

# 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.

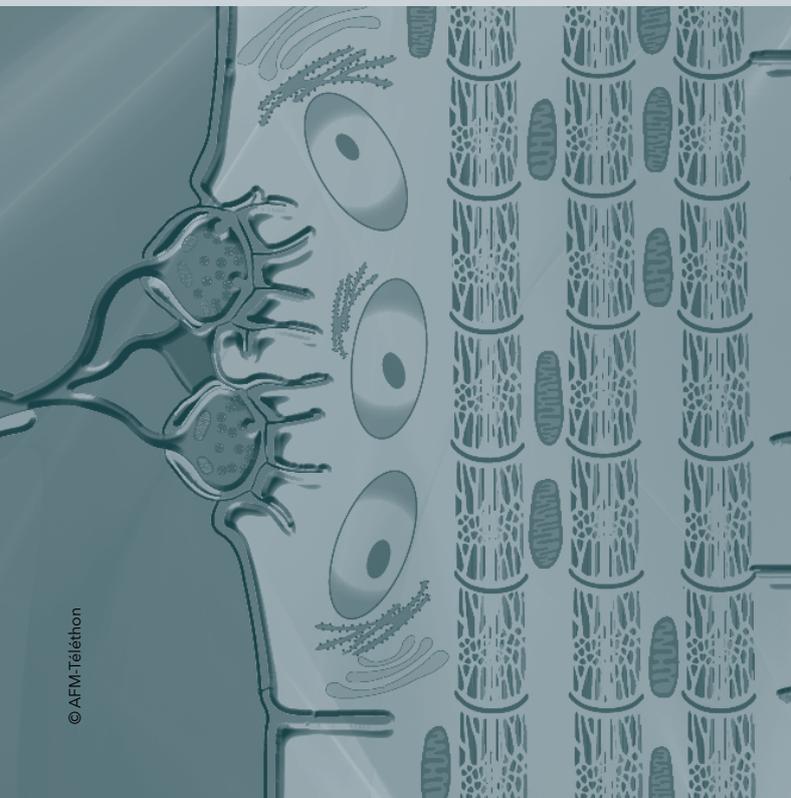
Pour chaque groupe de maladies, la zone de l'unité motrice et dans certains cas les protéines concernées sont indiquées dans une vignette.

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

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.....	7
<b>Modes de transmission</b> .....	9
- Transmission mendélienne.....	9
- Transmission maternelle .....	10
<b>Amyotrophies spinales proximales (ou SMA pour <i>Spinal Muscular Atrophy</i>)</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),.....	13
- Paralysie périodique hypokaliémique de type II .....	13
- Maladie de Westphal (paralysie périodique hypokaliémique) .....	13
- Syndrome d'Andersen-Tawil.....	13
<b>Canalopathies musculaires - Syndromes myotoniques non dystrophiques</b> .....	13
- Myotonie congénitale de Becker .....	13
- Myotonie congénitale de Thomsen .....	14
- Paramyotonie de Von Eulenburg.....	14
- Myotonie du canal sodium (myotonie aggravée par le potassium, myotonie fluctuans, myotonie permanens, myotonie sensible à l'acétazolamide).....	14
<b>Dystrophies musculaires congénitales (DMC)</b> .....	15
- Dystrophies musculaires congénitales avec défauts de la matrice extracellulaire	
• DMC d'Ullrich (UCMD).....	16
• DMC avec déficit primaire en mérosine ou de type 1A (CMD1A).....	17
• DMC avec déficit en intégrine alpha-7 .....	17
- Alpha-dystroglycanopathies .....	17
• 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
- DMC liées à des anomalies des protéines du réticulum endoplasmique .....	19
• DMC avec colonne raide de type 1 (RSMD1) ou sélénopathie .....	19
- DMC liées à des anomalies de l'enveloppe nucléaire .....	19
• DMC par mutation du gène <i>LMNA</i> (L-CMD) ou laminopathie .....	19
<b>Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss (DMED)</b> .....	21

<b>Dystrophies musculaires des ceintures (LGMD pour <i>Limb Girdle Muscular Dystrophy</i>)</b> .....	22
- LGMD R1 liée à la calpaïne ou Calpaïnopathie (ex-LGMD2A) .....	23
- LGMD R2 liée à la dysferline ou Dysferlinopathie (ex-LGMD2B) .....	23
- Sarcoglycanopathies : LGMDR3 liée à l' $\alpha$ -sarcoglycane (ex- LGMD2D), LGMDR4 liée au $\beta$ -sarcoglycane (ex-LGMD2E), LGMDR5 liée au $\gamma$ -sarcoglycane (ex-LGMD2C), LGMD R6 liée au $\delta$ -sarcoglycane (ex-LGMD2F) .....	24
- LGMD R7 liée à la téléthonine (ex-LGMD2G).....	24
- LGMD R8 liée à TRIM32 (ex-LGMD2H).....	24
- LGMD R9 liée à FKRP (ex-LGMD2I) .....	24
- LGMD R10 liée à la titine (ex-LGMD2J).....	25
- LGMD R11 liée à POMT1 (ex-LGMD2K).....	25
- LGMD R12 liée à l'anoctamine 5 (ex-LGMD2L).....	25
- LGMD R13 liée à la fukutine (ex-LGMD2M).....	25
- LGMD R14 liée à POMT2 (ex-LGMD2N).....	25
- LGMD R15 liée à POMGNT1 (ex-LGMD2O).....	25
- LGMD R16 liée à l' $\alpha$ -dystroglycane (ex-LGMD2P).....	26
- LGMD R17 liée à la plectine (ex-LGMD2Q).....	26
- LGMD R18 liée à TRAPPC11 (ex-LGMD2S) .....	26
- LGMD R19 liée à GMPPB (ex-LGMD2T).....	26
- LGMD R20 liée à ISPD (ex-LGMD2U) .....	26
- LGMD R21 liée à POGLUT1 (ex-LGMD2Z).....	26
- LGMD R22 liée au collagène VI, myopathie de Bethlem.....	27
- LGMD R23 liée à la laminine $\alpha$ 2.....	27
- LGMD R24 liée à POMGNT2.....	27
- LGMD R25 liée à BVES (POPDC1) (ex-LGMD2X).....	27
- LGMD R26 liée à POPDC3.....	28
- LGMD R27 liée à JAG2.....	28
- LGMD D1 liée à DNAJB6 (ex-LGMD1D).....	28
- LGMD D2 liée à la transportine (ex-LGMD1F) .....	28
- LGMD D3 liée à HNRNPDL (ex-LGMD1G).....	28
- LGMD D4 liée à la calpaïne 3 (ex-LGMD1I).....	29
- LGMD D5 liée au collagène VI, myopathie de Bethlem .....	29
<b>Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD1 et FSHD2)</b> .....	30
<b>Dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP)</b> .....	31
<b>Dystrophies myotoniques</b> .....	32
- Dystrophie myotonique de Steinert ou dystrophie myotonique de type 1 (DM1) .....	32
- Dystrophie myotonique de type 2 ou DM2 (dite aussi PROMM) .....	33
<b>Dystrophinopathies</b> .....	34
- Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) .....	34
- Dystrophie musculaire de Becker (DMB) .....	35
- Dystrophinopathies chez les femmes .....	35
- Formes mineures de dystrophinopathies .....	35
<b>Fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP)</b> .....	36

<b>Glycogénoses musculaires</b> .....	36
- Maladie de Pompe ou glycogénose de type II .....	37
- Maladie de Cori (ou maladie de Forbes) ou glycogénose de type III .....	38
- Maladie d'Andersen (ou amylopectinose) ou glycogénose de type IV .....	38
- Maladie de McArdle ou glycogénose de type V .....	38
- Maladie de Tarui ou glycogénose de type VII .....	39
<b>Lipidoses musculaires</b> .....	39
- Déficit en carnitine .....	40
- Déficit en carnitine-palmitoyl transférase de type II (CPT II) .....	40
- Déficit partiel en CPT II .....	40
- Déficit en acyl CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne courte .....	40
- Déficit en VLCAD ( <i>Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase</i> ) .....	40
<b>Maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT)</b> .....	41
- Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 1 (CMT1) .....	42
- Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 4 (CMT4) .....	42
- Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 2 (CMT2) .....	43
- Maladies de Charcot-Marie-Tooth liées à l'X (CMTX) .....	45
- Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type intermédiaire (DI-CMT) .....	45
<b>Maladies inflammatoires du muscle</b> .....	46
- Dermatomyosite .....	46
- Myosite à inclusion sporadique .....	46
- Myosite nécrosante auto-immune .....	47
- Myopathie de chevauchement .....	47
- Polymyosite .....	47
<b>Myasthénie auto-immune</b> .....	48
<b>Myopathies congénitales</b> .....	50
- Myopathie congénitale avec cores centraux .....	50
- Myopathie congénitale avec multiminicores .....	51
- Myopathies némaline .....	51
- Myopathie congénitale myotubulaire .....	53
- Myopathie congénitale centronucléaire .....	53
- Myopathies congénitales avec disproportion des types de fibres .....	53
- Myopathies congénitales avec accumulation de myosine anormale .....	54
<b>Myopathies distales</b> .....	55
- Myopathie distale de type Miyoshi .....	55
• Déficit en dysferline .....	56
• Déficit en anoctamine 5 .....	56
- Myopathie GNE (myopathie distale de type Nonaka, myopathie à inclusions de type 2, myopathie à vacuoles bordées respectant le quadriceps) .....	56
- Myopathie distale avec déficit en nébuline .....	56
- Myopathie distale de type Welander .....	56
- Dystrophie musculaire tibiale de type Udd ou titinopathie .....	57
- Myopathie distale de type Laing .....	57
- Myopathie distale à début tardif de type Markesbery-Griggs .....	57
- Myopathie distale avec déficit en filamine C .....	57
- Myopathie distale avec déficit en myotiline .....	58
- Myopathie distale avec déficit en $\alpha$ B-cristalline .....	58
- Myopathie distale à début précoce .....	58
- Myopathie distale avec déficit en cavéoline-3 (myopathie distale de type Tateyama) ..	58
- Myopathie distale avec déficit en VCP .....	58
- Myopathie distale liée à l'X .....	58



<b>Myopathies mitochondriales</b> .....	59
- Syndrome de MELAS .....	60
- Syndrome de MERRF .....	60
- Syndrome de Kearns-Sayre .....	60
<b>Myopathies myofibrillaires</b> .....	61
- Desminopathie (MFM1) .....	61
- Alpha-B cristallinopathie (MFM2) .....	62
- Myopathie myofibrillaire liée à la myotiline (MFM3) .....	62
- Zaspopathie (MFM4) .....	62
- Myopathie myofibrillaire liée à la filamine C (MFM5) .....	62
- Myopathie myofibrillaire liée à BAG3 (MFM6) .....	62
- Myopathie myofibrillaire de type 7 (MFM7) .....	62
- MFM8 .....	63
- Myopathie d'Edström (MFM-titinopathie, MFM9) .....	63
- MFM10 .....	63
- MFM11 .....	63
- Myopathie myofibrillaire à début infantile avec cardiomyopathie (MFM12) .....	63
<b>Myopathie oculopharyngodistale (MOPD)</b> .....	64
<b>Syndromes myasthéniques congénitaux (SMC)</b> .....	65
- Syndromes myasthéniques congénitaux présynaptiques .....	65
- Syndromes myasthéniques congénitaux synaptiques .....	67
- Syndromes myasthéniques congénitaux postsynaptiques .....	68
- Autres Syndromes myasthéniques congénitaux .....	70
<b>FILNEMUS</b> .....	72
<b>Index des maladies</b> .....	73
<b>Index des gènes</b> .....	74
<b>Index des protéines</b> .....	75

### 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 en Europe publiés dans cette "Fiche Technique Savoir & Comprendre" sont extraits de : "Les Cahiers d'Orphanet - Série Maladies Rares - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques" (Janvier 2022).

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 générale considérée).
- pour les autres maladies : prévalence = incidence x durée moyenne de la maladie.



## 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 structurale 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, identification de l'anomalie génétique en cause au niveau de l'ADN ou de l'ARN, technologies de séquençage de nouvelle génération ou NGS (*Next Generation Sequencing*) capables d'analyser des génomes entiers en quelques jours pour un moindre coût... Le conseil génétique permet d'évaluer le risque de récurrence d'une maladie génétique dans une famille et peut déboucher sur une proposition de diagnostic prénatal.

Pour la grande majorité des maladies neuromusculaires, la recherche du traitement des causes des 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.

Pour une minorité de pathologies (amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1*, dystrophie musculaire de Duchenne), il existe depuis peu des traitements basés sur des thérapies innovantes issues de la connaissance des mécanismes génétiques en cause, dont certains sont déjà sur le marché.

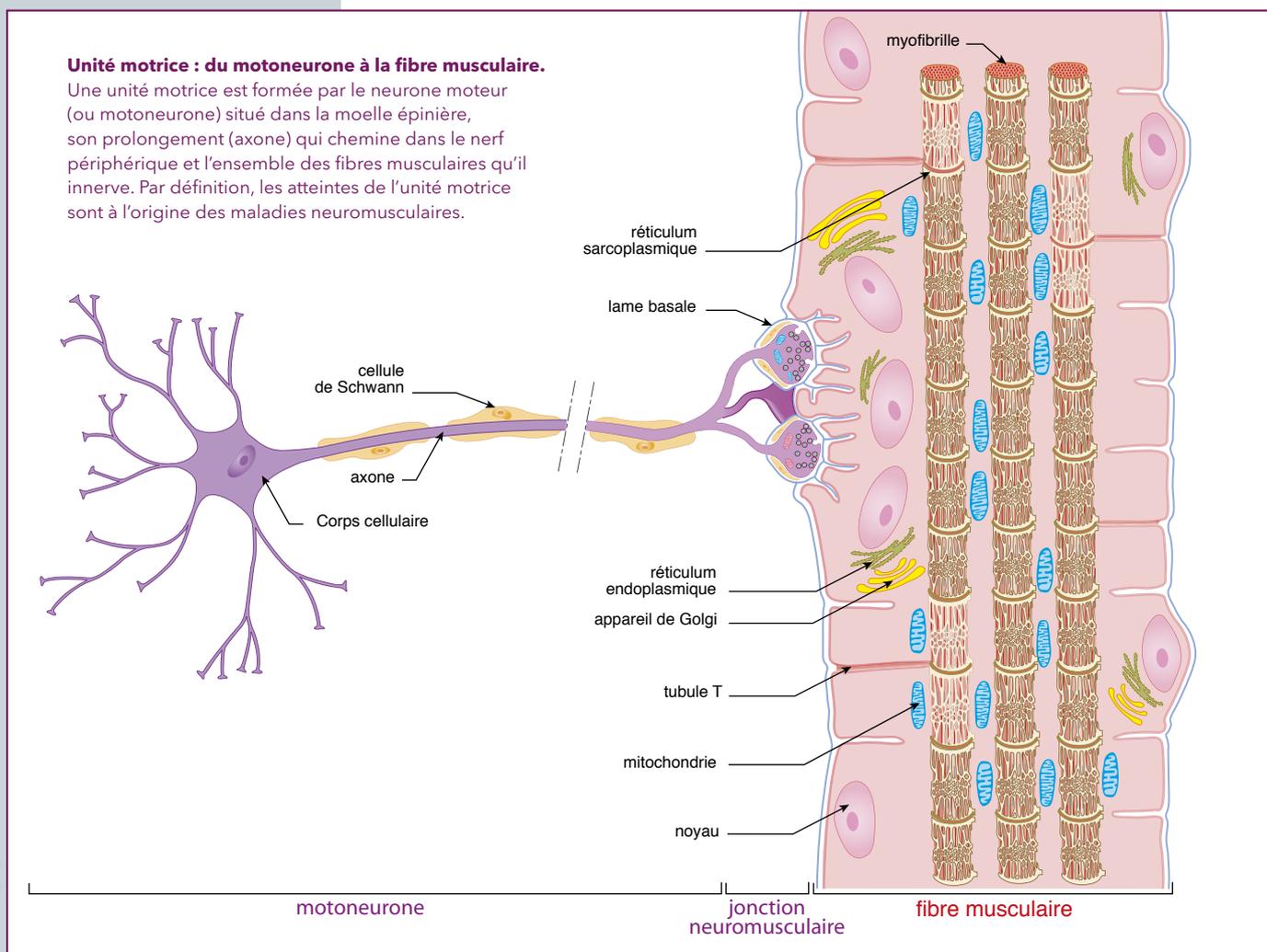
### Unité motrice

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 fonctionnelle 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'étendant sur toute sa longueur. Différents complexes protéiques relient les myofibrilles au sarcolemme (membrane plasmique de la cellule musculaire) et à la matrice extracellulaire.

Dans la matrice extracellulaire, on retrouve la laminine  $\alpha 2$  et le collagène VI.



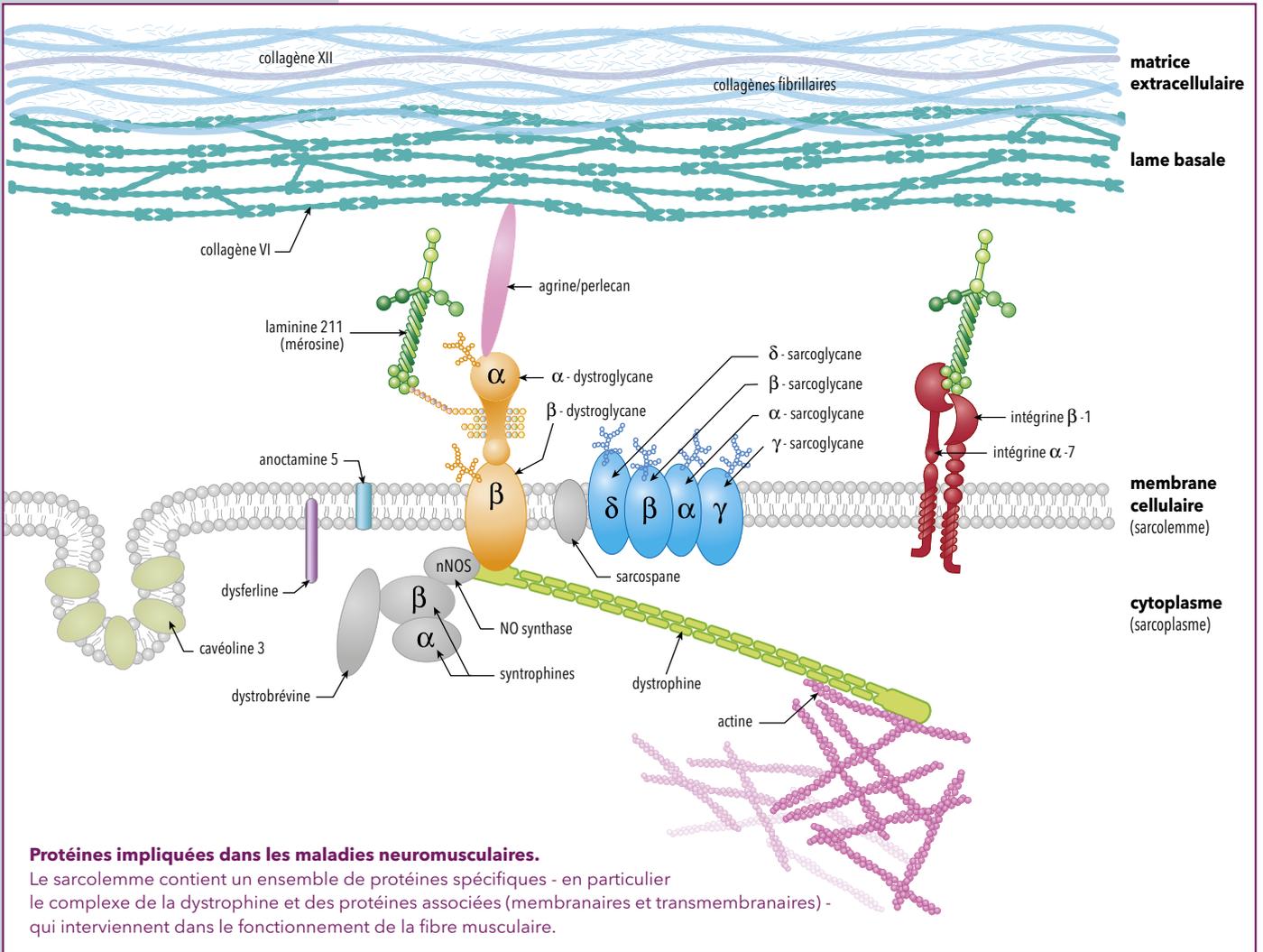
Dans le sarcolemme, sont localisées les  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ - et  $\gamma$ -sarcoglycanes, les intégrines, la dysferline et la cavéoline-3.

La dystrophine, située sous le sarcolemme, est associée à des protéines (dystroglycanes, dystrobrevine, syntrophines) avec lesquelles elle forme un complexe reliant, à travers le sarcolemme, l'extérieur (matrice extracellulaire) et l'intérieur (cytosquelette) de la fibre musculaire.

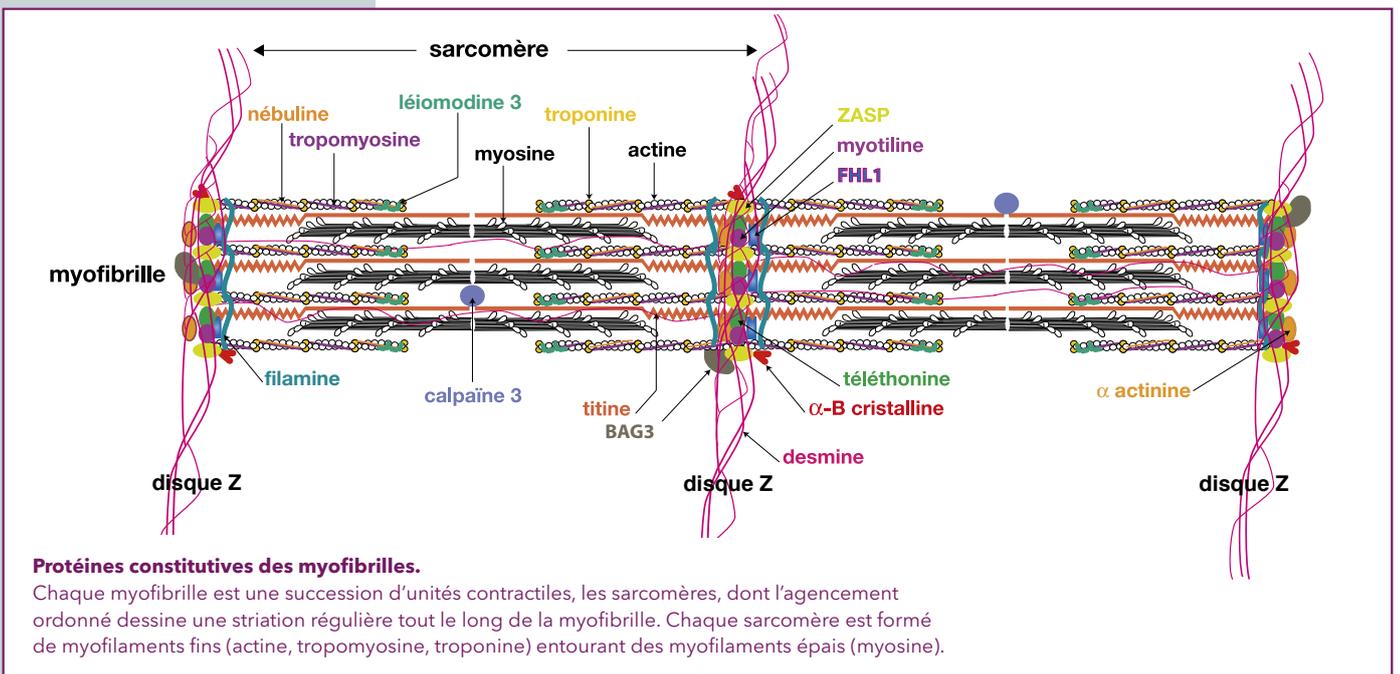
Dans la myofibrille, se trouvent l'actine, la tropomyosine, la troponine (myofilament fin) et la myosine (myofilament épais). D'autres protéines interviennent dans la stabilité du sarcomère : la téléthonine, la myotiline, la desmine, la titine et la nébuline. La cohésion des myofibrilles entre elles est assurée par les filaments de desmine, qui forment un lien entre les myofibrilles et le sarcolemme d'une part et la membrane nucléaire externe d'autre part.

La fukutine, ainsi que d'autres protéines comme FKR, POMGNT1, POMT1, POMT2, LARGE sont localisées au niveau de l'appareil de Golgi et contribuent à la glycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane. La sélénoprotéine est localisée dans le réticulum endoplasmique.

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



© AFM-Téléthon



© AFM-Téléthon

## Modes DE TRANSMISSION

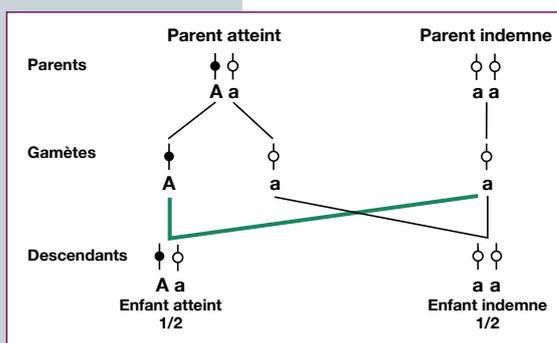
Selon le mode de transmission de la maladie, la descendance n'est pas exposée au même risque.

### 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 en cause 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 alors le plus souvent récessive et s'exprime essentiellement chez l'homme du fait de la présence d'un chromosome X unique.

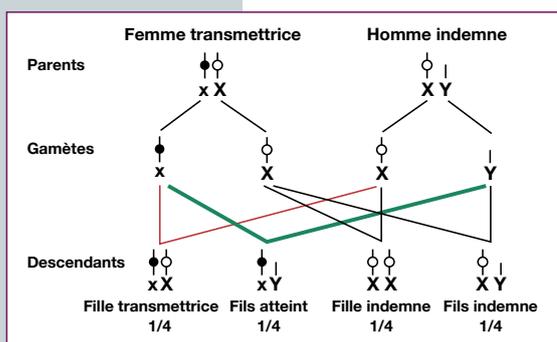


#### Transmission autosomique dominante.

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.

