubles pré-synaptiques, synaptiques et post-synaptiques.

### Syndrome myasthénique congénital pré-synaptique

ORPHA 98914 - MIM 254210

- Syndrome myasthénique congénital à apnée épisodique ou myasthénie infantile familiale
- Autosomique récessif, dû à une anomalie du **gène CHAT** (localisé sur le chromosome 10), codant la choline acétyltransférase ; défaut dans la production de l'acétylcholine qui traduit et transmet la commande motrice du nerf au muscle, ou manque de vésicules présynaptiques permettant de la stocker ; s'améliore en règle générale dans l'enfance
- Le risque d'apnées conditionne le pronostic.

### Syndromes myasthéniques congénitaux synaptiques

#### Déficit en acétylcholinestérase (ORPHA 98915 - MIM 603034)

- Autosomique récessif, dû à une mutation dans le **gène COLQ** (localisé sur le chromosome 3), codant le collagène Q qui permet l'ancrage de l'acétylcholinestérase à la jonction neuromusculaire
- L'acétylcholinestérase est une enzyme dont la fonction est de dégrader l'acétylcholine libérée dans la fente synaptique
- En l'absence de cette protéine, défaut de dégradation de l'acétylcholine prolongeant de façon excessive l'interaction de l'acétylcholine avec ses récepteurs.

#### Déficit en laminine $\beta 2$

- Autosomique récessive
- Dû à une mutation dans le **gène LAMB2** (localisé sur le chromosome 3), codant la chaîne  $\beta 2$  de la laminine.

#### Déficit en agrine (ORPHA 590 - MIM 254300)

- Autosomique récessive
- Dû à une mutation dans le **gène AGRN** (localisé sur le chromosome 1), codant l'agrine, composant de certaines lames basales et qui joue un rôle dans l'agrégation du récepteur de l'acétylcholine.

### Syndromes myasthéniques congénitaux post-synaptiques

- Les plus fréquents
- Dus à des mutations du récepteur de l'acétylcholine (RACH), réduisant le nombre ou affectant la fonction du canal ionique du RACH (allongement ou raccourcissement du temps d'ouverture du canal).

**Syndrome du canal lent autosomique dominant** (ORPHA 98913 - MIM 601462) et **syndrome du canal rapide autosomique récessif** (ORPHA 98913 - MIM 608930)

- Dus à des mutations dans les gènes **CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE** (localisés respectivement sur les chromosomes 2, 17, 2, 17), codant les différentes sous-unités (alpha, bêta, delta et epsilon) du récepteur de l'acétylcholine.

**Déficit en récepteur de l'acétylcholine** (ORPHA 98913 - MIM 608931)

- Autosomique récessif • Dû à des mutations :

- des gènes **CHRNE, CHRNB1, CHRND, CHRNA1** (localisés respectivement sur les chromosomes 17, 17, 2, 2) codant les sous-unités  $\epsilon$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\alpha$  du récepteur de l'acétylcholine ;

**Déficit en rapsyne** (ORPHA 98913 - MIM608931)

- Autosomique récessive • Dû à une mutation dans le gène **RAPSN** (localisé sur le chromosome 11), codant la rapsyne, protéine associée aux récepteurs de l'acétylcholine ;

**Déficit en DOK-7** (ORPHA 590 - MIM 254300)

- Autosomique récessive • Dû à une mutation dans le gène **DOK7** (localisé sur le chromosome 4), codant la protéine cytoplasmique DOK-7, intervenant dans la maturation des synapses neuromusculaires ;

**Déficit en MUSK** (ORPHA 98913 - MIM 608931)

- Autosomique récessive • Dû à une mutation dans le gène **MUSK** (localisé sur le chromosome 9), codant MUSK, récepteur tyrosine-kinase spécifique du muscle, jouant un rôle important dans le développement et la stabilité de la membrane musculaire ;

