

Les maladies neuromusculaires, une diversité qui se clarifie *

QU'APPELLE-T-ON MALADIE NEUROMUSCULAIRE ?

Les maladies neuromusculaires se traduisent pour la plupart par une **perte de force musculaire** transitoire (myasthénie, paralysies périodiques) ou permanente et s'aggravant progressivement (dystrophies musculaires progressives) ou stable (amyotrophies spinales). Cette perte de force s'accompagne le plus souvent d'une fonte musculaire (amyotrophie).

Ce sont des maladies liées à une anomalie, soit : de la fibre musculaire, de la jonction de celle-ci avec son nerf moteur (motoneurone), du nerf moteur (motoneurone périphérique).

Cet ensemble (fig. 1) constitué par la fibre musculaire, la jonction neuromusculaire et le motoneurone périphérique est **l'unité motrice** : son intégrité est indispensable à la contraction musculaire volontaire.

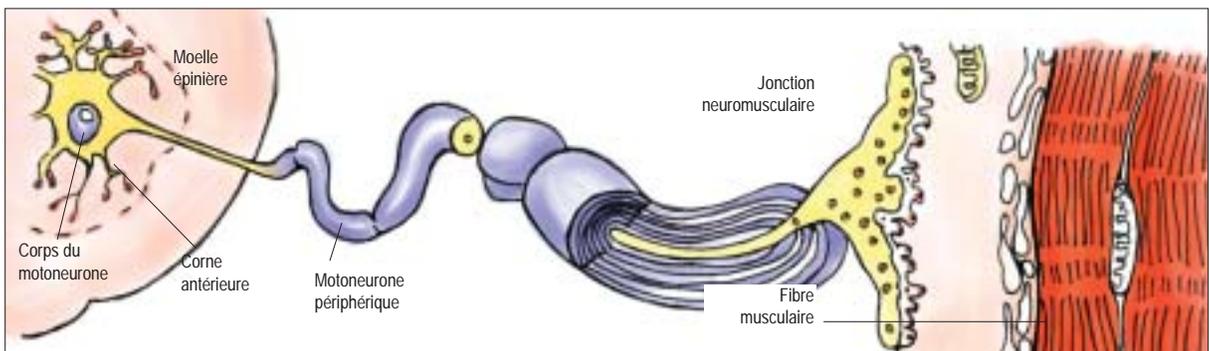


Figure 1.
L'unité motrice.

Il y a **plus de quarante maladies** liées à une atteinte primitive et isolée de l'unité motrice, que l'on peut rassembler en plusieurs groupes :

- **Atteintes de la fibre musculaire : (myopathies) :**
 - dystrophies musculaires progressives (dont Duchenne de Boulogne) ;
 - dystrophies musculaires congénitales ;
 - myopathies congénitales ;
 - maladies musculaires myotoniques ;
 - maladies métaboliques du muscle (myopathies métaboliques) ;
 - dermatomyosites.
- **Atteintes de la jonction musculaire :** myasthénie.
- **Atteintes du nerf moteur périphérique :** maladie de Charcot-Marie-Tooth.
- **Atteintes du motoneurone dans la corne antérieure de la moelle :** amyotrophies spinales infantiles.