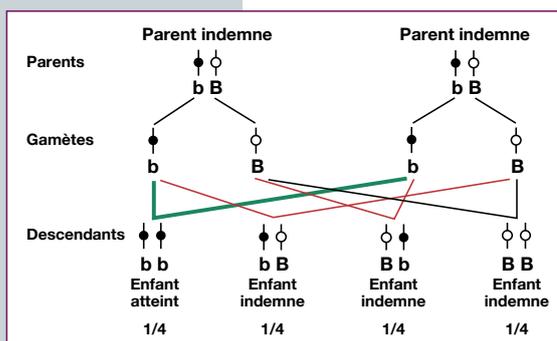
♣ Chromosome portant le gène responsable de la maladie

◊ 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.

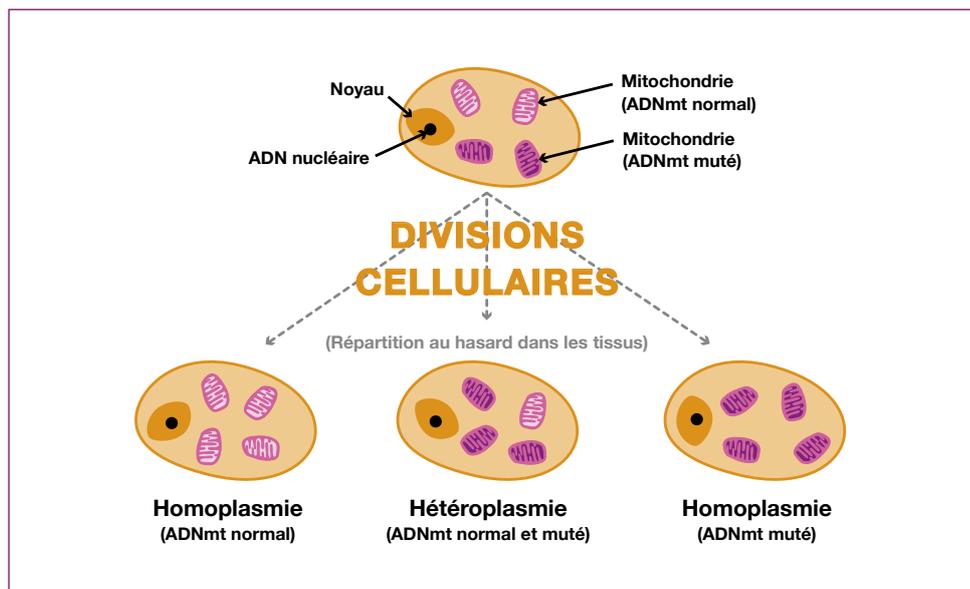
La personne malade a reçu deux chromosomes porteurs de l'anomalie génétique. Un chromosome a été transmis par le père et l'autre par la mère. Pour les parents, le risque de transmettre une maladie autosomique récessive est de 1/4 (25 %) à chaque grossesse.

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 maladies mitochondriales ne se transmettent pas toutes selon les lois de l'hérédité mendélienne, lesquelles ne s'appliquent qu'aux gènes portés par les chromosomes du noyau cellulaire (ADN nucléaire).

Les mitochondries possèdent leur propre ADN : l'ADN mitochondrial ou ADNmt. Il comporte 37 gènes qui codent des protéines entrant dans la constitution de la chaîne respiratoire de la mitochondrie, ainsi que 22 ARN de transfert et 2 ARN ribosomiques. Seules les mitochondries de la mère sont transmises à la descendance : l'ADN mitochondrial est donc exclusivement d'origine maternelle. Lorsque le gène muté se trouve sur l'ADNmt, la maladie mitochondriale a une hérédité dite maternelle.



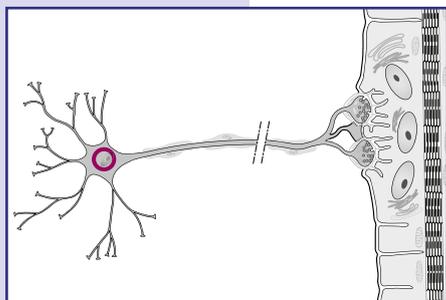
#### Transmission maternelle.

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

### liées au gène *SMN1* (ou SMA pour *Spinal Muscular Atrophy*)

ORPHA 70



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
- Liée au gène *SMN1*, localisé sur le chromosome 5
- Touche préférentiellement les muscles proximaux ; distincte 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 de la personne atteinte (recherche moléculaire d'hétérozygotie)
- Diagnostic prénatal possible
- Plusieurs types d'amyotrophie spinale proximale 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.

Participer au registre SMA France pour contribuer à une meilleure connaissance de l'amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1* : <http://www.urcpo.pifo.uvsq.fr/SMA/>

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

ORPHA 83330 - MIM 253300

- Début entre 0 et 6 mois
- Pas de tenue assise
- 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
- En l'absence de traitement, 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)
- Incidence : 0,26/100 000.

#### 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
- Tenue assise stable seul
- 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
- Toux faible
- Scoliose, rétractions musculo-tendineuses
- Prévalence à la naissance : 2/100 000.

#### 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
- Difficultés

à se relever du sol et à monter les escaliers • Tableau pseudomyopathique fréquent • Chutes fréquentes • Fatigabilité anormale • Complications respiratoires et orthopédiques : scoliose, rétractions musculo-tendineuses • Évolution variable, lentement progressive (plusieurs années) ou rapide (quelques mois) avec perte de la marche • Représenterait 10 % des amyotrophies spinales proximales liées à *SMN1*.

### Amyotrophie spinale de l'adulte type IV

ORPHA 83420 - MIM 271150

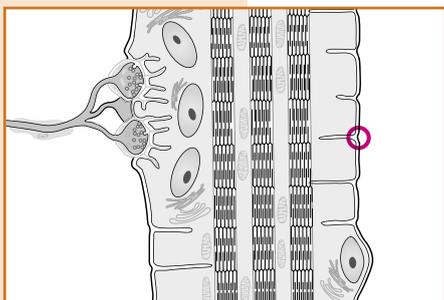
- Début à l'âge adulte : les manifestations cliniques surviennent après l'âge de 18 ans
- Faiblesse musculaire lentement progressive prédominant à la racine des membres avec démarche dandinante • Évolution variable entraînant une gêne croissante à courir puis à marcher • Perte de la marche inconstante et généralement tardive
- Représenterait 1 % des amyotrophies spinales proximales liées à *SMN1*.

### Prise en charge

- Traitements modificateurs pour les types I, II et III : prescription soumise à l'approbation d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de FILNEMUS • Spinraza® (nusinersen), oligonucléotide antisens qui augmente la production de protéine SMN à partir du gène *SMN2* : administration intrathécale tous les 4 mois, SMA de type I, II ou III • Évrysti® (risdiplam) augmente la production de SMN, voie orale, à partir de 2 mois, SMA de type I, II ou III ou 1 à 4 copies du gène *SMN2* • Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec), thérapie génique, perfusion intraveineuse, bébés et jeunes enfants pesant moins de 21 kg, SMA de type I ou avec une mutation bi-allélique du gène *SMN1* et 3 copies du gène *SMN2* maximum • 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.
- Voir le Protocole National de diagnostic et de soins (25 mars 2021) : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3245042/fr/amyotrophie-spinale-infantile](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3245042/fr/amyotrophie-spinale-infantile)

## CANALOPATHIES MUSCULAIRES

### Paralysies périodiques



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 et 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.

- Maladies génétiques à transmission autosomique dominante • Concernent moins d'1 personne sur 100 000 • Attaques de paralysies brèves mais fréquentes, cédant le plus souvent spontanément et apparaissant à un âge précoce (première décennie)
- Début par les extrémités et généralisation progressive ; déclenchement 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 associées 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.

### Adynamie épisodique de Gamstorp (paralysie périodique hyperkaliémique)

ORPHA 682 - MIM 170500

- Due à un déficit en sous-unité  $\alpha$  du canal sodium musculaire (gène **SCN4A** localisé sur le chromosome 17).

### Paralysie périodique hypokaliémique de type II

ORPHA 681 - MIM 613345

- Due à un déficit en sous-unité  $\alpha$  du canal sodium musculaire (gène **SCN4A** localisé sur le chromosome 17).

### Maladie de Westphal (paralysie périodique hypokaliémique)

ORPHA 681 - MIM 170400

- 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).

### Syndrome d'Andersen-Tawil

ORPHA 37553 - MIM 170390

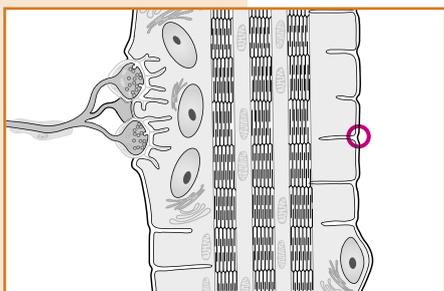
- Dû dans 60 % des cas à un déficit en sous-unité alpha du canal potassique Kir2.1 (gène **KCNJ2**, localisé sur le chromosome 17) • Accès de paralysie associés à un QT long, variété d'arythmies ventriculaires (risque de mort subite) et à des traits physiques caractéristiques (petite taille, scoliose, oreilles bas implantées, hypertélorisme, racine du nez large, micrognathie, clinodactylie, brachydactylie, syndactylie).

## 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 • Syndrome d'Andersen Tawil : contre-indications médicamenteuses (risque de torsade de pointe).
- En savoir plus sur le site du Centre de référence des Canalopathies musculaires : <https://pitiesalpe-triere.aphp.fr/centre-de-referance-des-canalopathies-musculaires/>

## CANALOPATHIES MUSCULAIRES

### Syndromes myotoniques non dystrophiques



Maladies génétiques rares autosomiques dominantes ou récessives. Liées à des anomalies des canaux ioniques membranaires musculaires qui modifient l'excitabilité de la cellule musculaire. Se traduisent par une lenteur anormale du relâchement musculaire ressentie comme une raideur musculaire (myotonie). Concernent en moyenne 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 **CLCN1** (localisé sur le chromosome 7), codant le canal chlore musculaire 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 *CLCN1*** (localisé sur le chromosome 7), codant le canal chlore musculaire 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 fluctuant peu pendant la vie
- Absence d'aggravation
- Hypertrophie musculaire fréquente.

### **Paramyotonie de Von Eulenburg**

ORPHA 684 - MIM 168300

- 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.

### **Myotonie du canal sodium (myotonie aggravée par le potassium, myotonie *fluctuans*, myotonie *permanens*, myotonie sensible à l'acétazolamide)**

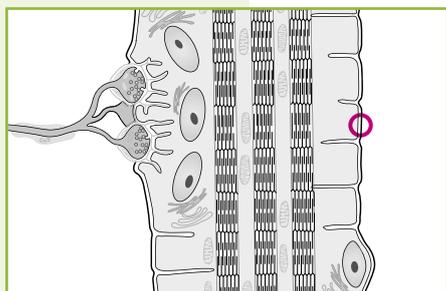
ORPHA 612 - MIM 608390

- Maladie génétique autosomique dominante
- Due à une mutation faux-sens du **gène *SCN4A*** (localisé sur le chromosome 17) codant la sous-unité  $\alpha$  du canal sodium musculaire Nav1.4
- Très rare
- Début dans l'enfance ou l'adolescence
- Myotonie aggravée par l'ingestion de potassium, le repos après l'effort (myotonie fluctuante), continue et sévère (myotonie permanente)
- Myotonie douloureuse et provoquée par le jeûne dans la myotonie sensible à l'acétazolamide
- Accès paralytiques rares ou absents
- Peu ou pas évolutive
- Atteinte respiratoire possible en cas de myotonie permanente des muscles respiratoires.

## Prise en charge

- Éviter l'exposition au froid
- Kinésithérapie douce (massages décontractants)
- Exercices musculaires adaptés
- Mesures hygiéno-diététiques
- Certains médicaments (mexilétine ou carbamazépine, acétazolamide...) améliorent les symptômes
- Précautions anesthésiques pour éviter l'aggravation de la myotonie
- Prise en charge orthopédique.
- En savoir plus sur le site du Centre de référence des Canalopathies musculaires : <https://pitiesalpetriere.aphp.fr/centre-de-referance-des-canalopathies-musculaires/>

## DYSTROPHIES MUSCULAIRES CONGÉNITALES (DMC)

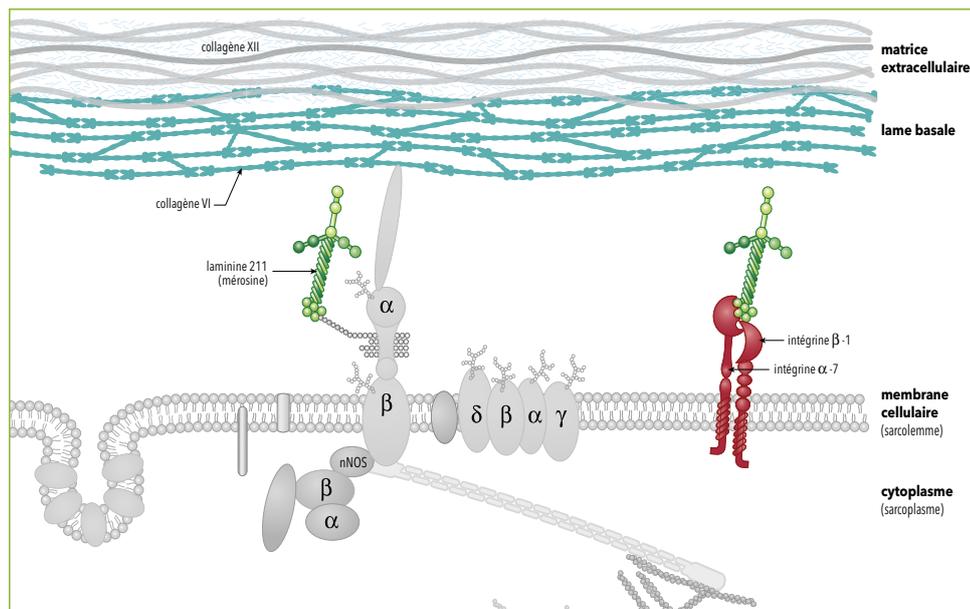


Groupe hétérogène de maladies neuromusculaires du nouveau-né et du nourrisson, à transmission autosomique récessive dans la très grande majorité des cas. Actuellement, plus d'une trentaine de gènes impliqués dans les DMC sont connus. La majorité de ces DMC peut être classée en collagénopathies (gènes *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*), dystroglycanopathies (18 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. C'est la deuxième cause d'hypotonie congénitale d'origine musculaire, après les myopathies congénitales. Leur prévalence est estimée entre 0,6 et 0,9 personne pour 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
- Immunomarquage de 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 destinée à objectiver les anomalies morphologiques des réseaux de collagène
- Imagerie cérébrale (IRM) systématique (recherche d'anomalies de la substance blanche et/ou des structures sus- et sous-tentorielles)
- Examen ophtalmologique systématique
- L'imagerie musculaire, en particulier l'IRM corps entier, apporte souvent des éléments d'orientation
- Formes les plus fréquentes : DMC liées à *COL6* (12 à 19 % des DMC), alpha-dystroglycanopathies (12 à 25 %), DMC liées à *LAMA2* (10 à 37 %) et celles liées à *SELENON* (*SEPN1*) (11,65 %).

### Classification des dystrophies musculaires congénitales

- **les DMC liées à des anomalies de la matrice extracellulaire**, comme celle liée à des anomalies du gène *COL6* (DMC de type Ullrich) et celle liée au gène *LAMA2* (DMC avec déficit primaire en mérosine ou DMC 1A), qui sont les plus fréquentes ; les DMC dues à des anomalies du gène *ITGA7* (déficit en intégrine alpha 7) ou du gène *COL12A1* (déficit en collagène XII) sont extrêmement rares ;
- **les alpha-dystroglycanopathies** liées à des anomalies de l'alpha-dystroglycane, une protéine-clé de la surface des cellules musculaires, impliquant 18 gènes différents, dont la majorité joue un rôle dans la glycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane ;
- **les DMC liées à des anomalies des protéines du réticulum endoplasmique**, comme la DMC avec déficit en sélénoprotéine N (syndrome de la colonne raide) liée à des anomalies du gène *SELENON* (anciennement *SEPN1*) ou encore une forme avec cataracte précoce et difficultés cognitives modérées liée à des anomalies du gène *INPP5K* ;
- **les DMC liées à des anomalies de transport des vésicules entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi** : formes liées à des anomalies du gène *TRAPPC11*, du gène *GOSR2* ou du gène *BET1* ;
- **les DMC liées à des anomalies de l'enveloppe nucléaire**, comme une forme sévère (LMNA-DMC) liée à des anomalies sporadiques du gène *LMNA*, qui code les lamines A/C, ou encore une forme très rare liée à des anomalies du gène *SYNE1*, qui code la nesprine ;
- **la DMC mégaconiale** est liée à des anomalies des mitochondries dans lesquelles le gène *CHKB* qui code la choline kinase  $\beta$ , est impliqué.



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

- Les dystrophies musculaires affectent les muscles qui ont atteint leur maturité structurale. Ils 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.

## Dystrophies musculaires congénitales avec défauts de la matrice extracellulaire

### DMC d'Ullrich (UCMD)

ORPHA 75840 - MIM 254090/ MIM 616470

- La plus fréquente des DMC en Europe
- Allélique de la myopathie de Bethlem
- Due à des mutations de l'un des trois gènes codant le collagène VI : **COL6A1**, **COL6A2** ou **COL6A3** (localisés sur le chromosome 21 pour les premiers et sur le chromosome 2 pour le troisième), codant respectivement les sous-unités  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  et  $\alpha 3$  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 servant de soutien à la fibre musculaire
- Très rare forme due à des mutations du gène codant la sous unité  $\alpha 1$  du collagène XII : **COL12A1** (localisé sur le chromosome 6), autosomique récessive
- Atteinte musculaire avec rétractions proximales et raideur axiale, associées à une hyperlaxité distale (doigts, chevilles)
- Luxation congénitale de hanches fréquente
- Torticolis congénital ou cyphose à la naissance possibles
- Hyperlaxité cutanée
- Hyperkératose et folliculite superficielle (peau granuleuse)
- Cicatrices chéloïdes
- CPK normales
- Pronostic de marche variable : pas d'acquisition de la marche (forme sévère précoce), acquisition tardive puis perte secondaire progressive de la marche (forme modérée progressive), conservation de la marche jusqu'à l'âge adulte (forme moins sévère et stable dans la continuité de la myopathie de Bethlem)
- Insuffisance respiratoire restrictive débutant dans l'enfance
- Recours à l'assistance ventilatoire (VNI) en moyenne vers l'âge de onze ans
- Scoliose
- Troubles orthodontiques
- Risque accru de pneumothorax spontané
- Évolution lente avec aggravation musculaire et respiratoire.

### **Dystrophie musculaire congénitale avec déficit primaire en mérosine ou 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
- Hypotonie (enfant mou) précoce avec faiblesse du tronc (hypotonie axiale) marquée associée à une faiblesse des muscles des membres
- Rétractions musculaires précoces dès les premiers mois de la vie (pouvant parfois donner lieu à une arthrogrypose)
- Anomalies de signal de la substance blanche sans déficit intellectuel, ni malformation cérébrale majeure
- Bon éveil contrastant avec un retard du développement moteur
- Marche exceptionnellement acquise et peu fonctionnelle
- CPK très élevées
- Évolution sévère liée à l'importance des déformations de la colonne vertébrale et du thorax ainsi qu'aux complications respiratoires
- Fréquente atteinte cardiaque à partir de l'adolescence
- Manifestations épileptiques dans 30 % des cas
- Déficit en mérosine mis en évidence sur biopsie de muscle ou de peau.

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

ORPHA 34520 - MIM 613204

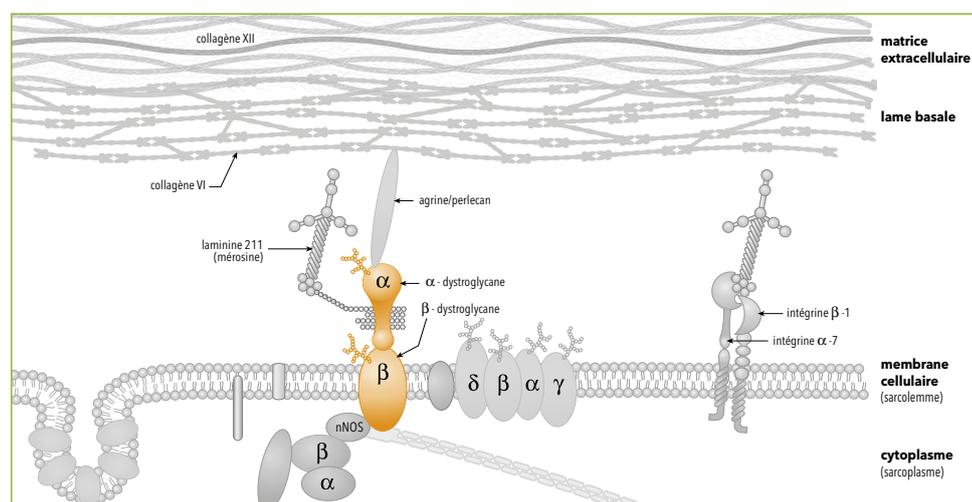
- Due à des mutations dans le gène **ITGA7** (localisé sur le chromosome 12), codant l'intégrine  $\alpha$ 7, un récepteur cellulaire pour la laminine 2, qui intervient dans les interactions entre les cellules et la matrice extracellulaire, ainsi que dans les interactions de cellule à cellule, dans la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

### **Alpha-dystroglycanopathies**

ORPHA 370953

Maladies génétiques à transmission autosomique récessive

- Début à la naissance ou dès les premiers mois de la vie
- Atteinte musculaire plus ou moins marquée associée à des malformations du système nerveux central
- Assez rares en France
- Dues à 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
- Malformations cérébrales et/ou oculaires ainsi que déficit intellectuel de sévérité variable, suggérant un trouble de la migration neuronale associé
- CPK très élevées
- Continuum phénotypique entre les formes cliniques de différentes sévérités allant du syndrome de Walker-Warburg et du syndrome MEB aux formes des ceintures (LGMD) en passant par les formes classiques de DMC.





Les dystroglycanes 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 extracellulaire 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 perlécane et l'agrane. Les dystroglycanes peuvent interagir avec d'autres protéines transmembranaires (complexe des sarcoglycanes, sarcospane) qui stabilisent l'association de l' $\alpha$ -dystroglycane à la surface cellulaire.

### Dix-huit gènes impliqués dans les alpha-dystroglycanopathies

#### Les gènes codant une protéine qui transfère une molécule de sucre sur l' $\alpha$ -dystroglycane :

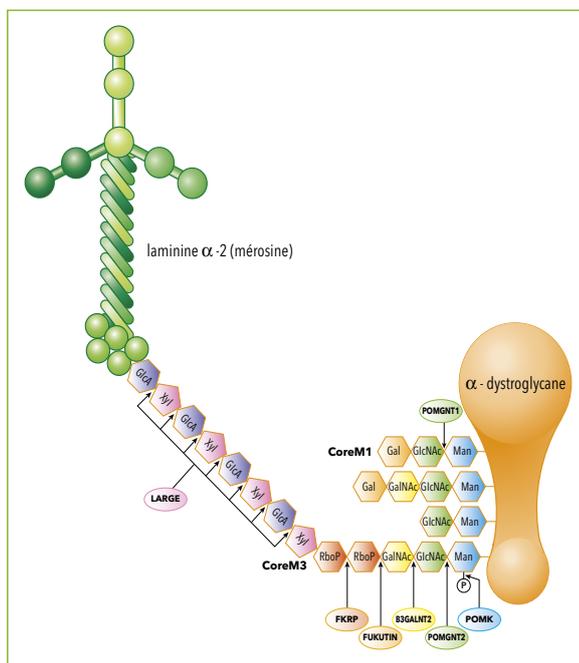
- *POMT1* (chromosome 9)
- *POMT2/GTDC2* (chromosome 14)
- *POMGNT1* (chromosome 1)
- *FKTN* (chromosome 9)
- *FKRP* (chromosome 19)
- *LARGE* (chromosome 22)
- *POMGNT2* (chromosome 3)
- *B3GALNT2* (chromosome 1)
- *B4GAT2* (chromosome 11)
- *POMK/SGK196* (chromosome 8)
- *RXYLY1/TMEM5* (chromosome 12)

#### Les gènes impliqués dans la fabrication d'un précurseur du sucre :

- *GMPFB* (chromosome 3)
- *DPM1* (chromosome 4)
- *DMP2* (chromosome 9)
- *DMP3* (chromosome 1)
- *DOLK* (chromosome 9)
- *CRPPA/ISPD* (chromosome 7)

#### Le gène codant l' $\alpha$ - et le $\beta$ -dystroglycane :

- *DAG1* (chromosome 3)



#### La glycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane

C'est un processus d'ajouts successifs de molécules de sucres qui met en jeu près d'une vingtaine d'enzymes.

La glycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane lui permet d'assurer son rôle fondamental de lien entre le cytosquelette intracellulaire et la matrice extracellulaire, ce qui protège la membrane des fibres musculaires de lésions provoquées par les contractions/relâchement répétés des fibres musculaires.

#### Dystrophie musculaire de Fukuyama

ORPHA 272 - MIM 253800

- Due à des mutations du gène *FKTN* (localisé sur le chromosome 9) codant la fukutine, une enzyme de l'appareil de Golgi intervenant dans la glycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane
- Prévalente au Japon mais observée sous toutes les latitudes
- Déficit intellectuel 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
- Existence de formes moins sévères s'apparentant à des dystrophies des ceintures (LGMDR13).



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

ORPHA 588 - MIM 253280 / 253800 / 613153 / 613150

- Décrit 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
- Des mutations dans les gènes *FKTN*, *FKRP* et *POMT2* peuvent aussi être en cause
- Atteinte musculaire (hypotonie) modérée ou sévère associée à des malformations cérébrales (avec déficit intellectuel et épilepsie myoclonique) et à une atteinte oculaire (myopie sévère, hypoplasie rétinienne, strabisme, glaucome congénital).

### **Syndrome de Walker-Warburg**

ORPHA 899 - MIM 236670 / 615181 / 236670 / 614643 / 616538 / 608799 / 615042 / 613153 / 253800 / 615350 / 613154 / 615249 / 613150 / 253280 / 614830 / 615041.

- 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, une 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 *B3GALNT2*, *B4GAT1*, *CRPPA*, *DAG1*, *DPM1*, *DPM2*, *FKRP*, *FKTN*, *GMPPB*, *LARGE1*, *POMK*, *POMT2*, *POMGNT1*, *POMGNT2* et *TMEM5* 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.

### **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, une autre enzyme participant à la glycosylation de l'alpha-dystroglycane
- Phénotype plus sévère du point de vue neurologique que musculaire
- Déficit intellectuel profond
- Faiblesse musculaire prédominante aux ceintures et parfois associée à une rétinopathie.