**Déficit du canal sodium musculaire NaV1.4** (ORPHA 98913 - MIM 614198)

- Autosomique récessive • Dû à une mutation dans le gène **SCN4A** (localisé sur le chromosome 17), codant la sous-unité  $\alpha$  du canal sodium musculaire, canal ionique membranaire ;

**Déficit en GFPT1**

- Autosomique récessive • Dû à une mutation dans le gène **GFPT1** (localisé sur le chromosome 2), codant la glutamine fructose-6-phosphate amidotransférase, rôle dans la production de glucosamine-6-phosphate pour la synthèse des glycoprotéines, glycolipides et protéoglycanes ;

**Déficit en plectine**

- Autosomique récessive • Dû à une mutation dans le gène **PLEC1** (localisé sur le chromosome 8), codant la plectine, protéine membranaire d'ancrage du cytosquelette ;

**Déficit en DPAGT1**

- Autosomique récessive • Dû à une mutation dans le gène **DPAGT1** (localisé sur le chromosome 11), codant une enzyme impliquée dans la synthèse des glycoprotéines.

**SMC liés à la voie de glycosylation liée à l'asparagine**

- Autosomiques récessives • Dûs à des mutations dans les gènes **ALG2** et **ALG14** (localisés respectivement dans les chromosomes 9 et 1).

## Prise en charge

- Les traitements anti-cholinestérasiques sont rarement efficaces dans les SMC mais doivent être essayés
- Certains SMC répondent bien au salbutamol
- Conseil génétique
- Kinésithérapie adaptée et personnalisée
- Assistance respiratoire dans les formes sévères, notamment chez l'enfant.



## FILNEMUS

FILNEMUS est une des 23 Filières de Santé Maladies Rares (FSMR) retenues par le Ministère dans le cadre du second plan national maladies rares 2011-2016. Les affections relevant de la filière FILNEMUS incluent les maladies du muscle (myopathies), les maladies de la jonction neuromusculaire, les maladies rares du nerf périphérique et les amyotrophies spinales infantiles. À ce jour, on compte en France entre 40 000 et 50 000 personnes atteintes de pathologie neuromusculaire.

FILNEMUS rassemble les centres de références et les centres de compétence neuromusculaires et intègre également les laboratoires de diagnostic, l'ensemble des acteurs de la prise en charge pluridisciplinaire, les chercheurs travaillant sur la thématique neuromusculaire, les associations de patients, les acteurs du domaine médico-social ainsi que les sociétés savantes concernées par les maladies neuromusculaires.

FILNEMUS a pour objectifs d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de maladies neuromusculaires et de favoriser les interactions entre les différents acteurs au service du patient.

Le site internet de FILNEMUS [www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr) est un outil d'informations et de communication à destination des professionnels concernés par la Filière ainsi que pour les patients atteints de maladies neuromusculaires et leur famille.

### Répartition géographique des Centres de référence et des Centres de compétences de la Filière de santé maladies rares FILNEMUS

Trois Centres de référence des maladies neuromusculaires

- Nord/Est/Île de France
- Atlantique/Occitanie/Caraïbes
- PACA/Réunion/Rhône-Alpes

▲ Sites coordonnateurs    ■ Sites constitutifs  
● Centres de compétences rattachés