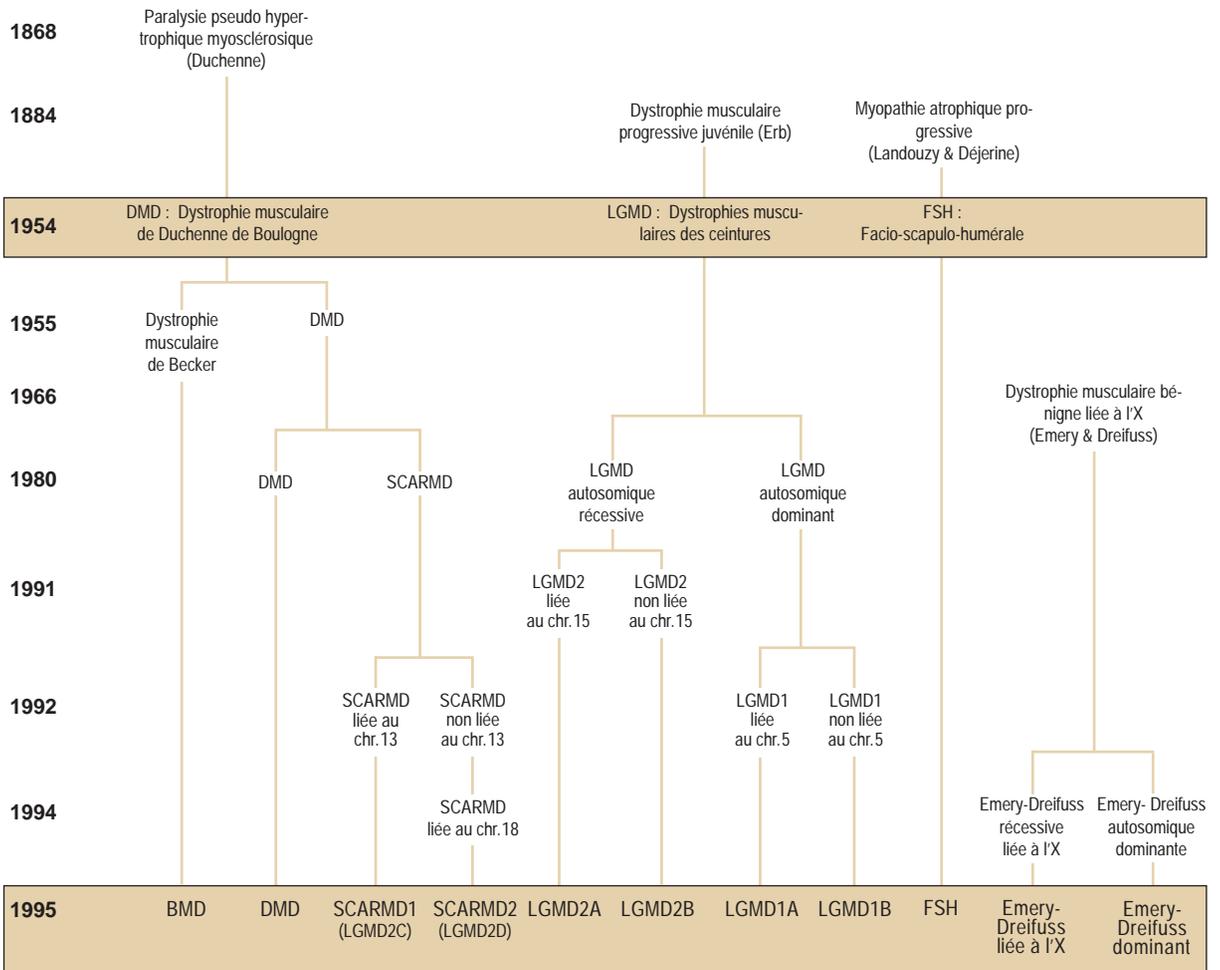
QUELLES SONT LES CARACTÉRISTIQUES COMMUNES DE CHAQUE GROUPE DE MALADIES ?

Les myopathies

LES DYSTROPHIES MUSCULAIRES PROGRESSIVES

Elles sont caractérisées par une diminution de force musculaire avec atrophie des muscles (mais dans certaines formes de dystrophie, il existe aussi une hypertrophie de certains muscles) et des anomalies à la biopsie musculaire. L'examen au microscope d'un prélèvement de muscle dystrophique montre des fibres qui se nécrosent (qui meurent) et d'autres qui régénèrent. Cette « formule nécrose-régénération » est évocatrice de dystrophie musculaire. Elle ne permet pas de faire le diagnostic du type de dystrophie musculaire dont il s'agit.

Les différentes formes de dystrophies musculaires se différencient (cf. articles spécifiques) par l'âge d'apparition du déficit musculaire, la répartition de la faiblesse et de l'atrophie musculaires (voir tableau) : atteinte de la face



Évolution de la classification des dystrophies musculaires progressives : appellation et destination des maladies entre elles.

et des épaules débutant dans la deuxième décennie dans la **dystrophie facio-scapulo-humérale ou maladie de Landouzy-Déjerine** ; début par la racine des membres dans la petite enfance dans la **dystrophie musculaire de Duchenne et la SCARM**, dans l'adolescence ou l'âge adulte dans la **dystrophie musculaire de Becker** et les **myopathies des ceintures** ; atteinte des muscles releveurs des paupières et de la déglutition débutant vers l'âge de 50-60 ans dans la **dystrophie oculo-pharyngée** ; déficit des muscles distaux (jambes, pieds, avant-bras, mains) débutant à l'âge adulte dans les **myopathies distales**.