### **DMC liées à des anomalies des protéines du réticulum endoplasmique**

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

ORPHA 97244 - MIM 602771

- Due à des mutations du **gène SELENON (anciennement SEPN1)** (localisé sur le chromosome 1), codant la sélénoprotéine de type N1, une protéine localisée dans la membrane du réticulum endoplasmique qui ajuste, *via* un mécanisme d'oxydo-réduction, la quantité de calcium stockée dans le réticulum endoplasmique
- Myopathie axiale avec dos raide et déficit respiratoire restrictif et précoce (avant l'âge 15 ans)
- 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
- CPK normales
- Dans 15 % des cas atteinte cardiaque droite avec hypertension artérielle pulmonaire débutant vers l'âge de 20 ans.

### **DMC liées à des anomalies de l'enveloppe nucléaire**

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

ORPHA 157973 - MIM 613205

- 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
- À la naissance, très peu de mouvements spontanés et acquisitions posturales et motrices très limitées
- Acquisitions posturales et motrices quasi normales, et même marche autonome dans certains cas ; puis



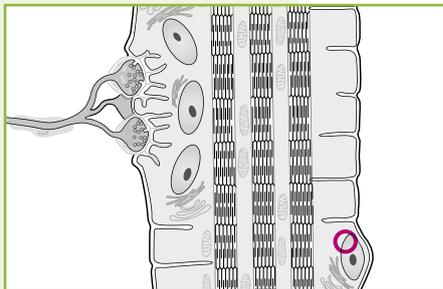
évolution lentement progressive pendant la 1<sup>ère</sup> décennie, marquée par l'extension de la faiblesse axiale (hyperlordose dorsale et lombaire) • Faiblesse proximale des membres supérieurs et distale des membres inférieurs • Enraidissement du rachis • Rétractions tendineuses essentiellement des membres inférieurs, en particulier des tendons d'Achille • Troubles du rythme et de la conduction cardiaques, cardiomyopathie • Le mauvais contrôle céphalique (tête tombante) est un bon signe d'appel • CPK modérément élevées.

### Prise en charge

- Conseil génétique • Kinésithérapie et appareillage pour lutter contre les rétractions et les déformations des membres, du rachis et de la cage thoracique • Ventilation assistée • Chirurgie du rachis le cas échéant • Surveillance cardiaque (ECG, Holter, échocardiographie) a minima tous les 2 ans et traitements cardiaques le cas échéant (surtout si LAMA2, FKRP, LMNA) • Traitement médicamenteux en cas d'épilepsie • Surveillance des lésions du système nerveux central (IRM cérébrale) • Aides techniques (fauteuil roulant électrique, informatique) pour assurer la meilleure autonomie possible.
- Prise en charge des troubles des apprentissages éventuels.
- Voir le Protocole National de diagnostic et de soins des myopathies liées au collagène VI : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3376221/fr/myopathies-reliees-au-collagene-vi](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3376221/fr/myopathies-reliees-au-collagene-vi)

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

ORPHA 261 - MIM 310300 / 181350 / 612998 / 612999



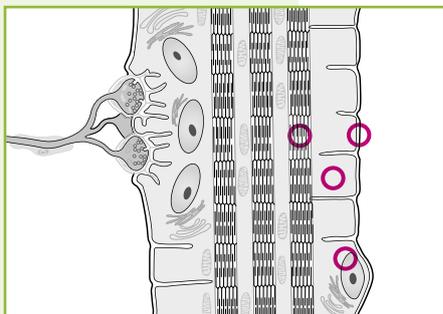
Maladies génétiques rares à transmission autosomique récessive, dominante ou récessive liée à l'X. Elles sont dues à un déficit en protéines liées à l'enveloppe du noyau de la cellule musculaire, l'émerine ou les lamines A/C. Leur prévalence en Europe est estimée à 0,3/100 000.

- Formes récessives liées 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) ou de protéine FHL1 (**gène *FHL1*** sur le chromosome X)
- Formes autosomiques, dominantes ou récessives, dues 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)
- 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
- Variabilité inter et intra-familiale importante
- Pas de corrélation nette entre génotype et phénotype
- Début dans l'enfance vers 8/10 ans
- Rétractions musculotendineuses des coudes, des tendons d'Achille et du rachis cervical
- Progression lente avec installation d'une faiblesse musculaire et d'une amyotrophie des épaules, des bras et des jambes
- Atteinte cardiaque : troubles du rythme (avec risque de mort subite) et risque d'insuffisance cardiaque à terme.

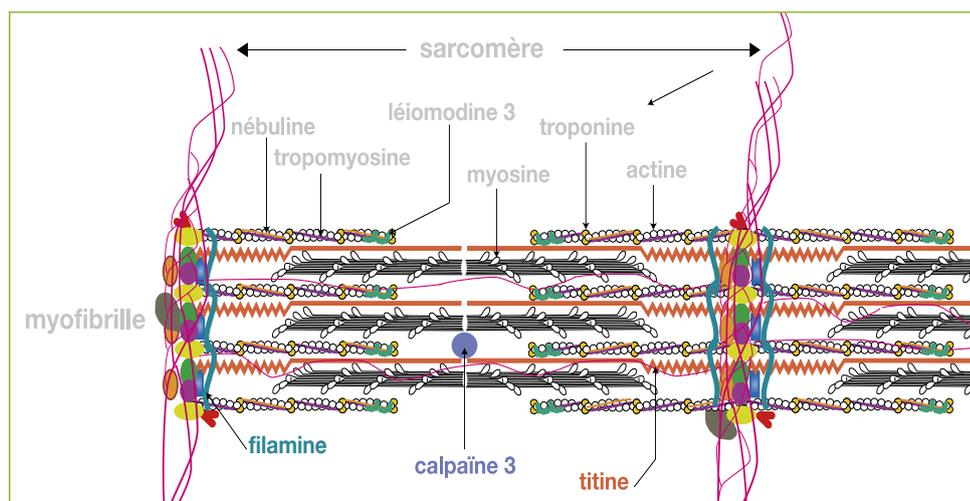
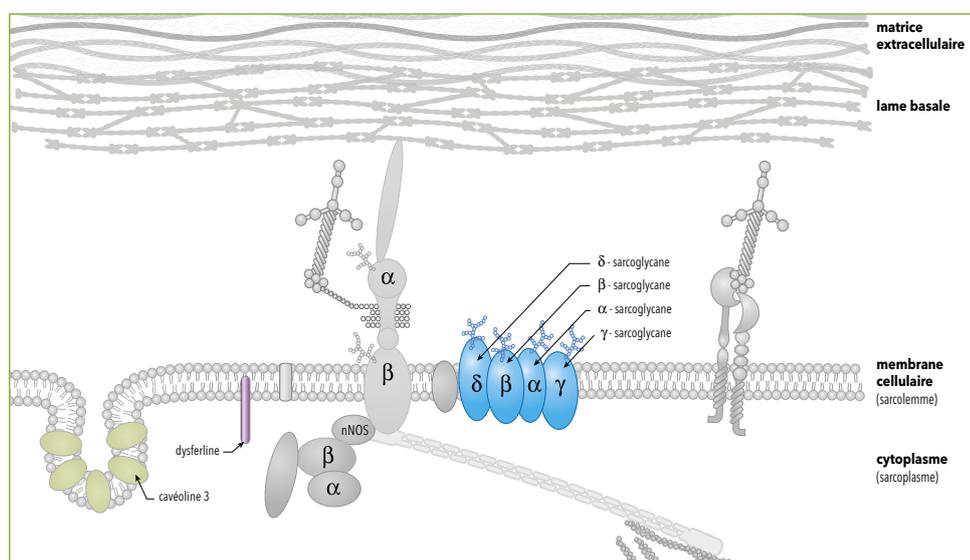
### Prise en charge

- 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*)



Les dystrophies musculaires des ceintures constituent un groupe hétérogène de maladies génétiques, autosomiques dominantes pour certaines (LGMD D) et autosomiques récessives pour d'autres (LGMD R). Leur prévalence est estimée entre 0,8 et 6 personnes pour 100 000. Les dystrophies musculaires des ceintures récessives sont de loin les plus fréquentes. Il en existe 27 formes caractérisées sur le plan moléculaire (LGMDR1 à LGMDR27). Les formes dominantes sont beaucoup plus rares (LGMDD1 à LGMDD5).



### Une nouvelle nomenclature depuis 2018

- La nomenclature LGMD "R" ou LGMD "D" désigne respectivement les formes autosomiques récessives ou autosomiques dominantes de la maladie.
- Le nombre fait référence à l'ordre chronologique des découvertes des différentes formes : LGMD R1 désigne une forme récessive dont le gène a été le 1<sup>er</sup> à être décrit.



- Les dystrophies musculaires des ceintures sont caractérisées par une faiblesse musculaire progressive touchant principalement les muscles des ceintures scapulaire et pelvienne
- Altération de la fibre musculaire, consécutive au défaut primaire d'une protéine (dont la fonction est le plus souvent structurale, parfois enzymatique) de la matrice extracellulaire, du sarcolemme, du sarcomère, du réticulum endoplasmique, de l'enveloppe nucléaire ou du cytosquelette
- Diagnostic clinique confirmé par biopsie musculaire (nécessaire dans la plupart des cas), IRM musculaire 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) variable
- Atteinte respiratoire possible
- Atteinte cardiaque peu fréquente sauf exception (LGMDD1 liée à DNAJB6, LGMDR7 liée à la téléthonine, LGMDR9 liée à la fukutine)
- Grande variabilité clinique : formes sévères avec aggravation progressive entraînant la perte de la marche ; formes modérées caractérisées par la persistance d'une fatigabilité importante
- Évolution très variable.

### **LGMD R1 liée à la calpaïne ou Calpaïnopathie (ex-LGMD2A)**

ORPHA 267 - MIM 253600

- La plus fréquente des LGMD récessives en Europe
- 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 renouvellement des protéines sarcomériques et le maintien de l'intégrité des sarcomères
- Faiblesse et atrophie musculaires symétriques prédominant sur les muscles axiaux du tronc et les muscles proximaux des quatre membres
- Début des signes à partir de la deuxième décennie
- Difficultés à courir, à monter les escaliers
- Puis atteinte axiale (hyperlordose) et atteinte scapulaire (décollement des omoplates, difficultés à l'élévation des bras)
- Atteinte musculaire sélective (loge postérieure de la cuisse plus touchée que loge antérieure, loge des adducteurs, atteinte axiale)
- Tendance rétractile modérée (tendon d'Achille)
- Perte de la marche en moyenne dans les quinze premières années de la maladie
- Complications cardiaques et respiratoires exceptionnellement rapportées
- Première orientation diagnostique encore plus probable si origine basque, réunionnaise, slave ou Amish
- Prévalence estimée entre 1 et 7 pour 100 000.

### **LGMD R2 liée à la dysferline ou Dysferlinopathie (ex-LGMD2B)**

ORPHA 268 - MIM 253601

- Deuxième forme de LGMD récessive la plus fréquente en Europe
- 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)
- Des mutations dans le même gène sont également en cause dans la myopathie distale de Miyoshi et dans la myopathie distale de la loge antérieure de jambe (MDAT) : on parle désormais de "Dysferlinopathies"
- Différentes formes de dysferlinopathies (myopathie de Miyoshi, LGMD R2, MDAT) peuvent être présentes dans une même famille
- Faiblesse et atrophie des muscles des ceintures, prédominant à la ceinture pelvienne, 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 rare mais possible
- Atteinte respiratoire ne nécessitant pas en général d'assistance ventilatoire
- 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
- Prévalence : 0,1 à 0,9/100 000.

### **Sarcoglycanopathies : LGMD R3 liée à l' $\alpha$ -sarcoglycane (ex-LGMD2D), LGMD R4 liée au $\beta$ -sarcoglycane (ex-LGMD2E), LGMD R5 liée au $\gamma$ -sarcoglycane (ex-LGMD2C), LGMD R6 liée au $\delta$ -sarcoglycane (ex-LGMD2F)**

ORPHA 62 / 119 / 353 / 219 - MIM 608099 / 604286 / 253700 / 601287

- Quatrième cause la plus fréquente de LGMD autosomique récessive en Europe
- Dues à des anomalies de l'une des sarcoglycanes, des glycoprotéines transmembranaires qui font partie du complexe glycoprotéique associé à la dystrophine, le DGC pour *Dystrophin Glycoprotein Complex* (**gène *SGCA*** codant l' $\alpha$ -sarcoglycane localisé sur le chromosome 17, **gène *SGCB*** codant la  $\beta$ -sarcoglycane localisé sur le chromosome 4, **gène *SGCG*** codant la  $\gamma$ -sarcoglycane localisé sur le chromosome 13 et **gène *SGCD*** codant la  $\delta$ -sarcoglycane localisé sur le chromosome 5)
- Le DGC et la dystrophine, en assurant la stabilité à la membrane de la fibre musculaire, protège la cellule musculaire des lésions liées à la contraction musculaire
- Début à un âge variable, plutôt dans l'enfance
- Faiblesse et atrophie musculaires symétriques des ceintures
- 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
- CPK très élevées
- Risque important de cardiomyopathie dilatée surtout dans les  $\gamma$ - et les  $\beta$ -sarcoglycanopathies (près de la moitié des patients)
- Atteinte respiratoire variable
- L'appartenance à certains groupes ou populations (maghrébine, tzigane, Amish) oriente vers certaines mutations
- Environ 400 patients atteints de sarcoglycanopathie génétiquement confirmée en France.

### **LGMD R7 liée à la téléthonine (ex-LGMD2G)**

ORPHA 34514 - MIM 601954

- Autosomique récessive
- 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
- Âge d'apparition : adolescence
- Cardiomyopathie possible
- Dix-huit cas publiés.

### **LGMD R8 liée à TRIM32 (ex-LGMD2H)**

ORPHA 1878 - MIM 254110

- Autosomique récessive
- Due à un déficit en protéine TRIM32, de type ubiquitase qui jouerait un rôle dans la dégradation des protéines et la stabilisation des costamères qui constituent le lien entre les sarcomères et la matrice extracellulaire (**gène *TRIM32*** localisé sur le chromosome 9)
- Âge d'apparition : adulte
- Faiblesse musculaire de la ceinture pelvienne et des quadriceps
- Atteinte respiratoire rare
- Pas de cardiomyopathie
- Évolution lente
- Marche conservée au-delà de 50 ans
- Fréquente chez les Canadiens huttérites.

### **LGMD R9 liée à FKRP (ex-LGMD 2I)**

ORPHA 34515 - MIM 607155

- Autosomique récessive
- 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 glycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane
- Déficits secondaires en  $\alpha$ -dystroglycane et en laminine  $\alpha 2$  moins marqués que dans la forme congénitale
- L' $\alpha$ -dystroglycane est un récepteur de laminine, qui relie cette protéine de la matrice extracellulaire au cytosquelette de la cellule musculaire
- Variabilité du phénotype musculaire
- Âge d'apparition : grande enfance
- Faiblesse proximale à progression lente prédominante aux membres inférieurs
- Pseudo-hypertrophie musculaire fréquente (mollets, langue)
- Crampes, myalgies
- CPK élevées
- Insuffisance respiratoire pouvant précéder la perte de la marche, nécessitant une ventilation nocturne non invasive dans 25 à 50 % des cas
- Risque élevé de cardiomyopathie dilatée (30 à 50 % des cas) non corrélé à la sévérité du déficit moteur
- Prévalence en Europe : 1/100 000.

**LGMD R10 liée à la titine (ex-LGMD2J)**

ORPHA 140922 - MIMP 608807

- Autosomique récessive • Due à des mutations dans le **gène TTN** (localisé sur le chromosome 2) codant la titine, protéine géante du sarcomère qui maintient les filaments de myosine et contribue à l'élasticité du muscle • Âge d'apparition : jeune adulte • Évolution proximo-distale • Perte de la marche en général après une vingtaine d'années d'évolution de la maladie • Cardiomyopathie rarement observée • Initialement décrite en Finlande dans une grande famille avec coexistence de formes des ceintures et de formes distales • Une quinzaine de cas publiés.

**LGMD R11 liée à POMT1 (ex-LGMD2K)**

ORPHA 86812 - MIM 609308

- Autosomique récessive • Due à des mutations dans le **gène POMT1** (localisé sur le chromosome 9) qui code la O-mannosyl transférase 1, enzyme participant à la glycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane • Début dans l'enfance et l'adolescence, avant l'âge de 30 ans • Difficultés à monter les escaliers et à courir • Déficit intellectuel • Cardiomyopathie dilatée rare • Une douzaine de cas publiés.

**LGMD R12 liée à l'anoctamine 5 (ex-LGMD2L)**

ORPHA 206549 - MIM 611307

- Troisième forme de dystrophie musculaire des ceintures la plus fréquente en Europe • Autosomique récessive • Due à des mutations dans le **gène ANO5** (localisé sur le chromosome 11) qui code l'anoctamine 5, une protéine transmembranaire qui joue un rôle dans la réparation membranaire (formation du bouchon de réparation, régulation de l'entrée du calcium dans le réticulum endoplasmique) • Âge d'apparition variable, le plus souvent entre 30 et 50 ans • Gêne à la marche, peu performant en sport • Myalgie d'exercice, "brûlure" des mollets • Faiblesse et atrophie proximales prédominant aux membres inférieurs, fréquemment asymétriques • Cardiomyopathie, arythmie • Pas d'atteinte respiratoire • Évolution lente avec capacité de marche conservée • Outre la forme proximale des ceintures, des anomalies dans le gène ANO5 sont aussi responsables de la myopathie distale de type Miyoshi, de formes pseudo-métaboliques ou d'une élévation de CPK isolée.

**LGMD R13 liée à la fukutine (ex-LGMD2M)**

ORPHA 206554 - MIM 611588

- Autosomique récessive • Due à des mutations dans le **gène FKTN** (localisé sur le chromosome 9) qui code la fukutine, une protéine impliquée dans la glycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane • Âge d'apparition : petite enfance ou plus tardivement • Faiblesse musculaire axiale et proximale plus marquée aux membres inférieurs, améliorée par les corticoïdes • Cardiomyopathie possible • Déficit intellectuel dans les formes les plus sévères • Une douzaine de cas publiés.

**LGMD R14 liée à POMT2 (ex-LGMD2N)**

ORPHA 206559 - MIM 613158

- Autosomique récessive • Due à des mutations dans le **gène POMT2** (localisé sur le chromosome 14) qui code la O-mannosyl transférase 2, enzyme du réticulum endoplasmique impliquée dans la glycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane • Âge d'apparition : petite enfance • Difficultés à la course • Hypertrophie des mollets • Décollement des omoplates • Atteinte cognitive variable • Cardiomyopathie rarement observée • Moins de 25 cas publiés.

**LGMD R15 liée à POMGnT1 (ex-LGMD2O)**

ORPHA 206564 - MIM 613157

- Autosomique récessive • Due à des mutations dans le **gène POMGNT1** (localisé sur le chromosome 1) qui code une enzyme impliquée dans la glycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane • Âge d'apparition : grande enfance • Difficultés à la course • Hypertrophie des mollets • Cardiomyopathie non observée • Deux cas publiés.

**LGMD R16 liée à l' $\alpha$ -dystroglycane (ex-LGMD2P)**

ORPHA 280333 - MIM 613818

• Autosomique récessive • Due à des mutations dans le **gène DAG1** (localisé sur le chromosome 3) qui code le dystroglycane • Âge d'apparition : enfance • HyperCKémie • Pseudo-hypertrophie des mollets • Marche instable, difficultés à monter les escaliers • Déficit intellectuel possible • Pas de cardiomyopathie • Deux cas publiés.

**LGMD R17 liée à la plectine (ex-LGMD2Q)**

ORPHA 254361 - MIM 613723

• Autosomique récessive • 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 • Retard d'acquisition de la marche • Difficultés à monter les escaliers • Association possible à une épidermolyse bulleuse • Pas d'atteinte respiratoire • Pas d'atteinte cardiaque • Perte de la marche à l'âge adulte • Trois familles publiées.

**LGMD R18 liée à TRAPPC11 (ex-LGMD2S)**

ORPHA 369840 - MIM 615356

• Autosomique récessive • Due à des mutations dans le **gène TRAPPC11** (localisé sur le chromosome 4) qui code une protéine essentielle à la fusion membranaire par son interaction avec d'autres protéines TRAPP (*TRAnsport Protein Particle*) : le complexe TRAPP joue un rôle dans le transport entre l'appareil de Golgi et 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 • Scoliose, dysplasie de hanche • Atteinte respiratoire • Possibles mouvements anormaux (ataxie), déficit intellectuel, cataracte, convulsions • Sept familles publiées.

**LGMD R19 liée à GMPPB (ex-LGMD2T)**

ORPHA 363623 - MIM 615352

• Autosomique récessive • 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 • Âge d'apparition : petite enfance/adulte jeune • Hypotonie • Microcéphalie • Léger déficit intellectuel possible • Convulsions • Difficulté à monter les escaliers et à courir • Cataracte • Nystagmus • Cardiomyopathie possible • Insuffisance respiratoire • IRM cérébrale normale • Biopsie musculaire : hypoglycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane • Moins de quinze cas publiés.

**LGMD R20 liée à ISPD (ex-LGMD2U)**

ORPHA 352479 - MIM 616052

• Autosomique récessive • Due à des mutations dans le **gène CRPPA** (localisé sur le chromosome 7) qui code la CDP-L-ribitol pyrophosphorylase A, appelée aussi protéine contenant un domaine isoprénoloïde synthase (*ISPD* en anglais), nécessaire à la glycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane • Âge d'apparition : enfance • Hypotonie • Troubles de la marche • Aggravation lente • Perte de la marche possible à un âge variable • Forme plus précoce avec atteinte cérébelleuse, myopie, apraxie oculomotrice • Cardiomyopathie modérée possible • Quelques cas publiés.

**LGMD R21 liée à POGLUT1 (ex-LGMD2Z)**

ORPHA 480682 - MIM 617232

• Autosomique récessive • Due à des mutations dans le **gène POGLUT1** (localisé sur le chromosome 3) qui code l'enzyme POGLUT1 ou protéine-O-glucosyltransférase 1, une protéine du réticulum endoplasmique nécessaire à la glycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane • Début chez le jeune adulte le plus souvent, mais aussi congénital ou dans l'enfance • Faiblesse et amyotrophie proximales lentement évolutives



prédominant nettement aux membres inférieurs (quadriceps) • Décollement des omoplates • Perte de la marche possible entre 30 et 60 ans • Atteinte respiratoire possible, en général modérée • Pas d'atteinte cardiaque • IRM musculaire : dégénérescence grasseuse des muscles de l'intérieur vers l'extérieur • Quinze cas publiés.

### LGMD R22 liée au collagène VI, myopathie de Bethlem

ORPHA 610 - MIM 158810

- Autosomique récessive (10 % des myopathies de Bethlem) • Allélique de la DMC d'Ullrich • Due à des mutations de l'un des trois gènes codant le collagène VI : **COL6A1**, **COL6A2** et **COL6A3** (localisés sur le chromosome 21 pour les deux premiers et sur le chromosome 2 pour le troisième) codant respectivement les sous-unités  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2 et  $\alpha$ -3 du collagène VI • Âge d'apparition variable : petite enfance, adolescence, adulte • Hypotonie et retard moteur dans la prime enfance • Faiblesse musculaire proximale prédominant sur les muscles extenseurs • Rétractions des poignets, des coudes, des hanches, des genoux ou des tendons d'Achille • Hyperlaxité distale, notamment des interphalangiennes proximales ou distales • Aggravation lente des rétractions • Scoliose, rigidité spinale • Déclin de la force musculaire à partir de 40 ans • Plus des 2/3 des plus de 50 ans conservent une marche autonome • Pas d'atteinte cardiaque • Atteinte respiratoire inconstante • Tendance aux cicatrices chéloïdes • Peau fine granuleuse (kératose pilaire) • IRM musculaire : dégénérescence grasseuse débutant à la périphérie du muscle (image en "cible") • Forme intermédiaire entre DMC d'Ullrich et myopathie de Bethlem : perte de la marche en moyenne vers l'âge de 19 ans, insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation non invasive vers l'âge de 20 ans • Forme avec rétractions au premier plan ("myosclérose") : due à certaines mutations récessives du gène **COL6A2** ; rétractions sévères et progressives de chevilles, genoux, coudes, fléchisseurs des doigts, épaules, cou et masséters • Grande variabilité intrafamiliale.

### LGMD R23 liée à la laminine $\alpha$ 2

ORPHA 565837 - MIM 618138

- Autosomique récessive • Due à un déficit partiel en laminine  $\alpha$ 2 ou mérosine par mutations dans le gène **LAMA2** (localisé sur le chromosome 6) qui la code • Âge de début : enfance, adolescence, adulte • Acquisition de la marche un peu retardée (18 mois en moyenne) • Déficit proximal et/ou fatigabilité • Difficultés à courir et à sauter • Rétractions musculo-tendineuses • Convulsions (fébriles ou épilepsie) dans 30 % des cas • Anomalies de la substance blanche sans atteinte intellectuelle • Atteinte respiratoire possible • Dans 25 % des cas, atteinte cardiaque plutôt après 40 ans • Neuropathie sensorimotrice possible • Dix fois moins fréquente que la forme congénitale • Moins d'une cinquantaine de cas publiés.

### LGMD R24 liée à POMGNT2

ORPHA 565899 - MIM 618135

- Autosomique récessive • Due à des mutations dans le gène **POMGNT2** (localisé sur le chromosome 14) qui code la O-mannose bêta-1,2-N-acétylglucosaminyl-transférase 2 (POMGNT2) qui contribue à la glycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane • Sévérité hautement variable • Absence de signes cliniques parfois • Retard du développement moteur • Retard de parole • Atteinte intellectuelle • Faiblesse musculaire proximale • Hypertrophie des mollets • Élévation des CPK • Moins d'une dizaine de cas publiés.

### LGMD R25 liée à BVES (POPDC1) (ex-LGMD2X)

ORPHA 476084 - MIM 616812

- Autosomique récessive • Due à des mutations dans le gène **BVES (POPDC1)** (localisé sur le chromosome 6) qui code la protéine contenant un domaine Popeye 1, une protéine de membrane qui joue un rôle dans le trafic membranaire du muscle squelettique, le rythme cardiaque et la survie des cardiomyocytes après un infarctus • Âge



de début de l'adolescence à l'âge adulte • Bloc de conduction auriculo-ventriculaire (parfois isolé) • Faiblesse et atrophie musculaires proximales lentement évolutives • Difficultés à la marche • CPK augmentées • Une quinzaine de cas publiés.