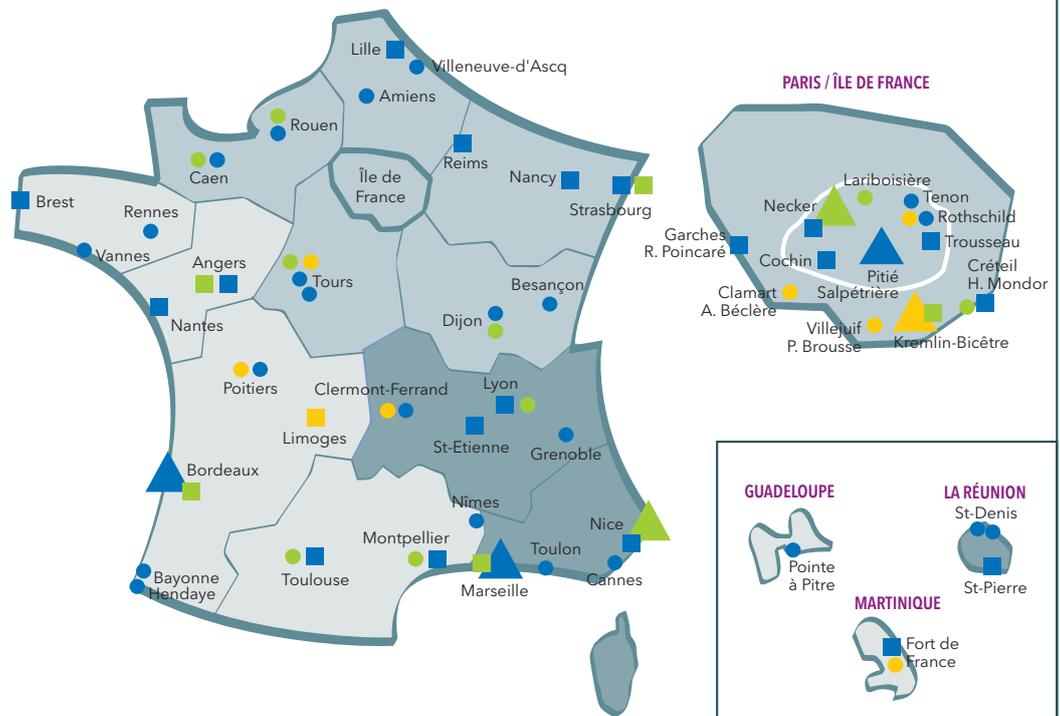
Chaque site ou centre comprend une consultation spécialisée neuromusculaire avec, le plus souvent, un pôle enfant et un pôle adulte.

Un Centre de référence des Neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques rares (NNERF)

- Site coordonnateur
- Sites constitutifs
- Centres de compétences rattachés

Deux Centres de référence pour les maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte CARAMMEL (Paris/Necker) et CALISSON (Nice)