Le développement de la génétique permet pour certaines d'entre elles de confirmer le diagnostic et de préciser le type par l'analyse génétique sur un prélèvement sanguin ou plus récemment par l'analyse de la protéine codée par le gène défaillant à partir d'un fragment musculaire : anomalies de la dystrophine dans la dystrophie musculaire de Duchenne ou de Becker, anomalie de l'adhéline dans la dystrophie musculaire sévère de l'enfance autosomique récessive (SCARM, anciennement appelée myopathie maghrébine).

Dans certaines formes de myopathie (dystrophie muscu-

laire des ceintures), le gène est déjà identifié ; pour d'autres, les gènes sont localisés (on connaît l'endroit où ils se trouvent sur tel chromosome), mais ils ne sont pas encore identifiés. Les avancées de la biologie moléculaire ont permis de découvrir que des maladies qui se présentent de la même façon (dystrophies musculaires touchant les ceintures des membres – ceinture scapulaire : épaules et omoplates ; ceinture pelvienne : hanches et bassin) sont liées à des anomalies génétiques différentes, précisant et faisant évoluer ainsi la classification des maladies (cf. tableau).

LES MALADIES MUSCULAIRES CONGÉNITALES

Elles s'expriment dès la naissance par une grande hypotonie. D'autres fois, elles passent inaperçues et ne sont diagnostiquées qu'à l'adolescence devant des enfants longilignes, en difficulté en gymnastique et qui développent une scoliose.

– **Les dystrophies musculaires congénitales** (cf. p. 292) s'accompagnent d'un aspect dystrophique des muscles, comparable à celui des dystrophies musculaires progressives, avec un important développement de tissu fibreux au sein du muscle dystrophique. La protéine en cause dans une de ces formes a été identifiée (il s'agit de la mérosine, protéine extracellulaire appartenant à l'enveloppe de la cellule musculaire), ce qui permet d'en faire un diagnostic précis.

– **Les myopathies congénitales** (cf. p. 292), quant à elles, sont des maladies différentes, liées à des anomalies de structures des fibres musculaires. Selon les anomalies repérées à la biopsie musculaire, on distingue les **myopathies congénitales à central core**, les **myopathies congénitales à bâtonnets** (ou myopathie némaline) dont certaines formes sont liées au chromosome 1 et sous la dépendance du gène de l'alphatropomyosine, les **myopathies à multiminicore**, les **myopathies centronucléaires et myotubulaires** (les plus graves d'entre elles).

LES MALADIES MUSCULAIRES MYOTONIQUES

Elles se traduisent par une myotonie, c'est-à-dire un retard au relâchement musculaire après une contraction (difficulté pour ouvrir les doigts après avoir serré le poing...).

– **La dystrophie myotonique de Steinert** (cf. p. 293) s'accompagne d'un déficit musculaire facial et distal au niveau des membres, ainsi que d'anomalies d'autres organes : cataracte, calvitie, troubles du rythme cardiaque, lithiase vésiculaire... (atteinte multisystémique).

– **Les myotonies congénitales, myotonie de Thomsen** de transmission



autosomique dominante, **myotonie généralisée de Becker** de transmission autosomique récessive, sont liées à des anomalies d'un canal chlore musculaire et n'entraînent pas de faiblesse musculaire.

– Les **paralysies périodiques** se traduisent par des accès de paralysie transitoires en rapport avec des modifications du taux de potassium dans le sang (kaliémie) et sont liées à des anomalies d'un canal sodium musculaire pour les formes hyperkaliémiques (**adynamie de Gamstorp** et **paramyotonie d'Eulenburg**) et d'un canal calcium pour les formes hypokaliémiques (**maladie de Westphal**).