### **LGMD R26 liée à POPDC3**

MIM 618848

• Autosomique récessive • Due à des mutations dans le **gène POPDC3** (localisé sur le chromosome 6) qui code la protéine contenant un domaine Popeye 3, une protéine effectrice de l'AMPc qui joue un rôle dans le trafic membranaire du muscle squelettique • Début de l'adolescence à l'âge adulte • Faiblesse et atrophie musculaires proximales débutant par les membres inférieurs • Hypertrophie des mollets • CPK augmentées • Pas d'atteinte cardiaque • Sept cas publiés.

### **LGMD R27 liée à JAG2**

MIM 619566

• Autosomique récessive • Due à des mutations dans le **gène JAG2** (localisé sur le chromosome 14) qui code Jagged2, une protéine qui se lie à Notch, un récepteur membranaire qui joue un rôle essentiel dans l'établissement et la pérennité d'une réserve de cellules satellites • Faiblesse musculaire des fléchisseurs du cou et des membres, prédominant à la racine des membres inférieurs • Atteinte le plus souvent lentement évolutive • Perte de la marche possible • Parfois scoliose, colonne raide • Atteinte faciale, ptosis rares • Atteinte cardiaque possible • Atteinte respiratoire modérée • Vingt-trois cas publiés.

### **LGMD D1 liée à DNAJB6 (ex-LGMD1D)**

ORPHA 34516 -MIM 603511

• Autosomique dominante • Due à une mutation dans le domaine G/F du **gène DNAJB6** (localisé sur le chromosome 7) codant une protéine chaperonne • Début variable à l'âge adulte (25-50 ans), parfois plus précoce • Déficit proximal ou distal (difficulté pour marcher sur la pointe des pieds) • Dysphagie peu fréquente • Insuffisance respiratoire possible • Pas d'atteinte cardiaque • Évolution lente, parfois plus sévère • Conservation de la marche jusqu'à un âge avancé • Une quarantaine de cas publiés.

### **LGMD D2 liée à la transportine (ex-LGMD1F)**

ORPHA 55595 -MIM 608423

• Autosomique dominante • 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 et récepteur d'import nucléaire des protéines SR riches en sérine/arginine • Début variable : dans l'enfance le plus souvent • Faiblesse musculaire touchant d'abord la ceinture pelvienne, puis les muscles axiaux et la ceinture scapulaire • Décollement des omoplates • Possible arachnodactylie • CPK normales ou modérément élevées • Dysphagie, atteinte respiratoire peu fréquentes • Pas d'atteinte cardiaque • Évolution variable • Pas de perte de la marche précoce • Une soixantaine de cas publiés (trois familles et deux cas sporadiques).

### **LGMD D3 liée à hnRNPDL (ex-LGMD1G)**

ORPHA 55596 - MIM 609115

• Autosomique dominante • Due à des mutations dans le **gène HNRPDL** (localisé sur le chromosome 4) qui code des protéines qui se lient l'ARN pré-messager pour participer à son épissage et à son exportation nucléaire • Début à l'âge adulte • Faiblesse musculaire proximale débutant le plus souvent par la ceinture pelvienne, parfois par la ceinture scapulaire ou faiblesse scapulo-péronière • Limitation de la flexion des doigts et des orteils • Décollement des omoplates • Cataracte précoce fréquente • Atteinte asymétrique du diaphragme possible • Pas d'atteinte cardiaque • Évolution lente • Sept familles (Brésil, Uruguay, Chine, Argentine, Espagne, Italie) publiées.

### LGMD D4 liée à la calpaïne 3 (ex-LGMD11)

ORPHA 565909 - MIM 618129

- Autosomique dominante
- 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 renouvellement des protéines sarcomériques et le maintien de l'intégrité des sarcomères
- Plus tardive et moins sévère que la forme autosomique récessive (LGMDR1)
- Début à l'âge adulte jeune le plus souvent
- Difficultés à la marche
- Décollement des omoplates
- HyperCKémie, parfois isolée
- Atteinte des muscles paravertébraux, des fessiers, des ischio-jambiers et du jumeau interne
- Faiblesse des abdominaux, hyperlordose
- Camptocormie isolée
- Sévérité clinique hautement variable même au sein d'une même famille
- Une quinzaine de familles et plus de 30 cas sporadiques publiés.

### LGMD D5 liée au collagène VI, myopathie de Bethlem

ORPHA 610 - MIM 158810

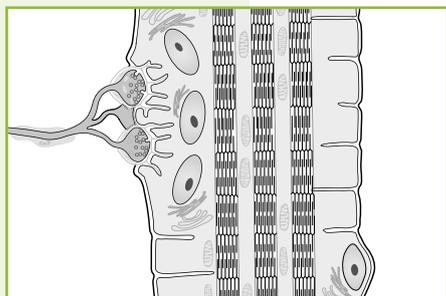
- Autosomique dominante (90 % des myopathies de Bethlem)
- Due à des mutations d'un des trois gènes codant le collagène VI : **COL6A1**, **COL6A2** et **COL6A3** (localisés sur le chromosome 21 pour les deux premiers et sur le chromosome 2 pour le troisième) codant respectivement les sous-unités  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2 et  $\alpha$ -3 du collagène VI
- Hypotonie et retard moteur dans la prime enfance
- Faiblesse musculaire proximale prédominant sur les muscles extenseurs
- Rétractions des poignets, des coudes, des hanches, des genoux ou des tendons d'Achille
- Hyperlaxité distale, notamment des interphalangiennes proximales ou distales
- Aggravation lente des rétractions
- Scoliose, rigidité spinale
- Déclin de la force musculaire à partir de 40 ans
- Plus des 2/3 des plus de 50 ans conservent une marche autonome
- CPK normales ou modérément augmentées
- Peau fine granuleuse (kératose pilaire)
- Cicatrices chéloïdes
- IRM musculaire : dégénérescence grasseuse débutant à la périphérie du muscle (image en "cible")
- Pas d'atteinte cardiaque
- Atteinte respiratoire possible tardive
- Forme intermédiaire entre DMC d'Ullrich et myopathie de Bethlem : perte de la marche en moyenne vers l'âge de 19 ans, insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation non invasive vers l'âge de 20 ans
- Forme avec rétractions au premier plan ("myosclérose") : due à certaines mutations récessives du gène **COL6A2** ; rétractions sévères et progressives de chevilles, genoux, coudes, fléchisseurs des doigts, épaules, cou et masséters
- Grande variabilité intrafamiliale
- Prévalence : 0,5 à 0,77/100 000.

### Prise en charge

- Conseil génétique
- Kinésithérapie adaptée
- Appareillage
- Surveillance de la fonction respiratoire et VNI le cas échéant
- Surveillance de la fonction cardiaque et traitements le cas échéant
- Compensation des fonctions motrices déficientes par des aides techniques pour assurer la meilleure autonomie possible (cane de marche, fauteuil roulant électrique, informatique...)
- Prise en charge des difficultés d'apprentissage en cas de déficit intellectuel
- Développement de traitements innovants (thérapie génique, pharmacogénétique...) pour les calpainopathies, les dysferlinopathies, plusieurs formes de sarcoglycanopathies et le déficit en FKRP.
- Voir le Protocole National de diagnostic et de soins des myopathies liées au collagène VI : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3376221/fr/myopathies-reliees-au-collagene-vi](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3376221/fr/myopathies-reliees-au-collagene-vi)

# DYSTROPHIE MUSCULAIRE facio-scapulo-humérale (FSHD)

ORPHA 269 - MIM 158900 / 158901 / 619477 / 619478



Maladie génétique, autosomique dominante, due à une décompaction de la chromatine et une hypométhylation de l'ADN de la région D4Z4 du chromosome 4.

Dans 95 % des cas (FSHD1), elle est due à une diminution du nombre de répétitions D4Z4 compris entre 1 et 10 (au lieu d'être supérieure à 11) sur le chromosome 4.

Dans 5 % des cas (FSHD2), elle est due des anomalies dans le gène *SMCHD1* (localisé sur le chromosome 18) ou chez un petit nombre de personnes à des anomalies dans le gène *LRIF1* (localisé sur le chromosome 1) (FSHD3) ou dans le gène *DNMT3B* (localisé sur le chromosome 20) (FSHD4).

Les formes de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale ne diffèrent que du point de vue génétique.

Le chiffre de prévalence communément admis est de 4,5 personnes atteintes pour 100 000 en Europe. 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 après l'âge de 50 ans
- Déficit moteur dans des territoires préférentiels : visage (facio), épaules (scapulo) et bras (humérale)
- Déficit souvent asymétrique
- Myalgies
- Déficit des fixateurs de l'omoplate entraînant des difficultés à lever les bras au-dessus de la tête
- 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
- Atteinte des muscles fessiers dans près de la moitié des cas et des muscles releveurs des pieds entraînant des difficultés à se relever de la position assise, une démarche dandinante et un steppage
- Atteinte des abdominaux entraînant une hyperlordose
- Possible atteinte distale des extenseurs des mains et des doigts
- 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
- Importante variabilité clinique y compris au sein d'une même famille
- 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).

## L'observatoire français de la FSHD

L'Observatoire national français des personnes atteintes de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) a été créé en juin 2013.

Soutenu financièrement par l'AFM-Téléthon, cet entrepôt de données a pour objectif de rassembler des informations génétiques et cliniques d'un maximum de personnes atteintes de FSHD afin d'améliorer les connaissances sur la maladie et d'accélérer la mise au point de médicaments.

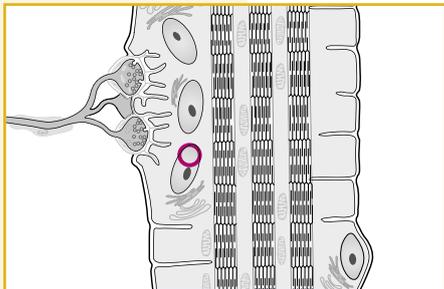
[www.fshd.fr](http://www.fshd.fr)

## Prise en charge

- Conseil génétique
- Kinésithérapie adaptée
- Activité physique adaptée (APA) régulière
- Surveillance de la vision et de l'audition
- Surveillance de la fonction respiratoire
- Bilan cardiaque (surveillance de principe)
- Intérêt possible 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.
- Voir le Protocole National de diagnostic et de soins (21 janvier 2022) : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3310328/fr/dystrophie-musculaire-facio-scapulo-humeraale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3310328/fr/dystrophie-musculaire-facio-scapulo-humeraale)

# DYSTROPHIE MUSCULAIRE oculopharyngée (DMOP)

ORPHA 270 - MIM 164300



Maladie génétique autosomique dominante due à des expansions de résidus polyalanines (codées par une répétition de triplets de nucléotides CGN) dans la protéine PABPN1 (gène *PABPN1* localisé sur le chromosome 14). Maladie rare en France (1 à 9 personnes sur 100 000), plus fréquente au Québec.

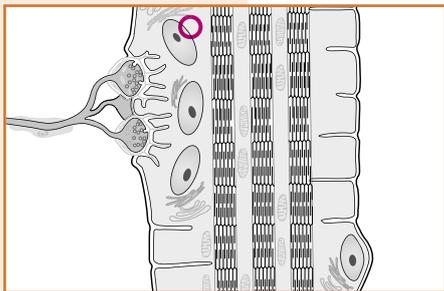
- Dystrophie musculaire progressive touchant principalement les muscles releveurs des paupières et les muscles de la déglutition
- Début clinique à l'âge adulte (40 à 60 ans)
- Ptosis
- Dysphagie, troubles de déglutition parfois sévères pouvant entraîner des complications (pneumopathies d'inhalation ou état cachectique)
- Atteinte des membres essentiellement à caractère proximal (ceintures scapulaire et pelvienne) : la marche ou certains gestes des bras peuvent devenir difficiles
- Évolution lente avec aggravation progressive du déficit musculaire oculopharyngé
- Risque vital lié aux troubles de déglutition
- Forme à début plus précoce due à des anomalies génétiques décalant le cadre de lecture du gène *HNRNPA2B1* (localisé sur le chromosome 7) codant deux protéines, hnRNPA2 et hnRNPA1, jouant un rôle dans l'épissage alternatif, le trafic cytoplasmique, la traduction et la stabilisation des ARN.

## 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
- Surveillance de la fonction respiratoire
- 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...).
- Voir le Protocole National de diagnostic et de soins (Septembre 2022) : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3374041/fr/dystrophie-musculaire-oculopharyngée](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3374041/fr/dystrophie-musculaire-oculopharyngée)

# DYSTROPHIES MYOTONIQUES

ORPHA 206647

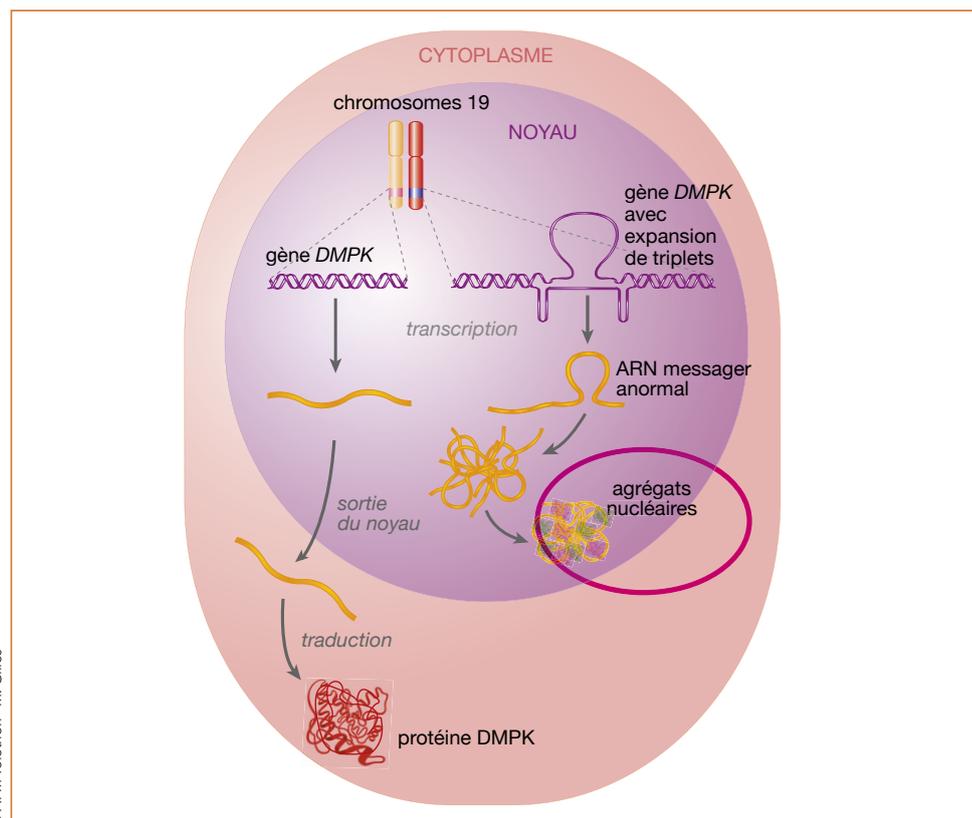


Maladies génétiques autosomiques dominantes dues à la répétition exagérée d'une séquence d'ADN de 3 nucléotides dans le gène *DMPK* pour la dystrophie myotonique de type 1 (DM1) ou de 4 nucléotides dans le gène *CNBP* (anciennement *ZNF9*) pour la dystrophie myotonique de type (DM2). En Europe, 8,78 personnes sur 100 000 sont concernées par une dystrophie myotonique.

- Accumulation dans les noyaux d'ARN messagers mutés porteurs de la répétition anormale du triplet ou du quadruplet, 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 type 1 (DM1)

ORPHA 273 - MIM 160900



### 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.

- 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 myotonine protéine kinase, protéine impliquée dans le transfert d'énergie dans la cellule
- Plus ce triplet est répété, plus la maladie est sévère
- Début clinique à tout âge
- Généralement, plus la maladie débute tôt, plus elle est sévère
- Difficultés de



relaxation après une contraction musculaire (myotonie) notamment au niveau des mains, plus rarement des masséters et de la langue • Myotonie possiblement absente ou minime voire disparaissant 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 cardiaques • 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, mégacolon)
- Troubles de déglutition • Lithiase biliaire • Augmentation des  $\gamma$ -GT • Troubles du sommeil, dépression • Stérilité/ hypofertilité • Troubles endocriniens : hypothyroïdie, résistance à l'insuline • 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) • 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) qui est variable selon le sexe du parent transmetteur • Test présymptomatique et test prénatal possibles (y compris diagnostic préimplantatoire) • Prévalence : 5/100 000.

- **Forme tardive** • Début après 40 ans • Se limitant à une cataracte et une calvitie chez l'homme.
- **Forme de l'adulte** • Début entre 20 et 40 ans • Myotonie prédominant au niveau des mains (difficulté à relâcher le poing) • Amyotrophie et déficit distaux • Parfois dysphonie et troubles de la déglutition.
- **Forme juvénile** • Début entre 10 et 20 ans • Myotonie plus marquée • Atteinte cognitive modérée • Atteinte cardiaque.
- **Forme infantile** • Début entre 1 mois et 10 ans • Des difficultés d'apprentissage isolées peuvent être révélatrices de la maladie, en dehors de toute manifestation musculaire (myotonie ou déficit).
- **Forme congénitale** • Début à la naissance • 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

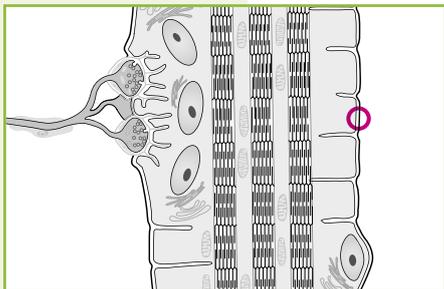
- Autre forme de dystrophie myotonique autosomique dominante • Due à un quadruplet de nucléotides (CCTG), répété de 75 à plus de 11 000 fois dans le **gène CNBP** (anciennement appelé **ZNF9**) (localisé sur le chromosome 3) codant une protéine de liaison aux acides nucléique dite "en doigt de zinc" • Début dans l'enfance ou à l'âge adulte par une myotonie, une amyotrophie et une perte progressive de la force 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 • Prévalence : 1 à 9/100 000.

### Prise en charge

- Conseil génétique • Kinésithérapie adaptée • Surveillance cardiaque systématique annuelle, pose d'un pacemaker si nécessaire • Surveillance respiratoire (EFR, gazométrie) • Chirurgie de la cataracte
- Précautions anesthésiques • Prise en charge nutritionnelle • 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 (canne, fauteuil roulant électrique).

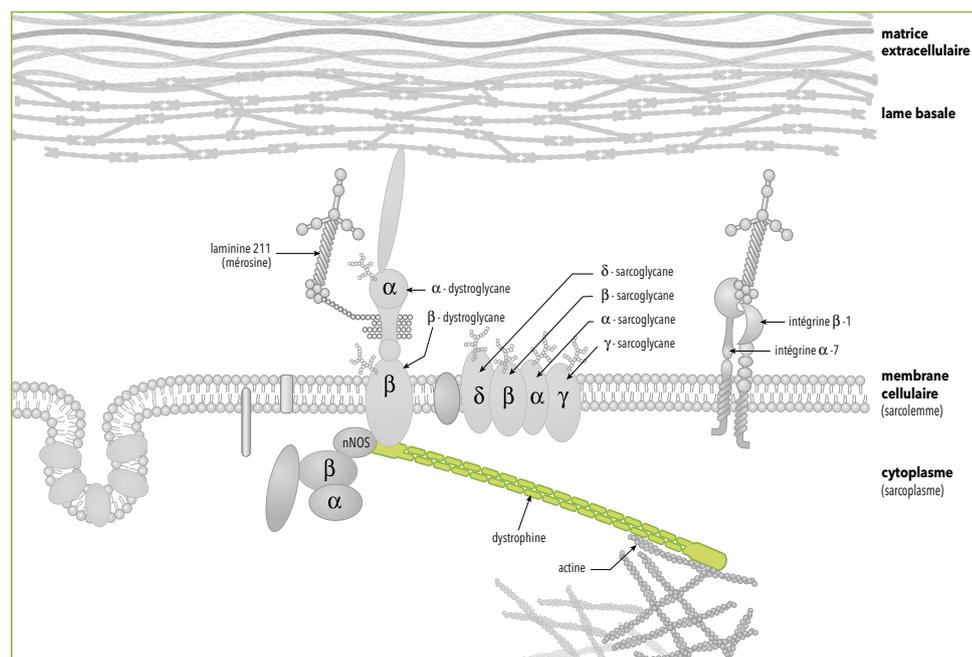
# DYSTROPHINOPATHIES

ORPHA 207085



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 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 sur la pointe des pieds, 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 à la naissance : 9,9/100 000.

## Dystrophie musculaire de Becker (DMB)

ORPHA 98895 - MIM 300376

- Six 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 inconstante
- Difficultés cognitives exceptionnelles mais possibles
- Incidence : 3,22 à 5,5/100 000 naissances masculines
- Prévalence en Europe : 2/100 000.

## Dystrophinopathies chez les femmes

- Concerne 5 à 22 % des filles ou femmes porteuses d'une anomalie dans le **gène DMD**
- Atteinte très variable d'une personne à l'autre
- Exceptionnellement, filles atteintes d'une myopathie de Duchenne identique à celle se manifestant chez les garçons
- Le plus souvent, femmes transmettrices de DMD symptomatiques
- Fatigue, crampes, douleurs musculaires
- Faiblesse musculaire souvent asymétrique
- Cardiomyopathie plus ou moins manifeste, plus ou moins évolutive y compris chez les femmes sans symptôme musculaire
- Parfois, difficultés d'apprentissage et troubles du comportement.

## Formes mineures de dystrophinopathies

- Crampes, douleurs musculaires à l'effort, élévation isolée des CPK
- Formes modérées sans perte de la marche.

## Prise en charge

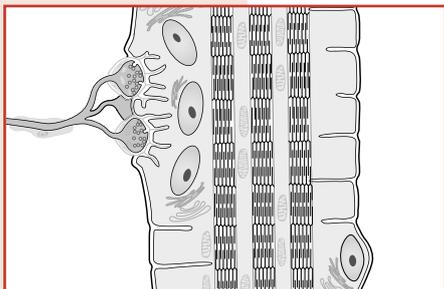
- Conseil génétique
- Prévention des rétractions musculo-tendineuses par une kinésithérapie adaptée
- Appareillage
- Surveillance des fonctions respiratoire et cardiaque
- Chirurgie de la colonne vertébrale
- Assistance ventilatoire
- Compensation des incapacités fonctionnelles par des aides techniques (fauteuil roulant électrique, solutions informatiques et nouvelles technologies...) pour assurer la meilleure autonomie possible
- Traitements médicamenteux : corticoïdes ; inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) en prévention de l'insuffisance cardiaque
- Ataluren (Translarna®) : traitement innovant de translecture de codon Stop (concerne 10 % des personnes atteintes de DMD)
- Prise en charge des difficultés cognitives ou comportementales.

- Voir le Protocole National de diagnostic et de soins pour la dystrophie musculaire de Duchenne (27 novembre 2019) : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3121365/fr/dystrophie-musculaire-de-duchenne](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3121365/fr/dystrophie-musculaire-de-duchenne)

- Voir le Protocole National de diagnostic et de soins pour la dystrophie musculaire de Becker (28 janvier 2020) : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3121203/fr/dystrophie-musculaire-de-becker](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3121203/fr/dystrophie-musculaire-de-becker)

## 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 : près de 90 cas recensés en France. Prévalence : 0,06 à 0,14/100 000.

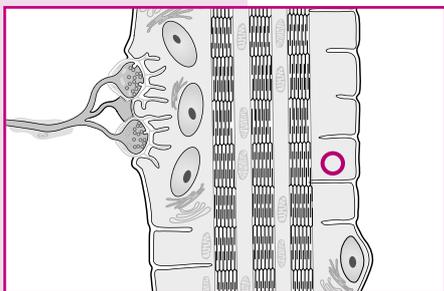
- Début dans l'enfance
- Poussées douloureuses suivies d'ossification des muscles devenant "durs comme la pierre"
- Malformations congénitales des orteils et/ou du pouce (microdactylie, *hallux valgus*)
- Ankylose progressive (limitations articulaires) et déformations
- Évolution imprévisible par poussées se succédant à intervalles variables tout au long de la vie
- Poussées spontanées ou très souvent post-traumatiques, 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.

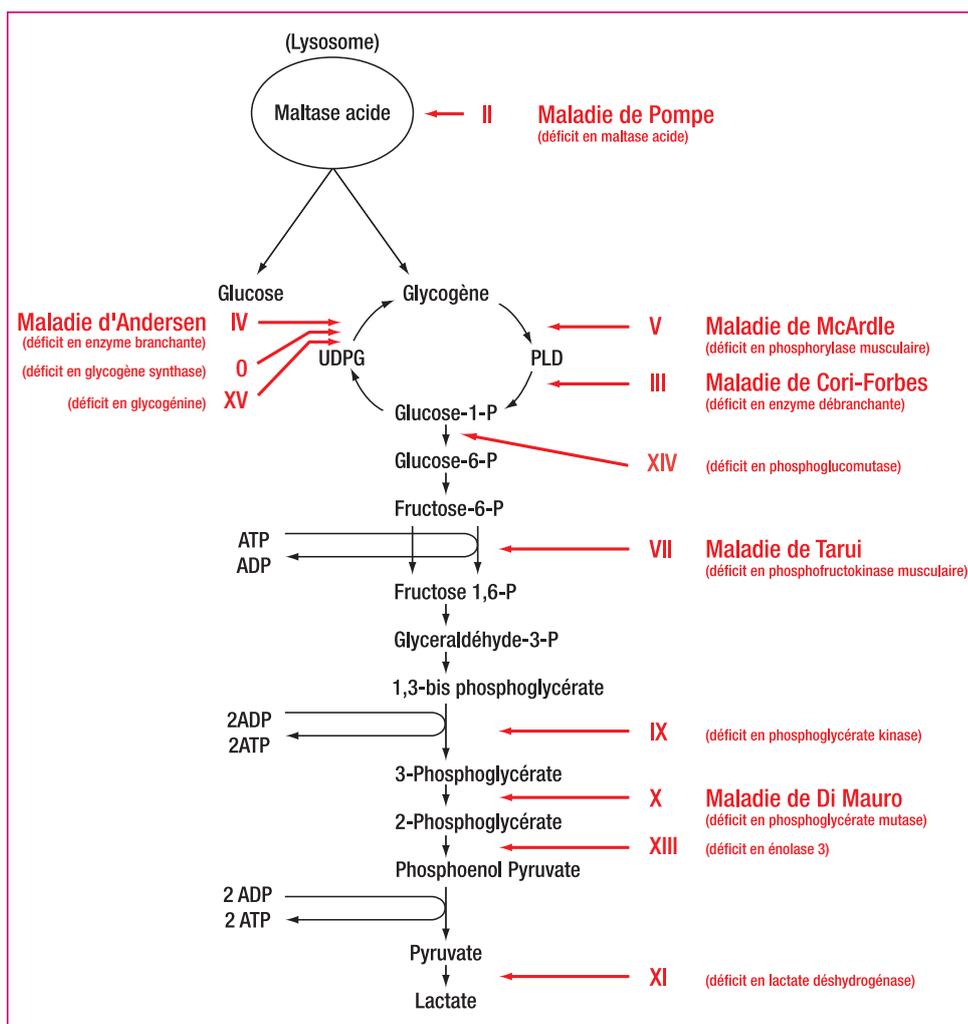
## GLYCOGÉNOSES MUSCULAIRES

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 glycoséoses musculaires selon le déficit enzymatique
- Affectent le muscle et/ou d'autres organes (cerveau, foie, cœur)
- Début à tout 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 glycogénose de type II

ORPHA 365 - MIM 232300

- À la fois maladie métabolique musculaire et maladie de surcharge lysosomale, due à un déficit en  $\alpha$ -1,4-glucosidase acide (**gène GAA** localisé sur le chromosome 17) ou maltase acide, empêchant la dégradation du glycogène au sein du lysosome
- Accumulation progressive de glycogène au niveau de multiples organes
- Transmission autosomique récessive
- Trois formes cliniques selon l'activité enzymatique résiduelle
- Prévalence à la naissance : 0,8/100 000
- Prévalence : 3/100 000
- En France en 2019, près de 250 personnes atteintes de maladie de Pompe ont été recensées.