- Sites coordonnateurs
- Sites constitutifs
- Centres de compétences rattachés





## INDEX DES MALADIES

- A**
- Acétylcholinestérase (déficit en)..... 54
  - Acyl CoA déshydrogénase (déficit en) ..... 37
  - Adynamie épisodique de Gamstorp..... 12
  - Alpha-B cristallinopathie..... 53
  - Alpha-dystroglycanopathies ..... 18
  - Alpha-sarcoglycanopathies..... 22
  - Amylopectinose..... 34
  - Amyotrophie spinale..... 11, 12
  - Andersen (Maladie d')..... 34
  - Andersen-Tawil..... 12, 13
- B**
- Bâtonnets (myopathie congénitale avec)..... 44
  - $\beta$ -sarcoglycanopathie..... 22
  - Becker (Dystrophie musculaire de)..... 32
  - Becker (Myotonie congénitale de)..... 13
- C**
- Calpaïnopathie..... 22
  - Canal lent (Syndrome du)..... 55
  - Canalopathie musculaire..... 12, 13
  - Canal rapide (Syndrome du)..... 55
  - Carnitine (déficit en)..... 36, 37
  - Carnitine-palmitoyl transférase de type II (déficit en)..... 36
  - Centronucléaire (myopathie congénitale) 45
  - Charcot-Marie-Tooth ..... 26, 37, 38, 40
  - CMT : voir Maladies de Charcot-Marie-Tooth..... 26, 37, 38, 40
  - Colonne raide (syndrome de la)..... 17
  - Cores centraux (myopathie congénitale avec)..... 45
  - Cori (Maladie de)..... 34
  - Cristallinopathie (Alpha-B)..... 53
- D**
- $\delta$ -sarcoglycanopathie..... 22
  - Dermatomyosite ..... 41
  - Desminopathie..... 52
  - DMOP : voir Dystrophie musculaire oculopharyngée ..... 28
  - Duchenne (dystrophie musculaire de) 31, 32
  - Dysferlinopathie : voir Dystrophies musculaires des ceintures ..... 22
  - Dystroglycanopathie..... 15, 31
  - Dystrophie musculaire des ceintures ..... 16, 20, 21, 48
  - Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale..... 27
  - Dystrophie musculaire oculopharyngée ... 28
  - Dystrophie myotonique..... 29, 30
  - Dystrophinopathie..... 31
- E**
- Emery-Dreifuss (dystrophie musculaire d')..... 20, 26
  - Enzyme branchante (déficit en) ..... 34
  - Enzyme débranchante (déficit en)..... 34, 35
  - Eulenburg (Paramyotonie d')..... 14
- F**
- Fibrodysplasie ossifiante progressive..... 32
  - FOP..... 32
  - Forbes (Maladie de)..... 34
  - FSH : voir Dystrophie facio-scapulo-humérale..... 27
  - Fukuyama (Dystrophie musculaire congénitale de type) ..... 18
- G**
- $\gamma$ -sarcoglycanopathie ..... 22
  - Gamstorp (Adynamie épisodique de)..... 12
  - Glycogénose musculaire ..... 33
- K**
- Kearns-Sayre (Syndrome de)..... 51
  - Kugelberg-Welander (Maladie de)..... 12
- L**
- Laing (Myopathie distale de type)..... 49
  - Laminopathie ..... 17, 26
  - LARGE (DMC avec mutation du gène) ..... 7, 15, 18, 19
  - LGMD : voir dystrophie musculaire des ceintures ..... 20, 21, 23, 25, 26
  - Lipidose musculaire..... 36
- M**
- Markesbery-Griggs (Myopathie distale de type)..... 49
  - McArdle (Maladie de) ..... 35
  - MEB : voir syndrome Muscle-œil-cerveau..... 19
  - MELAS (syndrome de) ..... 51
  - Mérosine (Dystrophie musculaire avec déficit en)..... 15, 16, 23
  - MERRF (syndrome de) ..... 51
  - Miyoshi (Myopathie de)..... 22, 47, 48
  - Multiminicores (Myopathie congénitale avec) ..... 46
  - Muscle-œil-cerveau (syndrome)..... 19
  - Myasthenia gravis : voir Myasthénie auto-immune..... 42
  - Myasthénie auto-immune..... 42
  - Myasthénique congénital (syndrome)..... 54
  - Myopathie à inclusions autosomique récessive (IBM2)..... 48
  - Myopathie avec cores centraux ..... 45
  - Myopathie centronucléaire ..... 45
  - Myopathie congénitale ..... 15, 19, 44, 45, 46
  - Myopathie distale ..... 22, 26, 47, 48
  - Myopathie mitochondriale ..... 51
  - Myopathie myofibrillaire..... 52
  - Myopathie myotubulaire ..... 46
  - Myosite à inclusions ..... 41
  - Myotonie chondrodystrophique ..... 14
  - Myotonie congénitale ..... 13, 14
  - Myotubulaire (Myopathie congénitale) 45, 46
- N**
- NEM 1 à NEM 7..... 44, 45
  - Nemaline myopathies ..... 44
  - Nonaka (Myopathie distale de type)..... 48
- P**
- Paralysie périodique hypokaliémique ..... 12
  - Paramyotonie d'Eulenburg..... 14
  - Phosphofructokinase (déficit en)..... 35
  - Phosphorylase (déficit en)..... 35
  - Polymyosite ..... 41
  - Pompe (Maladie de)..... 25, 33
  - PROMM : voir Dystrophie myotonique de type 2..... 30
- R**
- Récepteur de l'acétylcholine (déficit en)..... 43, 54, 55
  - RYR1 (myopathies associées à)..... 44
- S**
- Sarcoglycanopathie..... 22, 57
  - Schwartz-Jampel (Syndrome de)..... 14
  - Sélénopathie ..... 17
  - SMA (Spinal Muscular Atrophy) : voir Amyotrophies spinales..... 11
  - Steinert (dystrophie myotonique de) ..... 29, 30
  - Syndrome de la colonne raide (Rigid spine syndrome)..... 17
  - Syndrome de Walker-Warburg ..... 19
  - Syndrome du canal lent..... 55
  - Syndrome du canal rapide ..... 55
  - Syndrome MEB ou syndrome Muscle-Eye-Brain ..... 19
  - Syndrome myasthénique congénital..... 54
- T**
- Tarui (Maladie de)..... 35
  - Thomsen (Myotonie congénitale de) ... 13, 14
  - Titinopathie ..... 48
- U**
- Udd (Dystrophie musculaire tibiale de type)..... 48
  - Ullrich (Syndrome d')..... 16
- V**
- VLCAD (déficit en) ..... 37
  - Von Eulenburg (Paramyotonie de) ..... 14
- W**
- Walker-Warburg (Syndrome de)..... 19, 23
  - Welander (Myopathie distale de type) 12, 48
  - Werdnig-Hoffmann (Maladie de)..... 11
  - Westphal (Maladie de)..... 12, 13
- Z**
- Zaspopathie..... 53