LES MALADIES MÉTABOLIQUES DU MUSCLE

Elles touchent les processus de production de l'énergie nécessaire à la contraction musculaire. Il peut s'agir d'anomalies de transformation des formes de stockage de carburant (sucres – glycogène – graisses – acides gras) en molécules simples à partir desquelles la cellule fabrique de l'énergie : c'est le cas des **glycogénoses** et des **lipidoses**. Dans d'autres cas, c'est l'étape suivante de la fabrication d'énergie (synthèse d'ATP) dans la mitochondrie qui ne peut se réaliser (**myopathies mitochondriales**). Ces maladies se traduisent surtout par une intolérance à l'effort, une grande fatigabilité (du fait d'un épuisement métabolique musculaire rapide), s'accompagnant d'une atrophie musculaire plus ou moins marquée selon les cas.



LES DERMATOPOLYMYOSITES

Ce ne sont pas des maladies génétiques. Il s'agit de maladies auto-immunes. Pour une (des) raison(s) non encore élucidée(s), le système de défense de l'organisme (système immunitaire dont le rôle est de reconnaître et de détruire les micro-organismes (virus, bactéries...), les cellules et les corps étrangers à l'organisme) se retournent contre des constituants de l'organisme lui-même. Dans les dermatopolymyosites, il s'agit de constituants du muscle, bien que l'on ne sache pas précisément lesquels. Cela entraîne une forte réaction inflammatoire au niveau des muscles qui deviennent douloureux et qui vont s'atrophier. Le traitement consiste à calmer la réaction inflammatoire et la réaction auto-immune par des médicaments anti-inflammatoires et immunosuppresseurs comme les corticoïdes.



La myasthénie

C'est aussi une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire détruit un élément connu de la jonction neuromusculaire : (cf. p. 293).

Les neuropathies sensitivomotrices héréditaires ou maladies de Charcot-Marie-Tooth

Elles sont dues à des anomalies génétiques touchant la gaine « isolante » qui entoure les fibres nerveuses dans le nerf périphérique : la myéline. Les différentes anomalies de la myéline recensées dans ces maladies de Charcot-Marie-Tooth altèrent le fonctionnement de l'unité motrice : elles entraînent une faiblesse et une atrophie musculaires des extrémités des membres (mains, pieds...), plus ou moins précoce et plus ou moins grave et invalidante : (cf. p. 275).

Les amyotrophies spinales

Elles sont dues à une dégénérescence des motoneurones périphériques, dont le corps cellulaire (par opposition à l'axone, qui est le prolongement qui emprunte le trajet des nerfs périphériques) se situe dans la corne antérieure de la moelle épinière. La dégénérescence et la disparition des motoneurones périphériques entraînent celles des fibres musculaires innervées par les motoneurones, entraînant la disparition d'autant d'unités motrices : les muscles perdent leur force (paralysie) et leur volume (amyotrophie). Selon l'âge de début de la maladie, **on distingue trois grands types d'amyotrophies spinales** infantiles, dont la survenue est liée à des anomalies d'un même gène localisé sur le chromosome 5, mais dont la gravité pourrait être modulée par d'autres gènes adjacents : (cf. p. 270).



Quoiqu'il en soit, la connaissance des mécanismes responsables de ces maladies neuromusculaires permet non seulement de préciser, voire de redresser le diagnostic, ce qui est particulièrement important non seulement pour la prise en charge mais aussi pour le conseil génétique (deux maladies voisines ne se transmettent pas forcément sur le même mode, il est donc important d'en faire la distinction) mais aussi d'avoir une approche thérapeutique rationnelle s'attaquant aux causes des maladies. La prise en charge quotidienne s'attachant à limiter et à compenser les effets de la maladie n'en est pas moins indispensable à la réalisation d'un projet de vie unique qui est le propre de chacun, et à la mise en œuvre de thérapeutiques innovantes causales de ces maladies, lorsqu'elles seront opérantes.

Pour en savoir plus

Association

AFM : Association française contre les myopathies, 1, rue de l'internationale, B.P. 59, 91002 Évry cedex.

À lire

Bulletin Myoline, bulletin d'information médico-scientifique bimestriel, AFM.

Principales maladies neuromusculaires, fiche technique Myoline, AFM, 1995.

Diagnostic des maladies neuromusculaires, repère Myoline, AFM, 1995.

Vaincre les myopathies (VLM), magazine mensuel de l'AFM.

Serratrice G., *Abrégé des maladies neuromusculaires*, Paris, Masson, 1982.