**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 sans traitement • Sous enzymothérapie substitutive précoce : régression voire disparition de la cardiomyopathie, allongement de la survie, progrès moteurs et fonctionnels, risque 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 sans traitement.

**Forme de l'adulte** : début après 20 ans • Faiblesse musculaire modérée • Atteinte respiratoire souvent au premier plan • Cardiopathie exceptionnelle • 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

• Due à un défaut de l'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 enzymatiques 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, accumulation d'un glycogène de structure anormale comportant de nombreux points de branchement et des chaînes périphériques courtes • Différentes formes de glycogénoses de type III selon le(s) site(s) enzymatique(s) atteint(s) et l'organe touché • Incidence estimée à 1/100 000 naissances.

**Forme IIIa** : les deux activités de l'enzyme sont défectueuses à la fois dans les muscles et dans le foie • Forme la plus fréquente de la maladie (85 % des cas) • Début dans la petite enfance • Hypoglycémie de jeûne court • Hépatomégalie précoce s'atténuant à l'âge adulte • Retard de croissance statural et psychomoteur • Souvent, faiblesse musculaire modérée (fatigabilité) proximale • CPK augmentées • Amélioration de la symptomatologie hépatique et aggravation de la faiblesse musculaire après la puberté • Amélioration de la tolérance au jeûne • Cirrhose dans 15 % des cas • Atteinte cardiaque possible.

**Forme IIIb** : les deux activités de l'enzyme sont défectueuses uniquement dans le foie (15 % des cas) • Atteinte hépatique isolée, les muscles et le cœur sont épargnés.

### 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 Ashkénaze • Tableau clinique extrêmement hétérogène avec atteinte hépatique et/ou neuromusculaire • Âge de début dans la forme neuromusculaire : de la période fœtale à l'âge adulte.

**Forme fœtale** (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

ORPHA 368 - MIM 232600

• Due au déficit en 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 • Âge de début variable, souvent dans la première décennie • Intolérance musculaire à l'effort avec myalgies et crampes • Facteurs aggravants : stress, froid, alcool • Gonflement transitoire des masses musculaires • Fatigue douloureuse à l'effort (effort brutal ou effort soutenu) obligeant à s'arrêter • Phénomène de "second souffle" (reprise progressive de l'exercice après quelques minutes de repos avec mise en jeu de l'utilisation des lipides et phosphorylation oxydative) • Risque (50 % des cas) 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 (25 % des cas) • Atrophie musculaire proxi-

male (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

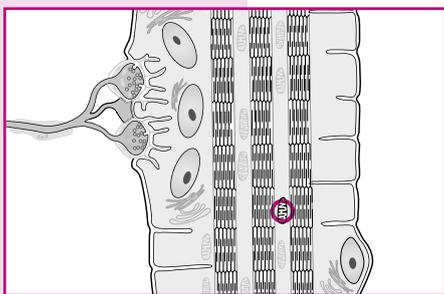
• Maladie très rare ; une centaine de cas dans le monde (principalement Japonais et Ashkénazes) • Ne touche que quelques personnes en France • Due à un déficit en phosphofructokinase musculaire (**gène PFKM** localisé sur le chromosome 12), empêchant la dégradation normale du glycogène en glucose • Intolérance 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.
- Voir le Protocole National de diagnostic et de soins pour la glycogénose de type II (8 août 2016) : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2659919/fr/maladie-de-pompe](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2659919/fr/maladie-de-pompe)
- Voir le Protocole National de diagnostic et de soins pour la glycogénose de type III (16 février 2021) : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3237036/fr/glycogenose-de-type-iii-gsd-iii-pour-glycogen-storage-disease-type-iii](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237036/fr/glycogenose-de-type-iii-gsd-iii-pour-glycogen-storage-disease-type-iii)
- Voir le Protocole National de diagnostic et de soins pour la glycogénose de type V (17 juin 2019) : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3076463/fr/glycogenose-de-type-v-maladie-de-mc-ardle](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3076463/fr/glycogenose-de-type-v-maladie-de-mc-ardle)

## 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 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 : la bêta-oxydation des acides gras, une voie de dégradation 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, myoglobulinurie, 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 SLC22A5** 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 CPT2** 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 "hépato-cardio-musculaire" • 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 myoglobulinurie intenses, prolongées, paroxystiques à l'effort • Parfois douleurs permanentes • Récupération entre les accès en général.

### Déficit en acyl CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne courte

ORPHA 26792 - MIM 201470

- Dû à des mutations dans le **gène ACADS** (localisé sur le chromosome 12) codant une acyl-CoA déshydrogénase nécessaire à la  $\beta$ -oxydation des acides gras à chaîne courte dans la mitochondrie • Le plus souvent, pas de symptôme • Très rarement, retard de croissance staturo-pondérale • Hypotonie • Convulsions • Myopathie progressive.

### Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue

ORPHA 26793 - MIM 201475

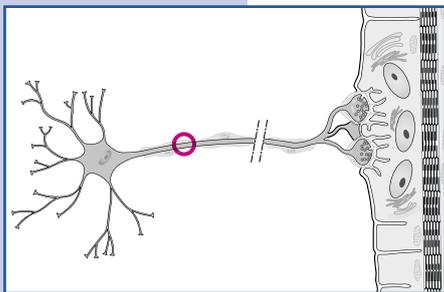
- Dû à des mutations dans le **gène ACADVL** (localisé sur le chromosome 17) codant une acyl-CoA déshydrogénase nécessaire à la  $\beta$ -oxydation des acides gras à très longue chaîne dans la mitochondrie • Tableau clinique hétérogène allant de la cardiomyopathie fatale à une myopathie débutant à l'adolescence.

## 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).

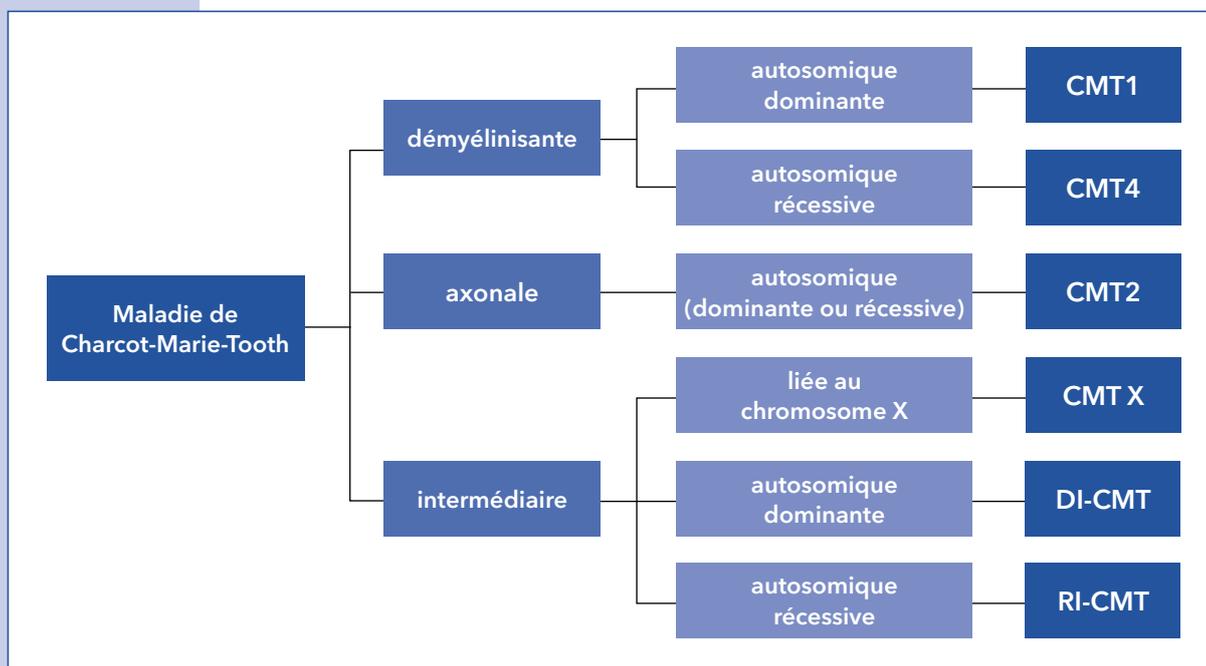
## Maladies de **CHARCOT-MARIE-TOOTH** (CMT)

ORPHA 166



Maladies génétiques, autosomiques dominantes ou autosomiques récessives ou dominantes liées à l'X. Atteinte des nerfs périphériques touchant initialement 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 : 9,7 à 82,3/100 000. Environ 30 000 personnes atteintes en France.

- Neuropathies héréditaires sensitivomotrices (*HMSN pour hereditary motor and sensory neuropathy* en anglais)
- Selon la localisation de l'atteinte nerveuse : CMT de type 1 et 4 (atteinte initiale de la gaine de myéline avec diminution des vitesses de conduction nerveuses) et CMT de type 2 (dégénérescence axonale avec des vitesses de conduction nerveuses sensiblement normales)
- Dans 10 % des cas, "CMT intermédiaire" avec une atteinte mixte
- Âge d'apparition très variable, le plus souvent dans les deux premières décennies
- Déficit moteur et troubles sensitifs distaux
- Pieds creux
- 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
- Diminution ou absence de réflexes ostéo-tendineux généralisée
- Troubles de la sensibilité profonde fréquents
- 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), le mode de transmission et l'analyse génétique • Le recours à une biopsie nerveuse reste exceptionnel • À ce jour plus de 80 gènes impliqués dans l'apparition d'une CMT, 46 impliqués dans une neuropathie associée à la CMT (neuropathie héréditaire motrice distale (dHMN) ou neuropathie héréditaire sensitive (HSAN) • Seuls 40 % des malades ont actuellement un diagnostic génétique, les trois formes les plus fréquentes étant les CMT 1A (environ la moitié des cas de CMT), CMT X1 et CMT 2A.

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

- Autosomiques dominantes, démyélinisantes • Dues à des anomalies :
  - **du gène PMP22** (localisé sur le chromosome 17) codant la protéine de myéline périphérique 22 (PMP-22) (**CMT1A**, ORPHA 101081 - MIM 118220 ; **CMT1E**, ORPHA 90658 - MIM 118300) • Début avant 20 ans dans 70 % des cas • 25 % de cas asymptomatiques • Démarche talonnante • Hypertrophie nerveuse à la palpation • Pieds creux • Grande variabilité y compris au sein d'une même famille ;
  - **du gène MPZ** (localisé sur le chromosome 1) codant la glycoprotéine P0 une protéine membranaire de la cellule de Schwann, représentant près de 50 % des composants protéiques de la gaine de myéline du système nerveux périphérique (**CMT1B**, ORPHA 101082 - MIM 118200) • Jusqu'à 25 % de mutations de novo ;
  - **du gène LITAF** (localisé sur le chromosome 16) codant un facteur impliqué dans la dégradation des protéines (**CMT1C**, ORPHA 101083- MIM 601098) • 1,6 % des CMT1 en France • Début durant la deuxième décennie • Réflexes ostéo-tendineux diminués • Déficit moteur inconstant ;
  - **du gène EGR2** (localisé sur le chromosome 10) codant un facteur de transcription (**CMT1D**, ORPHA 101084 - MIM 607678) • 1 % des CMT1 • Déficit moteur distal sévère • Ptosis • Aréflexie ostéo-tendineuse ;
  - **du gène NEFL** (localisé sur le chromosome 8) codant une chaîne légère des neurofilaments, constituant majeur des filaments intermédiaires qui joue un rôle important dans l'assemblage et la maintenance du cytosquelette axonal (**CMT1F**, ORPHA 101085 - MIM 607734) ;
  - **du gène FBLN5** (localisé sur le chromosome 14) codant la fibuline 5 une glycoprotéine de la matrice extracellulaire qui régule le développement et la maintenance des tissus riches en fibres élastiques • CMT associée à une dégénérescence maculaire liée à l'âge et une hyperélasticité de la peau (ORPHA 280598 - MIM 608895).
  - **du gène GJB3** (localisé sur le chromosome 1) codant la connexine 31, composant essentiel des jonctions communicantes ("gap-junctions") de la peau, de la cochlée et des cellules de Schwann • CMT démyélinisante avec surdité et ulcérations cutanées (ORPHA 139512).

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

- Autosomiques récessives, démyélinisantes • Rares, limitées à des familles isolées ou des populations à forte consanguinité • Début précoce : naissance, petite enfance • Retard des acquisitions motrices • Déficit moteur distal sévère • Amyotrophie • Aréflexie • Troubles sensitifs • Pieds creux • Scoliose • 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) • Retard des acquisitions motrices dans la deuxième année de vie • Neuropathie sévère à prédominance motrice • Atteinte proximale à la fin de la première décennie • Déformation plantaire et scolioses fréquentes • Atrophie de la main plus tardive ;
  - **du gène MTMR2** (localisé sur le chromosome 11), codant une phosphatase associée à la myotubularine (**CMT4B1**, ORPHA 99955, MIM 601382) • Début dans l'enfance • Faiblesse musculaire distale et proximale des membres inférieurs • Pieds en varus équin • Scoliose • Atteinte des cordes vocales initiale possible • Parfois atteintes diaphragmatique, faciale et bulbaire • Perte de la marche autonome dans la troisième décennie ;
  - **du gène SBF2** (localisé sur le chromosome 11) codant la MTMR13, une pseudo-phosphatase associée à la myotubularine (**CMT4B2**, ORPHA 99956 - MIM 604563)



- Début dans l'enfance • Évolution sévère • Glaucome précoce fréquent ;
- **du gène *SBF1*** (localisé sur le chromosome 22) codant la MTMR5, une protéine associée à la myotubularine (**CMT4B3**, ORPHA 363981 - MIM 615284) ;
- **du gène *SH3TC2*** (localisé sur le chromosome 5) codant une protéine à domaines SH3 et TPR (**CMT4C**, ORPHA 99949, MIM 601596) • 16 % des formes caucasiennes
- Grande variabilité clinique • Retard d'acquisition de la marche avec atteinte respiratoire et des nerfs crâniens • Forme plus modérée avec scoliose et déformation des pieds • Scoliose • Hypoacousie, atrophie de la langue et atteinte faciale possibles ;
- **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) • Essentiellement dans la population gitane • Associée à une surdité • Possible atrophie de la langue ;
- **du gène *EGR2*** (localisé sur le chromosome 10) codant un facteur de transcription (**CMT4E**, ORPHA 99951 - MIM 605253) • Large spectre phénotypique • Neuropathie lentement évolutive • Neuropathie hypomyélinisante congénitale avec atteinte respiratoire et des nerfs crâniens ;
- **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) • Début dans la petite enfance • Retard d'acquisition de la marche au-delà de 18 mois • Amyotrophie distale sévère des membres inférieurs • Scoliose précoce • Possible douleurs neuropathiques • Parfois troubles oculaires, surdité, insuffisance respiratoire ;
- **du gène *HK1*** (localisé sur le chromosome 10) codant une héxokinase, une enzyme qui transforme le glucose en glucose-6-phosphate (**CMT4G**, anciennement **neuropathie sensitivo-motrice héréditaire de type russe**, ORPHA 99953 - MIM 605285) • Début dans l'enfance • Atteinte distale des membres inférieurs • Atteinte des membres supérieurs plus tardive • Atteinte sensitive sévère ;
- **du gène *FGD4*** (localisé sur le chromosome 12) codant la frabine, facteur d'activation des Rho GTPases (**CMT4H**, ORPHA 99954 - MIM 609311 ) • Retard d'acquisition de la marche • Importante scoliose • Parfois forme moins sévère ;
- **du gène *FIG4*** (localisé sur le chromosome 6) codant une phosphatase (**CMT4J**, ORPHA 139515 - MIM 611228) • Variabilité clinique • Atteinte sévère débutant dans la petite enfance • Atteinte n'apparaissant que dans la sixième décennie • Atteinte proximo-distale • Parfois asymétrique.

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

- Axonales, autosomiques dominantes ou récessives • Représentent près de 30 % des cas de CMT • Faiblesse et atrophie des muscles distaux des pieds • Atrophie des muscles intrinsèques des mains moins fréquente et plus tardive • Abolition des réflexes ostéo-tendineux • Atteinte sensitive modérée, souvent moins marquée que dans la CMT1 • Surdité fréquente • Lentement progressive • Dues à des mutations :
- **du gène *SORD*** (localisé sur le chromosome 15) codant la sorbitol déshydrogénase, qui intervient dans la transformation du sorbitol en fructose (MIM 618912) • Identification en 2020 • Serait parmi les plus fréquentes des formes axonales • Autosomique récessive (forme sporadique fréquente) • Atteinte prédomine au niveau des pieds • Atteinte de la sensibilité absente dans la moitié des cas ;
- **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) • Autosomique dominante ;
- **du gène *MFN2*** (localisé sur le chromosome 1) codant la mitofusine, protéine de fusion des mitochondries (**CMT2A2**, ORPHA 99947 - MIM 609260) • La plus fréquente des formes axonales • Autosomique dominante ou récessive ;
- **du gène *RAB7*** (localisé sur chromosome 3) codant une protéine impliquée dans l'endocytose (**CMT2B**, ORPHA 99936 - MIM 600882) • Autosomique dominante ;
- **du gène *LMNA*** (localisé sur chromosome 1) codant la lamine A/C, protéine associée à la membrane nucléaire (**CMT2B1**, ORPHA 98856 - MIM 605588) • Autosomique récessive ;

- **du gène *PNKP*** (localisé sur le chromosome 19) codant une phosphatase des acides nucléiques qui joue un rôle dans la réparation de l'ADN (**CMT2B2**, ORPHA 101101 - MIM 605589) • Autosomique récessive ;
- **du gène *TRPV4*** (localisé sur le chromosome 12) codant un canal cationique perméable au calcium (**CMT2C**, ORPHA 99937 - MIM 606071) • Atrophie scapulo-péronière • Paralyse des cordes vocales (dyspnée laryngée) • Stridor • Paralyse diaphragmatique • Autosomique dominante ;
- **du gène *GARS1*** (localisé sur chromosome 7) codant l'enzyme ARNt-glycyl synthétase essentielle à la synthèse des protéines (**CMT2D**, ORPHA 99938 - MIM 601472) • Atteinte prédominant aux mains • Amyotrophie loge thénar et 1<sup>er</sup> interosseux dorsal • Autosomique dominante ;
- **du gène *NEFL*** (localisé sur chromosome 8) codant une protéine constitutive des neurofilaments légers (**CMT2E**, ORPHA 99939 - MIM 607684) • Autosomique dominante ;
- **du gène *HSPB1*** (localisé sur chromosome 7) codant une protéine de choc thermique (**CMT2F**, ORPHA 99940 - MIM 606595) • Autosomique dominante ;
- **du gène *CADM3*** (localisé sur chromosome 1) codant une protéine d'adhésion neuronale à l'interface entre les axones et les cellules de Schwann (**CMT2FF**, MIM 619519) • Atteinte marquée des membres supérieurs • Trois familles décrites • Autosomique dominante ;
- **du gène *LRSAM1*** (localisé sur le chromosome 9) codant une protéine impliquée dans l'adhésion moléculaire sélective des cellules (**CMT2G/CMT2P**, ORPHA 300319 - MIM 614436) • Autosomique dominante ou récessive ;
- **du gène *GDAP1*** (localisé sur le chromosome 8) codant une protéine impliquée dans le développement neuronal (**CMT2H** Orpha 101102 - MIM 607731 /**CMT2K** ORPHA 99944 - MIM 607831) • Autosomique récessive ou dominante ;
- **du gène *MPZ*** (localisé sur le chromosome 1) codant une protéine membranaire de la cellule de Schwann (**CMT2I**, ORPHA 99942 - MIM 607677) • Autosomique dominante ;
- **du gène *MPZ*** (localisé sur le chromosome 1) codant une protéine membranaire de la cellule de Schwann (**CMT2J**, ORPHA 99943 - MIM 607736) • Anomalies pupillaires • Surdité • Autosomique dominante ;
- **du gène *HSPB8*** (localisé sur chromosome 12) codant une protéine de choc thermique (**CMT2L**, ORPHA 99945 - MIM 608673) • Autosomique dominante ;
- **du gène *DNM2*** (localisé sur chromosome 19) codant la dynamine 2, protéine jouant un rôle dans le transport axonal (**CMT2M**, ORPHA 228179 - MIM 606482) • Autosomique dominante ;
- **du gène *AARS1*** (localisé sur le chromosome 16) codant l'alanyl-t-ARN synthétase (**CMT2N**, ORPHA 228174 - MIM 613287) • Autosomique dominante ;
- **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) • Autosomique dominante ;
- **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) • Autosomique dominante ;
- **du gène *TRIM2*** (localisé sur le chromosome 4) codant une protéine neuroprotectrice impliquée dans la dégradation des protéines (**CMT2R**, ORPHA 397968 - MIM 615490) • Autosomique récessive ;
- **du gène *IGHMBP2*** (localisé sur le chromosome 11) codant la protéine 2 de liaison des immunoglobulines Mu (**CMT2S**, ORPHA 443073 - MIM 616155) • Autosomique récessive ;
- **du gène *MME*** (localisé sur le chromosome 3) codant une protéine membranaire métallo-endoréptidase (**CMT2T**, ORPHA 495274 - MIM 617017) • Autosomique dominante ou récessive ;
- **du gène *MARS*** (localisé sur le chromosome 12) codant une protéine méthionyl-ARNt synthétase, impliquée dans la fixation de la méthionine sur son ARN de transfert (**CMT2U**, ORPHA 397735 - MIM 616280) • Autosomique dominante ;

- **du gène *NAGLU*** (localisé sur le chromosome 17) codant la protéine N-acétyl-alpha-glucosaminidase impliquée dans l'hydrolyse des résidus terminaux de N-acétyl-D-glucosamine (**CMT2V**, ORPHA 447964 - MIM 616491) • Autosomique dominante ;
- **du gène *HARS1*** (localisé sur le chromosome 5) codant la protéine histidyl-ARNt synthétase impliquée dans la fixation de l'histidine à son ARN de transfert (**CMT2W**, ORPHA 488333 - MIM 616625) • Autosomique dominante ;
- **du gène *SPG11*** (localisé sur le chromosome 15) codant la protéine spatacine impliquée dans le maintien de l'intégrité axonale (**CMT2X**, ORPHA 466775 - MIM 616668) • Autosomique récessive ;
- **du gène *VCP*** (localisé sur le chromosome 9) codant une protéine contenant de la valosine (**CMT2Y**, ORPHA 435387 - MIM 616687) • Autosomique dominante ;
- **du gène *MORC2*** (localisé sur le chromosome 22) codant une protéine facilitant la réparation des cassures de l'ADN double brin (**CMT2Z**, ORPHA 466768 - MIM 616688) • Autosomique dominante ;
- **du gène *NEFH*** (localisé sur le chromosome 22) codant la chaîne lourde des neurofilaments (**CMTCC**, MIM 616924) • Autosomique dominante ;
- **du gène *ATP1A1*** (localisé sur le chromosome 1) codant la sous-unité  $\alpha 1$  de l'ATPase Na/K, une protéine membranaire établissant et maintenant le gradient électrochimique transmembranaire des ions Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup> (**CMTDD**, ORPHA 521414 - MIM 618036) • Autosomique dominante ;
- **du gène *HINT1*** (localisé sur le chromosome 5) codant la purine phosphoramidase HINT1 (**Neuropathie motrice associée à une neuromyotonie**, ORPHA 324442 - MIM 137200) • Début à la fin de la première décennie le plus souvent • Déficit moteur des releveurs du pied et des orteils • Myotonie • Augmentation des CPK • Autosomique récessive.

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

- 10 % des CMT • Dues à des mutations :
- **du gène *GJB1*** (localisé sur chromosome X) codant la connexine 32 (**CMTX1**, ORPHA 101075 - MIM 302800) • Deuxième forme de CMT la plus fréquente • 90 % des CMT liées à l'X • Début dans la deuxième décennie • Neuropathie plus sévère et plus précoce chez les hommes : déficit moteur, atteinte proprioceptive, déformation des pieds, aréflexie, atteinte démyélinisante ou intermédiaire à l'ENMG • Chez les femmes : neuropathie axonale à l'ENMG • Parfois, accès passagers d'atteinte centrale (surdité, confusion, aphasie, dysphagie, paralysie focale) pendant quelques heures à quelques jours ;
- **du gène *PRPS1*** (localisé sur le chromosome X) codant une enzyme impliquée dans le métabolisme des purines (**CMTX5**, ORPHA 99014 - MIM 311070).
- **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)

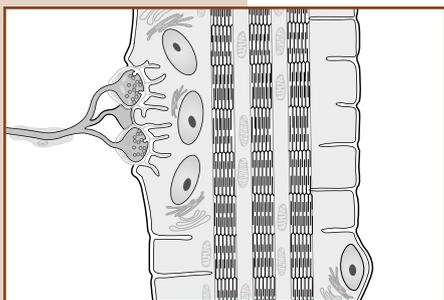
- Autosomiques dominantes, démyélinisantes et axonales • Dues à des mutations :
- **du gène *DNM2*** (localisé sur chromosome 19) codant la dynamine 2, protéine jouant un rôle dans le transport axonal (**DI-CMTB**, ORPHA 100044 - MIM 606482), 37 cas ;
- **du gène *YARS1*** (localisé sur chromosome 1) 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 *KARS1*** (localisé sur le chromosome 16) codant une protéine impliquée dans la fixation de la lysine sur son ARN de transfert (**RI-CMTB**, 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 (**RI- CMTC**, ORPHA 369867 - MIM 615376), 3 cas ;
- du gène **COX6A1** (localisé sur le chromosome 12) codant la sous-unité 6A1 de la cytochrome c oxydase (**RI- CMTD**, ORPHA 435998 - MIM 616039).