## INDEX DES PROTÉINES

- A**
- Acétylcholinestérase (déficit en)..... 54
  - actine..... 7, 8, 31, 44, 49
  - ACVR1 ..... 32
  - Acyl-CoA déshydrogénase..... 37
  - agrine ..... 18, 43, 54
  - alanyl-t-ARN synthétase ..... 39
  - alpha-actine..... 44
  - alpha-B cristalline ..... 52, 53
  - alpha-dystroglycane..... 18, 19
  - alpha-glucosidase acide..... 33
  - alpha-tropomyosine ..... 44
  - amphiphysine..... 45
  - anoctamine..... 23, 47, 48
  - ARNt-glycyl synthétase ..... 39
- B**
- BAG3 ..... 53
  - bêta-tropomyosine..... 44
  - BTB/Kelch ..... 45
- C**
- calpaïne 3 ..... 22
  - canal chlore ..... 13, 14
  - canal sodium ..... 13, 14, 55
  - carnitine ..... 4, 36, 37
  - carnitine-palmitoyl transférase II..... 36
  - cavéoline 3 ..... 26
  - chaîne respiratoire mitochondriale ..... 50
  - cofiline-2 ..... 45
  - collagène Q..... 54
  - collagène 6..... 7, 15, 16
  - connexine 32..... 40,
  - CPT II ..... 36, 37
- D**
- desmine ..... 7, 24, 26, 52, 53
  - dihydropyridines ..... 13
  - DMPK ..... 29
  - DOK-7 ..... 55
  - DPAGT1..... 55
  - dynamine..... 4, 40, 45, 49
  - dynéine ..... 39
  - dysferline ..... 4, 7, 22, 47, 48
  - dystrophine ..... 7, 8, 18, 22, 31
- E**
- EGR2..... 38
  - émerine..... 7, 20
  - épimérase..... 48
- F**
- FHL1 ..... 46,
  - filamine C..... 4, 49, 53
  - FKRP ..... 7, 15, 16, 17, 19, 23
  - frabine ..... 38
  - fukutine ..... 7, 16, 18, 23, 24
- G**
- GDAP1 ..... 38, 39
  - GDP-mannose pyrophosphorylase B..... 25
- H**
- HSPB1..... 39
  - HSPB8..... 39
- I**
- intégrine alpha-7 ..... 2, 17
  - isoprenoïde synthétase..... 25
- K**
- Kelch-like homologue 9..... 49
  - kinésine 1B ..... 38
- L**
- lamines A/C..... 7, 17, 20
  - laminine 2 ..... 17, 18
  - laminine alpha-2 ..... 16, 23
  - laminine bêta-2 ..... 54
  - LIMS2..... 25
  - LITAF..... 38
- M**
- maltase acide ..... 34
  - mérosine ..... 2, 15, 16, 23
  - mitofusine ..... 39
  - MPZ..... 38, 39, 40
  - MuSK..... 43
  - myosine..... 4, 7, 8, 46, 48, 49
  - myotiline ..... 4, 7, 26, 50, 53
  - myotubularine..... 38, 45
- N**
- NDRG1 ..... 38
  - nébuline ..... 4, 7, 44, 50
  - NEFL..... 38, 39
- O**
- O-mannose bêta-1,2-N-acétylglucosaminyl-transférase ..... 19
  - O-mannosyl transférase 1 ..... 19, 23
  - O-mannosyl transférase 2..... 24
- P**
- PABPN1..... 28
  - périaxine ..... 38
  - perlecan ..... 14
  - PFK-L..... 35
  - PFK-M..... 35
  - PFK-P3..... 5
  - phosphatase (phosphatidyl-inositol biphosphate)..... 38
  - phosphofructokinase ..... 35
  - phosphorylase ..... 35
  - plectine ..... 24, 52, 55
  - PMP-22..... 38
  - protéino-O-glucosyltransférase ..... 25
- R**
- RAB7 ..... 39
  - rapsyne..... 55
  - riboflavine..... 37
  - ryanodine..... 45
- S**
- sarcoglycane ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ )..... 7, 18, 22, 31
  - SBF2 ..... 38
  - sélénoprotéine N1 ..... 53
  - SH3 ..... 38
  - SMN..... 11
- T**
- téléthonine ..... 7, 22
  - TIA1 ..... 49
  - titine..... 7, 23, 48
  - torsine ..... 25
  - TPR..... 38
  - transportine 3..... 27
  - TRAPP..... 24
  - tropomyosine ..... 7, 8, 44
  - troponine T..... 45
  - tyrosine-kinase ..... 43, 55
- U**
- UDP-N-acétylglucosamine..... 48
  - $\alpha$ 2-épimérase valosine..... 48
- Z**
- ZASP ..... 49, 53
  - ZNF9 ..... 29, 30