## 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...).
- Voir le Protocole National de diagnostic et de soins (20 avril 2020) : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3168018/fr/neuropathies-hereditaires-sensitivomotrice-de-charcot-marie-tooth](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3168018/fr/neuropathies-hereditaires-sensitivomotrice-de-charcot-marie-tooth)

## Maladies **INFLAMMATOIRES** DU MUSCLE



Maladies non héréditaires d'origine auto-immune. Les myopathies inflammatoires, ou myosites idiopathiques, recouvrent la dermatomyosite, la myosite à inclusions sporadique, la myosite nécrosante auto-immune, la myosite de chevauchement et la polymyosite.

### Dermatomyosite

ORPHA 221

- Microangiopathie (atteinte de l'endothélium des petits vaisseaux du derme et du muscle) avec accumulation anormale du complément, médiée par les interférons de type 1 • Début subaigu ou insidieux, à tout âge • 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 (comme anticorps anti-SAE, anti-MDA-5, anti-TIF1- $\gamma$ , anti-NXP-2 et anti-Mi2), infiltrat inflammatoire périvasculaire, atrophie périfasciculaire • 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.

### Myosite à inclusion sporadique

ORPHA 611

- Dépôts dans le muscle de protéines anormales toxiques (béta-amyloïde, tau phosphorylée...) et présence de lymphocytes T CD8+ dans certaines fibres musculaires • Début insidieux à un âge tardif (le plus souvent après 50 ans) • Prédominance masculine (2 hommes/1 femme) • Errance diagnostique particulièrement fréquente • Chez 15 % de patients, associations à d'autres affections auto-immunes (lupus, Sjögren, sarcoïdose...) • Pas de risque accru de cancer • Association fréquente avec certains autoanticorps (antinucléaires, anti-Ro 52/60, anti-RNP) • Gammopathie monoclonale dans 23 % des cas • Place des anticorps anti-cN1A dans le diagnostic • Premiers signes : atteinte du quadriceps (difficultés à se relever de la position accroupie, à monter

des escaliers, chutes par déroboement du genou...) ou des fléchisseurs des doigts (difficultés à saisir, soulever, utiliser des outils) • Faiblesse musculaire et amyotrophie distale et asymétrique avec au moins une des atteintes suivantes : tibial antérieur, quadriceps, fléchisseurs du poignet et des doigts, palmaires • Camptocormie possible • Troubles de déglutition fréquents à un stade avancé de la maladie • Évolution lente et progressive • Diagnostic confirmé par biopsie musculaire : présence de vacuoles bordées, infiltrat inflammatoire endomysial et périnécrotique • Résistance aux traitements usuels des myopathies inflammatoires (corticoïdes, immunosuppresseurs) • Prévalence en Europe : 0,5/100 000.

### Myosite nécrosante auto-immune

ORPHA 206569

- Associées dans environ 60 % des cas à des auto-anticorps spécifiques des myosites, anti-HMGCR (pour anti hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase) anti-SRP (*anti-signal recognition particle*) • Représente 10 % des myopathies inflammatoires idiopathiques • Début le plus souvent entre 30 et 70 ans • Signes cliniques et histologiques parfois indiscernables d'une dystrophie musculaire avec nécrose musculaire et CPK très élevées • Faiblesse des membres supérieurs et inférieurs • Difficultés à se relever de la position assise, à monter des escaliers ou à soulever des objets • La recherche des auto-anticorps fait le diagnostic • Exposition aux statines fréquemment retrouvées (dans les formes adultes) • Existence de formes pédiatriques récemment reconnues • Traitement par immunosuppresseurs avec quelques cas de rémission spectaculaire • Prévalence : 2,4 à 33,8/100 000.

### Myosite de chevauchement

ORPHA 206572

- Atteinte musculaire inflammatoire associée à des auto-anticorps spécifiques des myosites et à des signes extra-musculaires ou extra-cutanés de polyarthrite, syndrome de Raynaud, sclérodactylie, sclérodermie (proximale), pneumopathie interstitielle pulmonaire et/ou signes de lupus érythémateux disséminé (LED)... Le syndrome des antisynthétases en fait partie.

### Polymyosite

ORPHA 732

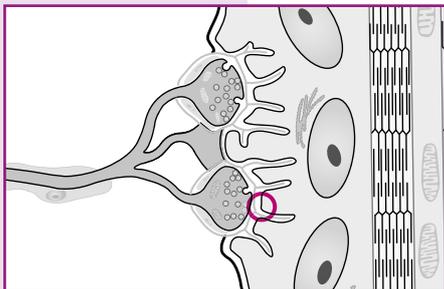
- Lyse des fibres musculaires par des lymphocytes cytotoxiques (CD8+) auto-réactifs
- Début insidieux proximal (ceintures scapulaire et pelvienne et muscles cervicaux) et symétrique • Absence d'atteinte cutanée • Diagnostic confirmé par biopsie musculaire : infiltrat inflammatoire endomysial, infiltrat périnécrotique, fibres envahies
- Prévalence en Europe : 7,1/100 000.

## Prise en charge

- Traitements symptomatiques (antalgiques) et à visée immunitaire (corticoïdes, immunosuppresseurs, immunoglobulines polyvalentes, échanges plasmatiques) de longue durée, en règle efficaces sauf dans les myosites à inclusions • Kinésithérapie adaptée, et remusclature en dehors des périodes de poussées de la maladie • Prévention des infections pulmonaires • Investigations (en fonction du contexte) pour rechercher des cancers (dermatomyosites) : scanner thoracique, mammographie, dosage des marqueurs tumoraux, fibroscopie bronchique, coloscopie, gastroscopie...
- Voir le Protocole National de diagnostic et de soins pour la Dermatomyosite de l'enfant et de l'adulte (septembre 2016) : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2666858/fr/dermatomyosite-de-l-enfant-et-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2666858/fr/dermatomyosite-de-l-enfant-et-de-l-adulte)
- Voir le Protocole National de diagnostic et de soins pour la Myosite à inclusions sporadique (novembre 2021) : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3295071/fr/myosite-a-inclusions-sporadique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3295071/fr/myosite-a-inclusions-sporadique)

# 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.

## Contre-indications médicamenteuses

### Contre-indications absolues

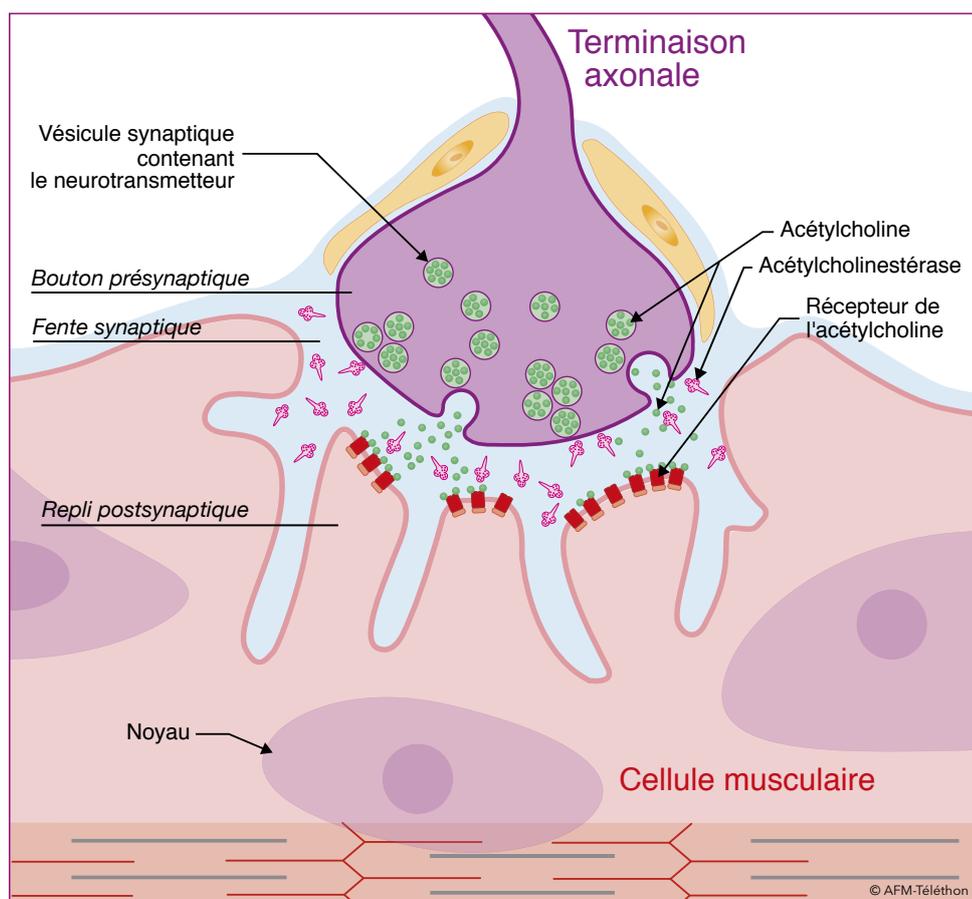
- Aminosides, colimycine, polymyxine, telithromycine, cyclines injectables, macrolides, fluoroquinolones
- Quinines, quinidine, hydroxy-chloroquine, procainamide
- Béta-bloquants (même en collyre)
- Diphényl-hydantoïne, triméthadione
- Dantrolène
- D-penicillamine
- Magnésium

### Contre-indications relatives

- Curarisants : l'usage de molécules non dépolarisantes de dégradation rapide, comme l'atracurium, est possible avec un monitoring précis
- Benzodiazépines
- Neuroleptiques (phénothiazine)
- Carbamazépine
- Lithium

- L'injection d'iode pour examen radiologique de contraste peut induire une décompensation aiguë. Elle est déconseillée en cas de poussée.
- La vaccination contre la poliomyélite, le tétanos et la grippe n'entraîne pas d'aggravation lorsque la myasthénie est bien contrôlée.
- Les vaccins vivants (par exemple polio buccal) sont formellement contre-indiqués chez les patients sous corticoïdes ou immunosuppresseurs.
- L'utilisation de patch de nicotine pour le sevrage de l'intoxication tabagique peut aggraver la myasthénie.
- L'interféron alpha et bêta peuvent aggraver voire induire une myasthénie.

In Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) "Myasthénie auto-immune", Centre de références de pathologie neuromusculaire Paris Est, Juillet 2015.



- Maladie liée à une réaction immune à médiation humorale dépendant des cellules T, dirigée contre la plaque motrice de la membrane postsynaptique
- 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 pour *low-density lipoprotein receptor-related protein 4* (**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 : le plus souvent entre 20 et 30 ans chez les femmes, ou entre 40 et 60 ans chez les hommes
- Faiblesse et fatigabilité musculaires d'intensité et de durée variables pouvant toucher n'importe quel muscle
- Aggravation à l'effort et/ou à la répétition du mouvement
- En général, faiblesse musculaire peu importante le matin augmentant dans la journée et améliorée par le repos
- Ptosis fluctuant (ou diplopie, voire ophtalmoplégie), 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



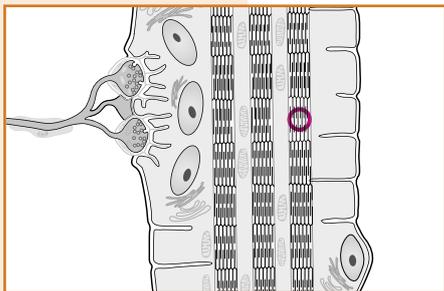
extrêmement variable selon les individus • Risque de décompensation de la myasthénie pendant la grossesse, l'accouchement ou le post-partum • Diagnostic confirmé par différentes méthodes : test pharmacologique (néostigmine) qui entraîne une amélioration significative de la force musculaire ; mise en évidence dans le sérum d'anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (anti-RACH), anti-tyrosine kinase musculaire (anti-MuSK) ou anti-LPR4 • 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 • Anti-récepteurs Fc néonataux (anti-FcRN)
- Thymectomie • En cas de poussée aiguë : assistance ventilatoire • Précautions anesthésiques
- Certains médicaments sont contre-indiqués (cf. encadré) • Vaccins vivants atténués (polio buccal, rubéole...) contre-indiqués en cas de traitement immunosuppresseur.
- Voir le Protocole National de diagnostic et de soins (24 juillet 2015) : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2048406/fr/myasthenie-autoimmune](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2048406/fr/myasthenie-autoimmune)

# MYOPATHIES CONGÉNITALES

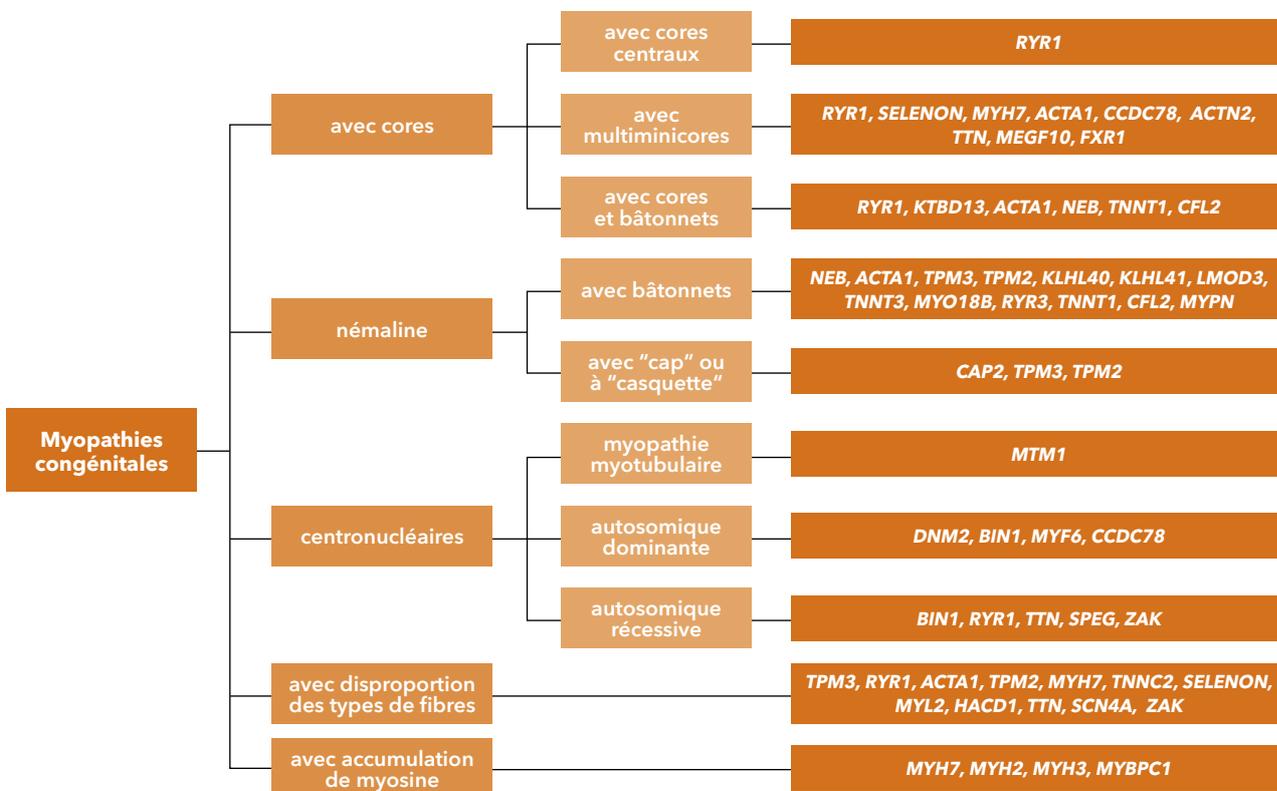
ORPHA 97245



Groupe hétérogène de maladies génétiques rares, autosomiques dominantes, autosomiques récessives ou récessives liées à l’X. Débutent généralement précocement. Prévalence estimée à 1,5/100 000 en population générale et à 2,73/100 000 en population pédiatrique.

- Début en règle générale précoce (de la naissance à 6 mois/1 an, parfois plus)
- Possibilité d’un début plus tardif selon la forme de la maladie
- En principe non évolutives
- Affections constitutionnelles qui touchent la structure de la fibre musculaire sans processus dégénératif
- 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 du récepteur à la ryanodine de type 1 (RyR1) sont parmi les plus fréquentes des myopathies congénitales
- Différentes formes selon les anomalies histologiques.

## Principales formes de myopathies congénitales



### Myopathie congénitale avec cores centraux

ORPHA 597 - MIM 117000

- Maladie génétique autosomique dominante ou récessive
- Due à un défaut du récepteur de la ryanodine (RyR1), canal calcique qui joue un rôle majeur dans la contraction musculaire au niveau du couplage excitation-contraction de la fibre

### Myopathies avec cores, les plus fréquentes

La prévalence des myopathies congénitales avec cores atteint 0,37/100 000. Au microscope, elles se caractérisent par des zones de la cellule musculaire qui ne fixent pas certains colorants, les "cores". Il s'agit de zones désorganisées, dépourvues de mitochondries, où s'accumulent de façon anormale des protéines comme la desmine, l'alpha-B-crystalline, la filamine C, la myotiline, RyR1, la triadine ou le récepteur de la dihydropyridine (DHPR). On distingue différentes formes de ces myopathies selon la taille et la localisation des cores : centraux, petits et disséminés...

musculaire (**gène RYR1** localisé sur le chromosome 19) • Le gène **RYR1** est aussi l'un des gènes en cause dans l'hyperthermie maligne (ORPHA 423 - MIM 145600)

- Manifestations différentes selon l'âge de début de la maladie
- Degré de sévérité très différent 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 (contraction musculaire généralisée associée à une élévation de la température du corps survenant à l'occasion d'une anesthésie générale avec certains produits).

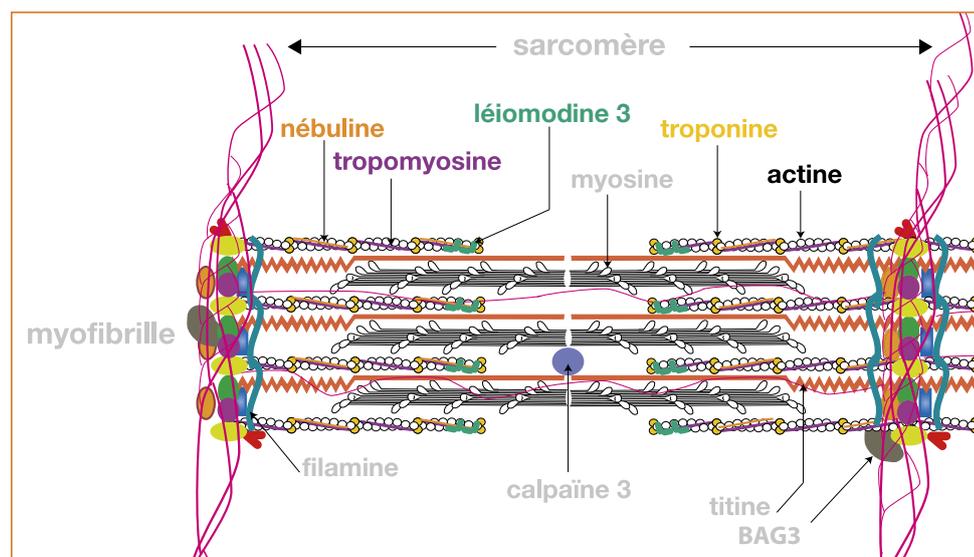
- **Chez l'enfant** : hypotonie généralisée (enfant mou), retard d'acquisition de la marche
- Déformations orthopédiques (luxation de hanche, thorax et/ou pieds)
- Insuffisance respiratoire.

- **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 avec multiminicores

ORPHA 324604 - MIM 602771

- Maladie génétique, autosomique dominante ou récessive, due le plus souvent à des mutations du **gène SELENON** (localisé sur le chromosome 1), codant la sélénoprotéine de type N1 (SEPN1)
- Localisée dans la membrane du réticulum endoplasmique, SEPN1 est sensible au niveau de calcium et ajuste, *via* un mécanisme d'oxydoréduction, les réserves de calcium dans les citernes du réticulum endoplasmique
- 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)
- CPK normales
- Le **gène RYR1** peut aussi être en cause (ORPHA 598 - MIM 255320) entraînant plutôt une forme sévère avec ophtalmoplégie
- Évolution très variable.



### Myopathies némaline

ORPHA 607

- Groupe hétérogène de maladies génétiques du muscle squelettique caractérisées par la présence de petites inclusions en forme de bâtonnets dans la fibre musculaire (myopathies avec bâtonnets) ou de structures en forme de capuchon à la périphérie des fibres musculaires (myopathie avec "cap")
- Présentes dès la naissance ou révé-



lation plus tardive, 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 • Quinze gènes codant des protéines des filaments fins ou des protéines qui régulent la stabilité ou le renouvellement des filaments fins ont été identifiés • Prévalence : 0,20/100 000.

- **NEM 1** (ORPHA 171439 - 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) ou autosomique récessive (forme congénitale sévère) ;

- **NEM 2** (ORPHA 171436 / 171439 / 171430 - MIM 256030) : **déficit en nébuline (gène *NEB* localisé sur le chromosome 2)**, autosomique récessive (formes congénitales typiques modérées et forme congénitale sévère), myopathie némaline la plus fréquente ;

- **NEM 3** (ORPHA 171430 / 171436 - MIM 161800) et myopathie à "cap" : **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), deuxième myopathie némaline la plus fréquente ;

- **NEM 4** (ORPHA 171436 / 171439 - MIM 609285) : **déficit en bêta-tropomyosine (gène *TPM2* localisé sur le chromosome 9)**, autosomique dominante (forme congénitale typique) ;

- **NEM 5** (ORPHA 98902 - 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 171439 - MIM 609273) : **déficit en BTB/Kelch (gène *KBTD13* localisé sur le chromosome 15, codant une protéine de la famille des BTB/Kelch qui module la cinétique de relaxation musculaire, autosomique dominante (forme bénigne avec relaxation musculaire ralentie) ;**

- **NEM 7** (ORPHA 171436 - MIM 610687) : **déficit en cofiline-2 (gène *CFL2* localisé sur le chromosome 14)**, autosomique récessive (forme congénitale typique) ;

- **NEM 8** (ORPHA 171430 - MIM 615348) : **déficit en protéine KLHL40 (pour "kelch-like family member 40") (gène *KLHL40* localisé sur le chromosome 3)**, autosomique récessive (forme congénitale sévère) ;

- **NEM 9** (ORPHA 171436 / 171439 / 171430 - MIM 615731) : **déficit en protéine KLHL41 (pour "kelch-like family member 41") (gène *KLHL41* localisé sur le chromosome 2)**, autosomique récessive (forme congénitale sévère à forme distale dans l'enfance) ;

- **NEM 10** (ORPHA 171436 / 171430 - MIM 616165) : **déficit en léiomodine 3 (gène *LMOD3* localisé sur le chromosome 3)**, autosomique récessive (forme congénitale sévère, forme plus modérée stable avec conservation de la marche à l'âge adulte jeune) ;

- **Syndrome de Klippel-Feil de type 4** (ORPHA 447974 - MIM 616549) : **déficit en myosine 18B (gène *MYO18B* localisé sur le chromosome 22)**, autosomique récessif, associe une myopathie némaline sévère et une dysmorphie faciale ;

- **NEM 11** (ORPHA 171439 - MIM 617336) et myopathie à "cap" : **déficit en myopalladine (gène *MYPN* localisé sur le chromosome 10)**, autosomique récessive (faiblesse et atrophie musculaire proximale des membres inférieurs et du cou apparaissant dans la première décennie, lentement évolutive) ;

- **Myopathie némaline liée à CAP2 : déficit en protéine de liaison à la cyclase 2 (gène *CAP2* localisé sur le chromosome 6)**, sporadique (hypotonie néonatale, cardiomyo-

pathie dilatée très sévère) ;

- **Myopathie avec "cap" 1** (OMIM 171881 - MIM 609284) : **déficit en tropomyosine 3** (gène *TPM3* localisé sur le chromosome 1 codant l'alpha-tropomyosine lente), autosomique dominante ;

- **Myopathie avec "cap" 2** (OMIM 171881 - MIM 609285) : **déficit en bêta-tropomyosine** (gène *TPM2* localisé sur le chromosome 9), autosomique dominante.

### 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 qui régule le tri et le trafic des vésicules intracellulaires • 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 cholestase hépatique et/ou de pélioïse hépatique (10 à 17 % des cas) • 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.
- Plus de la moitié des femmes transmettrices (ORPHA 604680) présentent une faiblesse musculaire le plus souvent bénigne (marche autonome) ou modérée (marche avec aide) • Faiblesse musculaire sévère avec perte de la marche dans 3 % des cas
- Fatigue (70 % des cas) • Intolérance à l'exercice (près de 50 % des cas) • Douleurs, limitation des activités quotidiennes, diminution de la qualité de vie.

### Myopathie congénitale centronucléaire

- Noyaux localisés en chaîne au centre de la cellule musculaire • Maladie génétique autosomique dominante (ORPHA 169189) ou récessive (ORPHA 169186) • 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 • Prévalence : 0,08/100 000.
- La moitié des formes autosomiques dominantes sont dues à des mutations dans le gène *DNM2* (localisé sur le chromosome 19) codant la dynamine 2 (MIM 160150), les autres sont dues à des anomalies dans les gènes *BIN1* (localisé sur le chromosome 2) codant l'amphiphysine 2 et *CCDC78* (localisé sur le chromosome 16) codant la protéine CCDC78 (MIM 614807).
- Les formes autosomiques récessives sont dues à des mutations du gène *BIN1* (localisé sur le chromosome 2) codant l'amphiphysine 2 (MIM 255200), du gène *SPEG* (localisé sur le chromosome 2) codant la protéine SPEG (MIM 615959), du gène *RYR1* (localisé sur le chromosome 19) codant RyR1 (syndrome de King-Denborough, MIM 619542) ou encore du gène *TTN* (localisé sur le chromosome 2) codant la titine (myopathie de Salih, MIM 611705).
- Débute dans la petite enfance par un retard d'acquisition de la marche ou plus tard, y compris à l'âge adulte, par des chutes, des difficultés à 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) • Difficultés de mastication et/ou de déglutition possibles • 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.

### Myopathies congénitales avec disproportion des types de fibres

ORPHA 2020- MIM 255310

- Maladie génétique, autosomique dominante ou récessive • Hypotonie néonatale

#### Génétique des myopathies centronucléaires

- Les gènes les plus fréquemment impliqués sont *MTM1*, *DNM2*, *BIN1*, *RYR1* et *TTN*. Ils codent respectivement la myotubularine, la dynamine 2 et l'amphiphysine 2, qui interagissent entre elles et sont impliquées dans le remodelage et le trafic membranaires, le récepteur à la ryanodine RyR1, qui joue un rôle dans le couplage excitation-contraction, et la titine, dans l'assemblage du sarcomère.

- Plus rarement, les mutations touchent les gènes *SPEG1*, *MYF6*, *ZAK* (*MAP3K20*).

- Les anomalies génétiques restent inconnues dans environ 16 % des cas.

- Faiblesse musculaire prédominant aux racines • Atteinte bulbaire • Pas ou peu d'évolution sauf dans les formes sévères (25 % des cas, avec rétractions, scoliose, insuffisance respiratoire) • Hypotrophie des fibres musculaires de type 1 par rapport aux fibres de type 2 • Prévalence : 0,23/100 000 • Dues à des :
  - anomalies dominantes du **gène TPM3** (localisé sur le chromosome 1) codant l'alpha-tropomyosine lente ou tropomyosine 3 (MIM 255310) • Les plus fréquentes.
  - anomalies récessives du **gène RYR1** (localisé sur le chromosome 19), codant le récepteur à la ryanodine 1 • En cause dans 20 % des cas.
  - anomalies dominantes du **gène ACTA1** (localisé sur le chromosome 1) codant l'α-actine squelettique (MIM 255310) • En cause dans 5 % des cas.
  - anomalies dominantes des **gènes TPM2** (localisé sur le chromosome 9) codant la β-tropomyosine, **MYH7** (localisé sur le chromosome 14) codant une protéine sarcomérique, la chaîne lourde bêta de la myosine 7, **TNNC2** (localisé sur le chromosome 20) codant la troponine C (troponine squelettique rapide).
  - anomalies récessives des **gènes SELENON** (localisé sur le chromosome 1) codant la sélénoprotéine de type N1 (SEPN1) (MIM 255310), **MYL2** (localisé sur le chromosome 12) codant une chaîne légère de myosine cardiaque, **HACD1** (localisé sur le chromosome 10) codant une enzyme de la synthèse des acides gras à très longue chaîne, **TTN** (localisé sur le chromosome 2) codant la titine, **SCN4A** (localisé sur le chromosome 17) codant la sous-unité alpha du canal sodium musculaire Nav1.4 ou encore **ZAK** (localisé sur le chromosome 2) codant une enzyme de la famille des MAPkinases.

### Myopathies congénitales avec accumulation de myosine anormale

ORPHA 53698 - MIM 608358

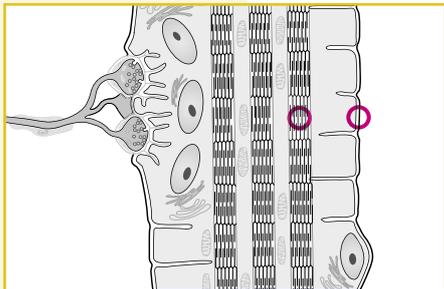
- Maladies génétiques autosomiques avec présence à l'intérieur des fibres musculaires d'amas de protéines contenant de la myosine anormale. • Dues à des mutations :
  - dominantes dans le **gène MYH7** (ORPHA 79091, MIM 605637) localisé sur le chromosome 14 et codant la chaîne lourde bêta de la myosine 7, protéine sarcomérique
    - Début dans l'enfance ou à l'âge adulte • Faiblesse et atrophie scapulo-péronière
    - Agrégats de chaîne lourde bêta de la myosine 7 • Lentement évolutive • Grande variabilité clinique.
  - dominantes dans le **gène MYH2** (ORPHA 2053, MIM 618436) localisé sur le chromosome 17 et codant la chaîne lourde de la myosine de fibre IIa • Début à un âge variable • Faiblesse proximale des quatre membres • Atteinte faciale • Ophtalmoplogie externe, ptosis • Palais ogival • Peu ou pas évolutive.
  - dominantes dans le **gène MYH3** (MIM 618524) localisé sur le chromosome 17 et codant la chaîne lourde de la myosine embryonnaire • Tableau d'arthrogrypose distale avec faiblesse musculaire modérée.
  - dominantes ou récessives dans le **gène MYBPC1** (localisé sur le chromosome 12), codant la protéine de liaison à la myosine C • Hypotonie néonatale • Tremblement des lèvres et/ou de la langue • Faiblesse musculaire prédominant en proximal • Scoliose, hyperlordose, raideur rachidienne • Tremblement de repos et d'intention rapide • Pas de troubles cognitifs • Évolution lente pendant l'enfance, puis stabilisation.

### Prise en charge

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

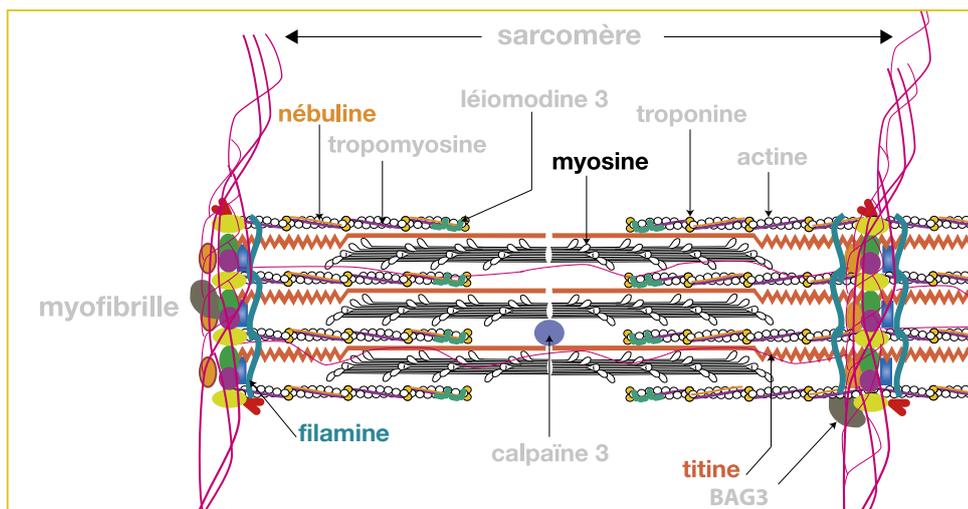
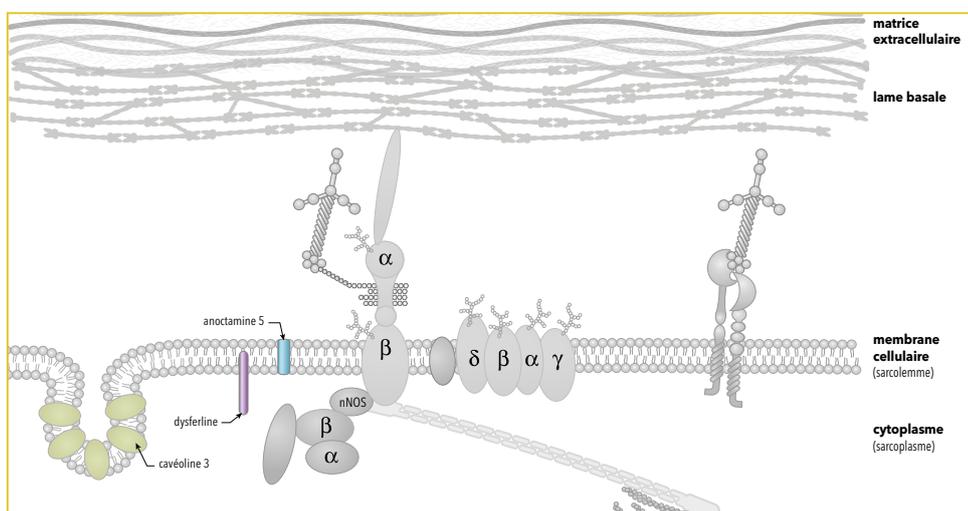
# MYOPATHIES DISTALES

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.



## Myopathies distales de transmission récessive

- la myopathie GNE ("de Nonaka")
- la myopathie de Miyoshi (dysferline)
- la myopathie par mutations du gène *ANOS*
- la myopathie distale par mutations du gène *NEB* (nébuline)

## Myopathie distale de type Miyoshi

ORPHA 45448

- Maladie autosomique récessive
- Myopathie distale la plus fréquente en France
- Début chez l'adulte jeune (entre 15 et 30 ans)
- Incapacité à se tenir debout sur la pointe des pieds, à monter les escaliers, à courir et à sauter
- Faiblesse et atrophie du mollet (loge postérieure des jambes), parfois asymétrique au début
- Muscles intrinsèques des pieds épargnés
- CPK presque constamment très élevées
- Évolu-

tion souvent rapide, marquée par une atteinte des muscles de la ceinture pelvienne, entraînant une incapacité de marche (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 cardiorespiratoire • Représenterait environ un tiers des myopathies distales • Prévalence : 0,26/100 000.

### Déficit en dysferline

ORPHA 45448 - MIM 254130

• La dysferline (**gène *DYSF***, sur le chromosome 2) est localisée à la membrane de la fibre musculaire • Elle joue un rôle dans la fusion et la réparation membranaires • La dysferline interagit avec des protéines liées à la membrane telles que les annexines A1 et A2 • Le gène *DYSF* est également en cause dans une des formes récessives de dystrophie musculaire des ceintures (LGMDR2, ex-LGMD2B) et dans la myopathie distale de la loge antérieure de jambe (MDAT) : on parle désormais de "dysferlinopathies" • Différentes formes de dysferlinopathies (myopathie de Miyoshi, LGMDR2, MDAT) peuvent être présentes dans une même famille.

### Déficit en anoctamine 5

ORPHA 45448 - MIM 613319

L'anoctamine 5 (**gène *ANO5*** localisé sur le chromosome 11) est une protéine transmembranaire qui joue un rôle dans la réparation membranaire (formation du bouchon de réparation, régulation de l'entrée du calcium dans le réticulum endoplasmique) • Outre une myopathie distale de type Miyoshi, des anomalies dans le gène *ANO5* sont aussi responsables de formes proximales (LGMDR12, ex-LGMD2L), de formes pseudo-métaboliques ou d'une élévation isolée des CPK.

### Myopathie GNE (myopathie distale de type Nonaka, myopathie à inclusions de type 2, myopathie à vacuoles bordées respectant le quadriceps)

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, qui joue un rôle essentiel dans la sialylation des protéines • Rare, 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) • Puis atteinte de la loge postérieure des jambes et des muscles proximaux • Atteinte des membres supérieurs (épaules, extenseurs des poignets, mains) plus tardive • Quadriceps longtemps épargnés • Usage du fauteuil roulant après 10 à 15 ans d'évolution en moyenne • Déformations articulaires • Prévalence : 0,1/100 000.

### 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 • Atteinte préférentielle des releveurs du pied, des extenseurs des doigts et des fléchisseurs du cou • Évolution tardive vers une atteinte proximale • Atteinte faciale occasionnelle • Atteinte asymétrique possible (50 % des cas) • Insuffisance respiratoire rare • Pas d'atteinte cardiaque rapportée.

### 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, une protéine de liaison à l'ARN impliquée dans la régulation de l'épissage et la répression de la traduction constituant un composant-clé des granules de stress • Débute

#### Myopathies distales de transmission dominante

- la myopathie de Welander (TIA1)
- la myopathie d'Udd (titine)
- la myopathie de Laing (myosine, MYH7)
- des myopathies myofibrillaires :
  - Desminopathie (DES)
  - Myotilinopathie (MYOT)
  - Zaspopathie (LDB3)
  - Filamine C (FLNC).



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 (boutonner, 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 en Scandinavie.

### **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 géante 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 (asymétrique au début) des muscles releveurs du pied (muscle du tibia antérieur) avec steppage • Pieds "tombants" au bout de 10 ou 20 ans d'évolution • Légère atteinte des muscles de la cuisse dans 10 % des cas • Atteinte cardiaque exceptionnelle • CPK normale ou modérément augmentées • 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 (LG-MDR10, ex-LGMD2J).

### **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) • Rétractions des tendons d'Achille • CPK normales ou peu élevées • 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 • Crampes • Faiblesse proximale après 40 ans (muscles fléchisseurs de la nuque, des hanches et des épaules), ainsi que faiblesse des muscles abdominaux • Cardiomyopathie possible • 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 98912- MIM 609452

- Maladie autosomique dominante • Due à des mutations dans le **gène LDB3** (localisé sur le chromosome 10), codant la protéine ZASP, une protéine du disque Z qui joue un rôle important dans le maintien de l'intégrité structurale du disque Z du muscle squelettique • 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 déficit en myotiline

• Maladie autosomique dominante • Due à des mutations dans le **gène MYOT** (localisé sur le chromosome 5), codant la myotiline, une protéine du disque Z qui stabilise et ancre les filaments fins à la strie Z • Classée parmi les myopathies myofibrillaires.

### Myopathie distale avec déficit en $\alpha$ B-cristalline

ORPHA 98910 - MIM 608810

• Maladie autosomique dominante • Due à des mutations dans le **gène CRYAB** (localisé sur le chromosome 11), codant l' $\alpha$ B-cristalline, une protéine chaperonne nécessaire à la stabilisation de la desmine • Également classée parmi les myopathies myofibrillaires.

### Myopathie distale à début précoce

ORPHA 399081

• 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 • Début précoce • Faiblesse et atrophie lentement progressives des muscles tibiaux antérieurs, puis des muscles intrinsèques de la main • Perte de sensibilité distale en gants et en chaussettes • Steppage • Rétractions dans la première à la deuxième décennie • Atteinte tardive et modérée des muscles proximaux • Préservation de la marche • Une grande famille allemande publiée.

### Myopathie distale avec déficit en cavéoline-3 (myopathie distale de type Tateyama)

ORPHA 488650 - MIM 614321

• Maladie autosomique dominante • Due à des mutations dans le **gène CAV3** (localisé sur le chromosome 3) codant la cavéoline, protéine du sarcolemme • Début à l'âge adulte • Déficit distal touchant les petits muscles des pieds et particulièrement des mains • Pieds creux • Hypertrophie des mollets • Présence inconstante du phénomène de rippling musculaire.

### Myopathie avec déficit en VCP

ORPHA 52430 / MIM 167320

• 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 • Début vers la quarantaine • Atteinte initiale distale évoluant vers un syndrome scapulo-péronier • Association chez le patient et/ou la famille à une maladie de Paget (40 % des cas) et à une démence frontale précoce (30 % des cas).

### Myopathie distale liée à l'X

MIM 301075

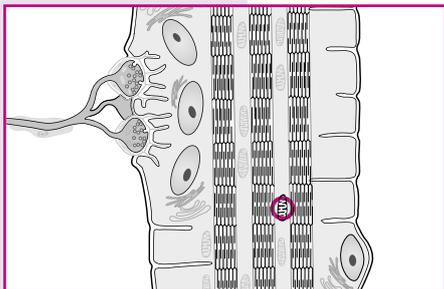
• Récessive liée à l'X • Due à des mutations dans le **gène SMPX** (localisé sur le chromosome 22), codant une petite protéine musculaire qui protège le sarcolemme des stress mécaniques • Début : adulte • Faiblesse musculaire plus distale que proximale • Lentement évolutive sans perte de la marche • Dix cas publiés.

## Prise en charge

• Conseil génétique • Kinésithérapie pour maintenir au mieux la souplesse des articulations • Appareillage, notamment releveur du pied • Éventuellement aides techniques (cane, scooter, voire fauteuil roulant électrique le cas échéant) pour assurer la meilleure autonomie possible.

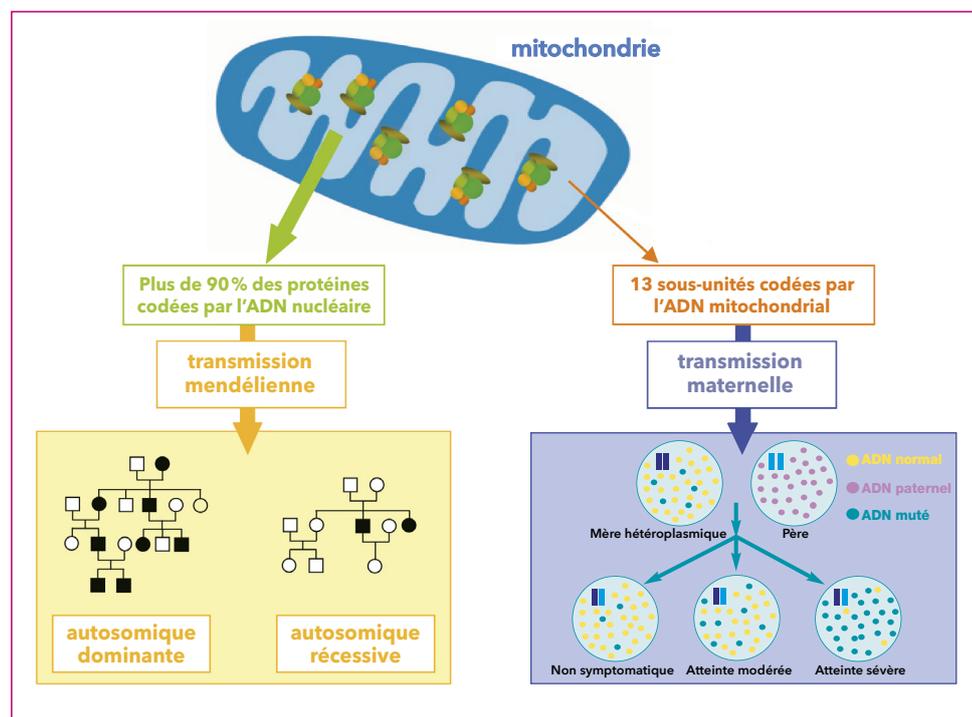
# MYOPATHIES MITOCHONDRIALES

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 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.



- **Le syndrome de MELAS** (ORPHA 550 - MIM 540000), pour *mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*, associe myopathie mitochondriale, encéphalopathie, acidose lactique et tableaux neurologiques aigus ressemblant à des accidents ischémiques cérébraux • Dû dans 80 % des cas à la mutation m.3243A>G dans le **gène MT-TL1** de l'ADN mitochondrial (ADNmt) • Début généralement entre 2 et 40 ans • Épilepsie, déclin cognitif, intolérance à l'effort, migraines, vomissements récurrents, surdité, neuropathie périphérique ou petite taille possibles • Développement psychomoteur précoce en général normal • Prévalence de la mutation 3243 : 0,95 à 236/100 000.

#### Différentes formes cliniques liées à la mutation 3243 dans le gène MT-TL1

- le MELAS est la forme clinique la plus sévère et affecte environ 15 % des patients symptomatiques ;
- le syndrome MIDD (*Maternally Inherited Diabetes and Deafness*) est la forme la plus modérée et représente 30 % des cas avec diabète sucré et/ou surdité de transmission maternelle ;
- les formes intermédiaires, des maladies multisystémiques combinant différentes atteintes (neurologique, musculaire, cardiaque, ophtalmologique, gastro-intestinale, rénale) ;
- les formes asymptomatiques, fréquentes.

- **Le syndrome de MERRF** (ORPHA 551 - MIM 545000), pour *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.

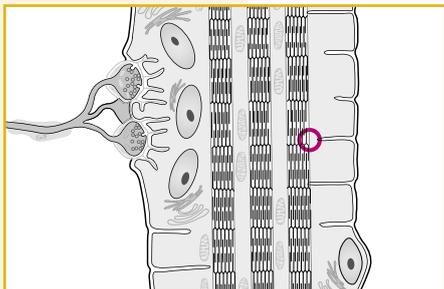
- **Chez l'adulte** : le plus souvent, myalgies, intolérance à l'effort • Ophtalmoplégie externe progressive et ptosis avec ou sans atteinte musculaire des membres • Évolution le plus souvent lente.

#### Prise en charge

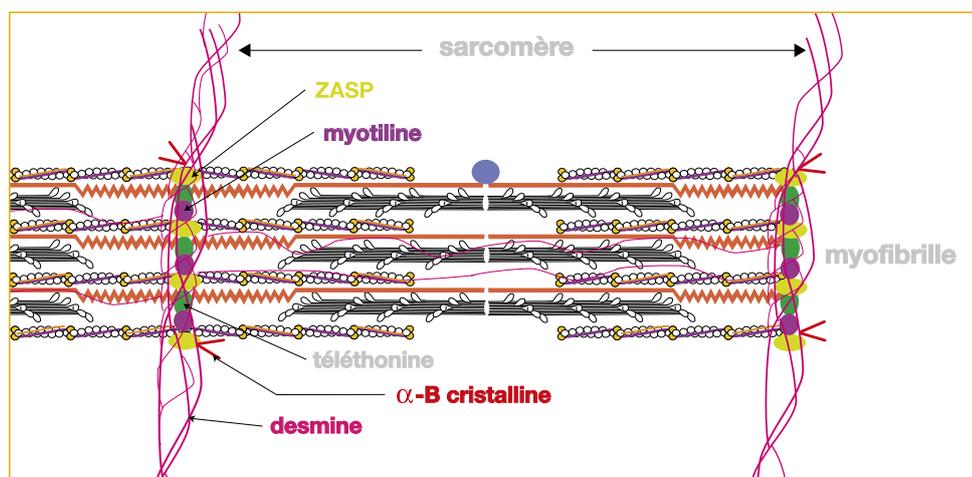
- Un diagnostic suffisamment précoce permet de mettre en route des traitements par coenzyme Q ou par certaines vitamines, mais les résultats sont inconstants • Surveillance et traitement symptomatique selon l'atteinte • Kinésithérapie adaptée • Dispositif anti-ptosis • Appareillage • Aides techniques pour compenser les incapacités fonctionnelles • Réentraînement à l'effort • Aménager des temps de repos.
- Voir le Protocole National de diagnostic et de soins pour les Maladies mitochondriales apparentées au MELAS (27 décembre 2021) : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3289848/fr/maladies-mitochondriales-apparentees-au-melas](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3289848/fr/maladies-mitochondriales-apparentees-au-melas)

## MYOPATHIES MYOFIBRILLAIRES

ORPHA 593



Groupe hétérogène de maladies génétiques rares, autosomiques dominantes ou autosomiques récessives. Caractérisées par une désorganisation du réseau de myofibrilles qui permet aux cellules musculaires de se contracter et par une accumulation intracellulaire anormale de protéines.



- 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
- Une douzaine de gènes impliqués a été identifiée 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 (MFM1)

ORPHA 98909 - MIM 601419

- Autosomique dominante ou récessive
- 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 structurelle et fonctionnelle des myofibrilles lors de stress mécanique
- 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 chez le jeune adulte
- Faiblesse progressive des muscles squelettiques proximaux et distaux
- Souvent associée à



une cardiomyopathie avec insuffisance respiratoire • Importance d'un diagnostic précoce du fait de la fréquence et de la sévérité de l'atteinte cardiaque.

### **Alpha-B cristallinopathie (MFM2)**

ORPHA 98910 - MIM 608810

- Autosomique dominante • 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 • Début à l'âge adulte • Faiblesse distale initiale • Puis atteinte proximale et axiale • Insuffisance respiratoire • Cardiomyopathie • Cataracte précoce • Évolution lente • Grande variabilité phénotypique inter et intra-familiale.

### **Myopathie myofibrillaire liée à la myotiline (MFM3)**

ORPHA 98911 - MIM 609200

- Autosomique dominante • Due à des mutations du **gène MYOT** (localisé sur le chromosome 5), codant la myotiline, une protéine du disque Z qui stabilise et ancre les filaments fins à la strie Z • En cause dans 10 % des myopathies myofibrillaires • Début à l'âge adulte • Faiblesse et atrophie musculaires distales • Rétractions des tendons d'Achille • Myalgies • Évolution lente.

### **Zasopathie (MFM4)**

ORPHA 98912 - MIM 609452

- Autosomique dominante • Due à des mutations du **gène LDB3** (localisé sur le chromosome 10) codant la protéine ZASP, une protéine du cytosquelette qui joue un rôle important dans le maintien de l'intégrité structurale du disque Z du muscle squelettique • Allélique de la myopathie distale autosomique dominante de type Markesbery-Griggs décrite dans quelques familles en Finlande, France et Espagne • Début après 40 ans • Faiblesse progressive et variable distale et/ou proximale • CPK augmentées • Moins de 50 patients publiés en France, Allemagne, États-Unis et Royaume-Uni.

### **Myopathie myofibrillaire liée à la filamine C (MFM5)**

ORPHA 171445 - MIM 609524

- Autosomique dominante • Due à des mutations du **gène FLNC** (localisé sur le chromosome 7) codant la filamine C, une protéine du cytosquelette • Début après 35 ans • Faiblesse musculaire proximale lentement progressive prédominant aux membres inférieurs • Difficultés pour monter les escaliers, démarche dandinante • Décollement des omoplates • CPK augmentées • Insuffisance respiratoire • Possible atteinte cardiaque.

### **Myopathie myofibrillaire liée à BAG3 (MFM6)**

ORPHA 199340 - MIM 612954

- Autosomique dominante • Due à des mutations du **gène BAG3** (localisé sur le chromosome 10) codant une protéine anti-apoptotique • Mutations de novo fréquentes • Début dans l'enfance ou l'adolescence • Faiblesse et atrophie musculaires généralisées • Forte augmentation des CPK • Cardiomyopathie • Insuffisance respiratoire • Scoliose • Rétractions • Perte de la marche • Évolution rapide et sévère.

### **Myopathie myofibrillaire de type 7 (MFM7)**

ORPHA 496686 / MIM 617114

- Autosomique récessive • Due à des mutations du **gène KY** (localisé sur le chromosome 3) codant une protéine du sarcolemme du muscle squelettique • Début dans la petite enfance • Faiblesse musculaire touchant d'abord les membres inférieurs • Difficultés à la marche • Amyotrophie • Atteinte faciale • Cyphoscoliose, raideur rachidienne • Rétractions des coudes et des tendons d'Achille • Augmentation des CPK • Quatre cas publiés.