## EN SAVOIR +

**www.afm-telethon.fr**

Site internet de l'AFM-Téléthon.

**www.myobase.org**

Base documentaire sur les maladies neuromusculaires et le handicap moteur éditée par le service documentation de l'AFM-Téléthon.

**Fiches Techniques Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon**

- Dystrophie myotonique de Steinert, 2015.
- Dystrophie myotonique de type 2, 2015.
- Kinésithérapie dans la dystrophie myotonique de Steinert, 2014.
- Maladie de Charcot-Marie-Tooth, 2013.
- Myasthénie auto-immune : le suivi, 2013.
- HyperCKémie : stratégie diagnostique, 2013.
- Maladie de Charcot-Marie-Tooth, 2013.
- Myasthénie auto-immune : le suivi, 2013.
- Avancées médico-scientifiques neuromusculaires, 2012.
- Polymyosite pure, 2010.
- Dermatomyosite pure, 2010.
- Myosites idiopathiques, 2010.
- Myosite à inclusions sporadiques, 2010.
- Myosite de chevauchement, 2010.
- Canalopathies musculaires, 2010.
- Paromyotonie congénitale, 2010.
- Myotonies congénitales, 2010.
- Myotonies du canal sodium, 2010.
- Paralysies périodiques, 2010.
- Myobank : une banque de tissus pour la recherche, 2009.

- Rédaction : Tuy Nga Brignol (AFM-Téléthon), J. Andoni Urtizberea (Filnemus)
- Mise en page : Daniel Straumann 06 40 28 38 89
- Impression : l'Artésienne 03 21 72 78 90
- © AFM-Téléthon 11/2017 • ISSN : 1769-1850
- Reproduction sans but lucratif autorisée en mentionnant l'origine
- Correspondance : myoinfo@afm-telethon.fr



Association reconnue d'utilité publique

1, rue de l'Internationale - BP 59 - 91002 Évry cedex  
 Tél. : 33 (0)1 69 47 28 28 - Fax : 33 (0)1 60 77 12 16  
 Siège social : AFM - Institut de Myologie  
 47-83, boulevard de l'Hôpital - 75651 Paris cedex 13  
 www.afm-telethon.fr