### Myopathie myofibrillaire de type 8 (MFM8)

MIM 617258

• Autosomique récessive • Due à des mutations du **gène PYROXD1** (localisé sur le chromosome 12) • Début dans l'enfance • Difficultés à la marche, la course, la montée des escaliers • Faiblesse et atrophie musculaires proximales • Atteinte faciale • Palais ogival • Déformations des pieds (plats ou creux) • CPK augmentées • Lentement évolutive.

### Myopathie d'Edström (MFM-titinopathie, MFM9)

ORPHA 178464 - MIM 603689

• Autosomique dominante • Due à des mutations du **gène TTN** (localisé sur le chromosome 2) • Début à l'âge adulte • Faiblesse musculaire prédominant aux membres inférieurs • Insuffisance respiratoire précoce • Atteinte diaphragmatique.

### Myopathie myofibrillaire de type 10 (MFM10)

MIM 619040

• Autosomique récessive • Due à des mutations du **gène SVIL** (localisé sur le chromosome 10) codant la supervilline, une protéine reliant l'actine du cytosquelette à la membrane cellulaire • Début dans l'enfance ou l'adolescence • Douleurs musculaires, crampes • Fatigue musculaire • Cyphose • Rétractions des genoux, des coudes et des doigts • CPK modérément augmentées • Atteinte cardiaque inconstante et de faible gravité • Lentement évolutive • Deux familles consanguines non apparentées publiées.

### Myopathie myofibrillaire de type 11 (MFM11)

MIM 619178

• Autosomique récessive • Due à des mutations du **gène UNC45B** (localisé sur le chromosome 17) codant une protéine chaperonne de la myosine impliquée dans l'assemblage de celle-ci dans les fibres musculaires squelettiques et cardiaques • Début à la naissance ou dans l'enfance • Hypotonie • Retard modéré du développement moteur • Faiblesse musculaire proximale • Hypertrophie des mollets • CPK normales • Lentement évolutive • Onze cas publiés.

### Myopathie myofibrillaire à début infantile avec cardiomyopathie (MFM12)

MIM 619424

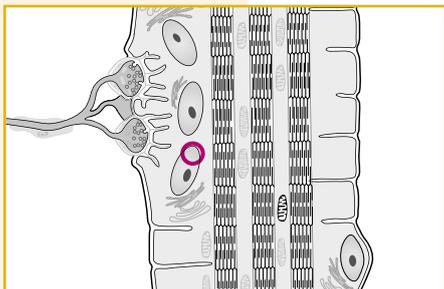
• Autosomique récessive • Due à des mutations du **gène MYL2** (localisé sur le chromosome 12) codant la chaîne de myosine légère 2, qui régule l'activité de la myosine ATPase • Début dans les premières semaines de vie • Faiblesse musculaire généralisée • Cardiomyopathie • CPK augmentées • Rapidement évolutive • Décès dans la première année.

## 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 (releveur du pied, canne, fauteuil roulant électrique, informatique...).

## MYOPATHIE oculopharyngodistale (MOPD)

ORPHA 98897



Maladie génétique, autosomique dominante, due à une expansion de 50 à 200-300 répétitions de triplets de nucléotides CGG dans quatre gènes distincts. Environ 300 cas recensés dans le monde, surtout en Asie mais aussi en Europe et aux États-Unis.

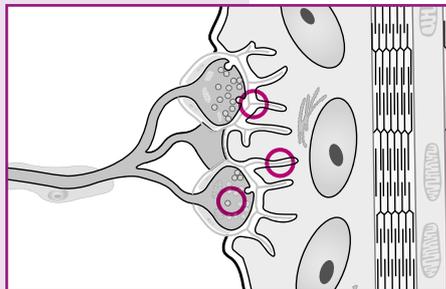
- Quatre formes cliniquement et histologiquement superposables :
  - MOPD1 (MIM 164310) lié au **gène LRP12** (localisé sur le chromosome 8) codant le récepteur des lipoprotéines de faible densité 12, jouant un rôle dans la transduction du signal et/ou dans l'endocytose ;
  - MOPD2 (MIM 618940) lié au **gène GIPC1** (localisé sur le chromosome 19) codant une protéine qui régule l'expression des récepteurs de surface des cellules ;
  - MOPD3 (MIM 619473) lié au **gène NOTCH2NLC** (localisé sur le chromosome 1) codant une protéine de la voie de signalisation NOTCH, qui joue un rôle dans la neurogénèse corticale ;
  - MOPD4 (MIM 619790) lié au **gène RILPL1** (localisé sur le chromosome 12) codant une protéine neuroprotectrice.
- Début clinique à l'âge adulte autour de la trentaine • Ptosis • Ophthalmoplégie
- Dysphagie • Dysarthrie • Faiblesse des muscles faciaux, pharyngés et distaux des membres • Augmentation modérée des CPK • Insuffisance respiratoire • Risque accru de troubles cardiovasculaires • Évolution lente avec aggravation progressive du déficit musculaire.

### Prise en charge

- Conseil génétique • Adaptation de l'alimentation • Rééducation, orthophonie • Gastrostomie ou jéjunostomie d'alimentation en cas de troubles sévères de déglutition • Surveillance de la fonction respiratoire • Surveillance cardiologique régulière • Port de lunettes anti-ptosis pour relever les paupières, voire chirurgie du ptosis • Compensation des fonctions déficientes pour assurer la meilleure autonomie possible (cane, releveurs de pieds, fauteuil roulant...).

# SYNDROMES MYASTHÉNIQUES congénitaux (SMC)

ORPHA 590



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

- Début habituellement dès la naissance ou dans les deux premières années de vie
- Hypotonie
- Troubles de succion et déglutition, cri faible
- Déficit musculaire des ceintures fluctuant : aggravation en fin de journée ou à l'effort, variabilité d'un jour à l'autre
- Épuisement musculaire à la répétition de l'effort ou à son maintien
- Troubles oculaires (ptosis uni ou bilatéral souvent asymétrique, paralysie oculomotrice, diplopie) et troubles "bulbaires" (fausses routes, voix nasonnée, fatigabilité de la mâchoire au cours du repas)
- Forme anténatale possible (sauf pour mutation de *CHRNE* ou de *COLQ*) due à des mutations avec perte de fonction quasi-totale : akénésie fœtale et arthrogyrpose
- Formes plus tardives : adolescence, adulte jeune évoquant une myopathie proximale
- Réponse positive à la pyridostigmine dans 65 % des SMC
- Pas d'anticorps spécifiques de myasthénie auto-immune (anti-RACH et anti-MuSK)
- Cas sporadique sans antécédents familiaux
- Parfois histoire familiale, le plus souvent autosomique récessive
- Évolution variable selon les formes : par à-coups, progressive, peu évolutive ou encore amélioration avec le temps
- Récupération possible sous traitement adapté
- Trois grands 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 présynaptiques, synaptiques et postsynaptiques.

## Syndromes myasthéniques congénitaux présynaptiques

ORPHA 98914

- Représentent 6 % des SMC.

### *Déficit en choline acétyltransférase (Syndrome myasthénique congénital à apnée épisodique ou myasthénie infantile familiale)*

ORPHA 98914 - MIM 254210

- Autosomique récessif
- Dû à une anomalie du **gène CHAT** (localisé sur le chromosome 10), codant la choline acétyltransférase (ChAT)
- En cause dans environ 5 % des SMC
- Défaut de production de l'acétylcholine qui transmet la commande motrice du nerf au muscle
- Début : période néonatale ou petite enfance
- Crises apnéiques déclenchées par la fièvre, la fatigue, l'exercice, très brutales et brèves (quelques minutes) : l'enfant se débat, présente des mouvements amples désordonnés en pleine asphyxie, cyanose, perd parfois connaissance
- À ne pas confondre avec une crise comitiale
- Risque de mort subite ou d'anoxie cérébrale par asphyxie trop tardivement prise en charge
- Hypotonie
- Ptosis
- Troubles bulbaires
- Signes myasthéniques modestes voire absents en dehors des poussées
- En règle générale, amélioration avec l'âge
- Parfois, développement d'une faiblesse musculaire pouvant conduire progressivement au fauteuil roulant
- Anticholinestérasiques (Prostigmine<sup>®</sup>), Mestinon<sup>®</sup>, Mytelase<sup>®</sup>)
- Amifampiridine (Firdapse<sup>®</sup>) en deuxième intention.

**Déficit en transporteur de la choline dans la terminaison axonale**

ORPHA 98914 - MIM 617143

- Autosomique récessif • Dû à une anomalie du **gène SLC5A7** (localisé sur le chromosome 2), codant le transporteur de la choline SLC5A7 • Début à la naissance
- Hypotonie sévère • Accès soudains et brefs d'apnée, améliorés par les anticholinestérasiques • Troubles de succion et déglutition • Ptosis • Faiblesse musculaire des membres inférieurs • Retard d'acquisition de la marche • Atteinte cognitive fréquente, séquelle d'accidents anoxiques • Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou salbutamol/éphédrine.

**Déficit en transporteur de l'acétylcholine dans la vésicule synaptique**

ORPHA 98914 - MIM 617239

- Autosomique récessif • Dû à une anomalie du **gène SLC18A3** (localisé sur le chromosome 10), codant le transporteur vésiculaire de l'acétylcholine SLC18A3
- Début chez le nourrisson • Accès soudains et brefs d'apnée, améliorés par les anticholinestérasiques • Hypotonie • Faiblesse des quatre membres • Fatigabilité
- Atteinte cognitive fréquente, séquelle d'accidents anoxiques • Anticholinestérasiques (Prostigmine®, Mestinon®, Mytelase®).

**Déficit en transporteur mitochondrial des citrates**

ORPHA 98914 - MIM 618197

- Autosomique récessif • Dû à une anomalie du **gène SLC25A1** (localisé sur le chromosome 22), codant le transporteur mitochondrial des citrates • Début chez le nourrisson • Hypotonie • Ptosis • Ophtalmoparésie • Palais ogival • Faiblesse proximale des quatre membres • Fatigabilité • Épilepsie associée possible • Pas ou peu évolutive • Anticholinestérasiques (Prostigmine®, Mestinon®, Mytelase®) • Amifampiridine (Firdapse®) en deuxième intention.

**SMC présynaptiques liées à des anomalies de l'exocytose des vésicules synaptiques**

- Rarissimes • Ne concernent que quelques familles, voire une seule.

ORPHA 98914 - MIM 616224

- Autosomique récessif • Dû à des anomalies du **gène PREPL** (localisé sur le chromosome 2), codant une sérine peptidase • Début à la naissance • Hypotonie • Faiblesse musculaire à prédominance proximale • Amélioration de la faiblesse musculaire possible avec l'âge • Anticholinestérasiques (Prostigmine®, Mestinon®, Mytelase®) • Amifampiridine (Firdapse®) en deuxième intention.

ORPHA 98914 - MIM 616330

- Autosomique dominant • Dû à une anomalie du **gène SNAP25** (localisé sur le chromosome 20), codant une protéine qui permet à la vésicule synaptique de se fixer à la membrane présynaptique • Retard développement psychomoteur • Ataxie
- Fréquemment associé à une déficience cognitive • Amifampiridine (Firdapse®).

ORPHA 98914 - MIM 616040

- Autosomique dominant ou récessif (plus sévère) • Dû à des anomalies du **gène SYT2** (localisé sur le chromosome 1) codant la synaptotagmine 2, une protéine membranaire des vésicules synaptiques qui joue un rôle dans leur exocytose • Début dans la petite enfance • Atteinte musculaire distale prédominant aux membres inférieurs
- Lentement évolutive • Amifampiridine (Firdapse®).

ORPHA 98914 - MIM 618323

- Autosomique récessif • Dû à une anomalie du **gène VAMP1** (localisé sur le chromosome 12), codant la synaptobrevine 1, une petite protéine membranaire impliquée dans l'exocytose des vésicules synaptiques à l'extrémité du nerf • Début à la naissance • Hypotonie et faiblesse généralisée • Retard du développement moteur • Pas d'acquisition de la marche autonome • Ophtalmoparésie • Troubles de déglutition
- Rétractions • Scoliose.

**Les gènes des SMC**

Plus de 30 gènes sont actuellement connus pour provoquer, lorsqu'ils présentent une mutation, un syndrome myasthénique congénital.

- L'un d'entre eux se détache clairement comme le plus fréquemment en cause, dans environ un tiers des cas. Il s'agit du **gène CHRNE** codant pour la sous-unité epsilon du récepteur à l'acétylcholine. Les SMC liés au gène CHRNE sont, pour la très grande majorité, des SMC postsynaptiques avec un déficit en récepteur à l'acétylcholine par défaut.

- Trois autres gènes sont impliqués avec une fréquence supérieure à 10 % des cas. Il s'agit des **gènes DOK7** (10 à 15 % des cas), **COLQ** (11 à 13 % des cas), et **RAPSN** (11 à 15 % des cas).

- Huit autres gènes, **CHRNA1** (mutations faux-sens responsables de syndrome du canal lent dominant), **CHAT** (en particulier dans les SMC avec apnées épisodiques du nouveau-né), **GFPT1**, **SLC5A7**, **MUSK**, **AGRN**, **COL13A1**, **GMPPB**, sont retrouvés comme cause de SMC à une fréquence moindre, mais significative.

- Les autres gènes sont impliqués à ce jour de façon convaincante dans une à quelques familles.

In Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) "Syndromes myasthéniques congénitaux", Centre de Référence "Nord Est Ile de France", Hôpital Armand Trousseau APHP, Mars 2021.



ORPHA 98914

• Dû à une anomalie du **gène *UNC13A*** (localisé sur le chromosome 19), codant une protéine présynaptique essentielle à l'amorçage des vésicules synaptiques • Fréquemment associé à une déficience cognitive et/ou à une épilepsie • Amifampiridine (Firdapse®).

### ***SMC présynaptiques liées à des anomalies du transport axonal***

ORPHA 98914 - MIM 618198

• Autosomique récessif • Dû à une anomalie du **gène *MYO9A*** (localisé sur le chromosome 15), codant une myosine "non conventionnelle", impliquée dans le transport axonal • Début néonatal • Hypotonie distale et proximale • Ptosis • Ophtalmoplégie • Troubles de succion et déglutition • Épisodes d'apnée • Insuffisance respiratoire • Retard du développement moteur • Fréquemment associé à une déficience cognitive, séquelle d'accidents anoxiques • Anticholinestérasiques (Prostigmine®, Mestinon®, Mytelase®) ou amifampiridine (Firdapse®).

### **Syndromes myasthéniques congénitaux synaptiques**

ORPHA 98915

#### ***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 (AChE) à la membrane basale de la fente synaptique • 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 (gain de fonction) • Représente environ 10 % des SMC • Début dès la naissance ou dans l'enfance • Lenteur de la réponse pupillaire à la lumière, spécifique mais inconstante • Faiblesse proximale (ceintures) • Ophtalmoplégie dans 1/3 des cas • Atteinte respiratoire et/ou bulbaire dans environ 1/3 des cas • Gravité variable, plus souvent sévère • Formes plus légères débutant à l'adolescence • Absence de réponse aux anticholinestérasiques • Salbutamol (Ventoline®) ou éphédrine.

#### ***Déficit en agrine***

ORPHA 590 - MIM 615120

• 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 • Début précoce avec faiblesse et amyotrophie des membres inférieurs • Formes plus tardives : ptosis, ophtalmoplégie • Atteinte faciale et bulbaire a minima • Possible tête tombante ou atteinte distale • Salbutamol (Ventoline®) ou éphédrine.

### **Agrine/Lrp4/MuSK/Dok7 : un complexe essentiel au développement et au maintien de la jonction neuromusculaire**

L'agrine, libérée par le motoneurone dans l'espace synaptique, se lie à son récepteur Lrp4 et active, par phosphorylation, la tyrosine kinase MuSK (*muscle specific kinase*) située dans la membrane postsynaptique. Dok-7, molécule postsynaptique, est le second activateur de MuSK. Présente dans le muscle dès les premières semaines de vie fœtale, MuSK joue un rôle fondamental dans la différenciation et le fonctionnement de la synapse neuromusculaire.



## Syndromes myasthéniques congénitaux postsynaptiques

ORPHA 98913

- Les plus fréquents • Dus à des mutations qui réduisent le nombre de récepteur de l'acétylcholine (RACH) (gènes codant les sous-unités du RACH ou codant la rapsyne) ou qui en affectent la cinétique : allongement ou raccourcissement du temps d'ouverture du canal (gènes codant les sous-unités du RACH).

### Déficit en sous unité $\gamma$ du récepteur de l'acétylcholine

ORPHA 98913 - MIM 265000

- La sous unité  $\gamma$  du RACH est exprimée dès le début de la vie fœtale, jusqu'à la 32<sup>e</sup> semaine • Après la 32<sup>e</sup> semaine, le RACH adulte, portant la sous-unité epsilon est normalement exprimé • Début anténatal • Syndrome d'immobilité fœtale • À la naissance arthrogrypose multiple (syndrome d'Escobar) • Séquelles d'arthrogrypose qui requièrent de nombreuses interventions correctrices • Fatigabilité myasthénique qui peut être améliorée par le salbutamol.

### Déficit en récepteur de l'acétylcholine

ORPHA 98913 - MIM 608931 / 616314 / 616323

- Autosomique récessif • Dû à des mutations dans le gène **CHRNE** (localisé sur le chromosome 17) codant la sous-unité  $\epsilon$  du récepteur de l'acétylcholine (RACH), responsables de 33 % des SMC • Plus rarement mutations dans les gènes **CHRNA1** (localisé sur le chromosome 2) codant respectivement les sous-unités  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\alpha$  du récepteur de l'acétylcholine • Début à la naissance le plus souvent ou dans l'enfance • Syndrome myasthénique typique avec atteinte oculo-facio-bulbaire • Anticholinestérasiques (Prostigmine<sup>®</sup>, Mestinon<sup>®</sup>, Mytelase<sup>®</sup>) • Amifampiridine (Firdapse<sup>®</sup>) en deuxième intention.

### Déficit en rapsyne

ORPHA 98913 - MIM 616326

- Autosomique récessive • Dû à des mutations dans le gène **RAPSN** (localisé sur le chromosome 11), codant la rapsyne, une protéine indispensable au regroupement des récepteurs de l'acétylcholine sur les crêtes des replis synaptiques • Représente 15 % des SMC • Forme néonatale, voire anténatale avec arthrogrypose : atteinte respiratoire sévère, faiblesse et troubles oculo-facio-bulbaires majeurs • Évolution souvent favorable durant l'enfance et l'adolescence • Formes légères, plus tardives débutant dans l'enfance, l'adolescence, voire à l'âge adulte • Atteinte bulbaire aiguë possible notamment en contexte infectieux avec insuffisance respiratoire aiguë • Anticholinestérasiques (Prostigmine<sup>®</sup>, Mestinon<sup>®</sup>, Mytelase<sup>®</sup>) • Amifampiridine (Firdapse<sup>®</sup>) en deuxième intention.

### Syndrome du canal lent

ORPHA 98913 - MIM 601462 / 616313 / 616321 / 605809

- Autosomique dominant • Du à des mutations en majorité dans le gène **CHRNA1** (localisé sur le chromosome 2) codant la sous-unité  $\alpha$  du récepteur du RACH ou dans des régions des gènes **CHRNA1**, **CHRND**, **CHRNE** (localisés respectivement sur les chromosomes 17, 2, 17), codant les parties des sous-unités  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  qui forment la région du pore • 5 à 10 % des SMC • Allongement du temps d'ouverture du RACH • Début précoce avec atteinte sévère • Début autour de 20 ans avec atteinte modérée • Déficit et atrophie musculaires prédominant sur les extenseurs des doigts des mains et les muscles cervicaux • Pas de réponse aux anticholinestérasiques, voire aggravation des symptômes • Efficacité variable de la fluoxétine ou du sulfate de quinidine.

### Syndrome du canal rapide

ORPHA 98913 - MIM 608930 / 616322 / 616324

- Autosomique récessif • Plus rare que le syndrome du canal lent • Raccourcisse-

## Contre-indications médicamenteuses

### Contre-indications absolues

- Aminosides, colimycine, polymyxine, telithromycine, cyclines injectables, macrolides, fluoroquinolones
- Quinines, quinidine (sauf mutations canal lent), hydroxychloroquine, procaïnamide
- Béta-bloquants (même en collyre)
- Diphényl-hydantoïne, triméthadione
- Dantrolène
- D-penicillamine
- Magnésium

### Contre-indications relatives

- Curarisants : l'usage de molécules non dépolarisantes de dégradation rapide, comme l'atracurium, est possible, nécessité d'un monitoring précis
- Benzodiazépines, Carbamazépine
- Neuroleptiques (phenothiazine)
- Lithium
- L'injection d'iode pour examen radiologique de contraste peut induire une décompensation aiguë. Elle est déconseillée en cas de poussée.
- L'utilisation de patch de nicotine pour le sevrage de l'intoxication tabagique peut aggraver la myasthénie.

In Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) "Syndromes myasthéniques congénitaux", Centre de Référence "Nord Est Ile de France", Hôpital Armand Trousseau APHP, Mars 2021.



ment du temps d'ouverture du RACH • Dû à des mutations (une dizaine) affectant les sous-unités  $\alpha$ ,  $\delta$  et  $\epsilon$  • Début à la naissance, voire anténatal avec réduction des mouvements fœtaux et arthrogrypose • Atteinte oculo-facio-bulbaire • Atteinte respiratoire avec crises apnéiques • Anticholinestérasiques (Prostigmine<sup>®</sup>, Mestinson<sup>®</sup>, Mytelase<sup>®</sup>) • Amifampiridine (Firdapse<sup>®</sup>) en deuxième intention.

#### **Déficit en DOK-7**

ORPHA 98913 - 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 • En cause dans 15 % des SMC • Début à la naissance dans 1/3 des cas : hypotonie, difficultés d'alimentation, détresse respiratoire • Début dans la petite et moyenne enfance (2/3 des cas) • Parfois début à l'adolescence voire chez le jeune adulte • Faiblesse/fatigabilité des ceintures, difficultés de marche • Déficit des extenseurs des doigts (75 % des cas) • Ophtalmoplégie (30 % des cas) • Parésie faciale • Troubles de déglutition (60 % des cas) • Atteinte respiratoire fréquente • Scoliose évolutive • Fluctuations avec poussées affectant les membres, la déglutition et la respiration pouvant durer plusieurs mois voire plusieurs années • Évolution le plus souvent progressive et sévère avec perte de la marche et/ou insuffisance respiratoire requérant une ventilation assistée • Salbutamol (Ventoline<sup>®</sup>) ou éphédrine.

#### **Déficit en MUSK**

ORPHA 98913 - MIM 616325

- 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 • Début à la naissance • Atteinte bulbaire pouvant être sévère (paralysie des cordes vocales source d'un stridor, voire nécessité d'une intubation) • Détresse respiratoire • Ptosis • Ophtalmoplégie • Début dans l'enfance ou chez l'adulte possible : atteinte des ceintures et possibles troubles bulbaires aigus (paralysie des cordes vocales) • Salbutamol (Ventoline<sup>®</sup>) ou éphédrine.

#### **Déficit en LRP4**

ORPHA 98913 - MIM 616304

- Autosomique récessive • Dû à une mutation dans le **gène LRP4** (localisé sur le chromosome 11) codant LRP4, récepteur des lipoprotéines de faible densité, jouant un rôle critique dans le développement et la stabilité de la jonction neuro-musculaire • Début à la naissance • Difficultés respiratoires et d'alimentation • Ptosis modéré • Ophtalmoparésie • Faiblesse musculaire à prédominance proximale • Difficultés à la marche • Salbutamol (Ventoline<sup>®</sup>) ou éphédrine.

#### **Déficit en LAP1**

ORPHA 98913

- Autosomique récessive • Dû à une mutation décalant le cadre de lecture dans le **gène TOR1AIP1** (localisé sur le chromosome 1) codant LAP1, une protéine de l'enveloppe nucléaire associée aux lamines • Début dans la première décennie • Fatigue • Difficultés à la marche, à la course • Faiblesse et atrophie musculaire modérée à prédominance proximale • Anti-cholinestérasiques (Prostigmine<sup>®</sup>, Mestinson<sup>®</sup>, Mytelase<sup>®</sup>).

#### **SMC liés aux gènes de la glycosylation**

ORPHA 353327

- Dus à des mutations récessives de gènes codant des enzymes intervenant dans la N-glycosylation des protéines • SMC pré et postsynaptiques • Atteinte exclusive des muscles des ceintures.

**Déficit en GFPT1**

ORPHA 353327 - MIM 610542

- Autosomique récessif • Dû à une mutation dans le **gène GFPT1** (localisé sur le chromosome 2) codant la glutamine fructose-6-phosphate amidotransférase, qui joue un rôle dans la production de glucosamine-6-phosphate pour la synthèse des glycoprotéines, glycolipides et protéoglycanes • Deux à 4 % des SMC • Faiblesse musculaire précoce des ceintures • Atteinte bulbaire minime • Agrégats tubulaires fréquents à la biopsie musculaire • Anticholinestérasiques (Prostigmine®, Mestinson®, Mytelase®)
- Amifampiridine (Firdapse®) en deuxième intention.

**Déficit en DPAGT1**

ORPHA 353327 - MIM 614750

- Autosomique récessive • Dû à une mutation dans le **gène DPAGT1** (localisé sur le chromosome 11) codant la dolichyl-phosphate-N-acetylglucosamine phosphotransférase, une enzyme impliquée dans la synthèse des glycoprotéines • Fréquemment associé à une déficience cognitive • Agrégats tubulaires fréquents à la biopsie musculaire • Anticholinestérasiques (Prostigmine®, Mestinson®, Mytelase®) • Amifampiridine (Firdapse®) en deuxième intention.

**Déficit en GMPPB**

ORPHA 353327

- Autosomique récessive • Dû à des mutations dans le **gène GMPPB** (localisé sur le chromosome 3) codant la sous-unité  $\beta$  de la GDP-mannose pyrophosphorylase • Début tardif • Myalgies fréquentes • Forme frontière avec une dystrophie musculaire des ceintures • Fréquemment associé à une déficience cognitive modérée • Anticholinestérasiques (Prostigmine®, Mestinson®, Mytelase®)
- Amifampiridine (Firdapse®) en deuxième intention.

**Déficit en ALG2**

ORPHA 353327 - MIM 616228

- Autosomique récessive • Dû à des mutations dans le **gène ALG2** (localisé sur le chromosome 9) codant l' $\alpha$ -1,3/1,6-mannosyltransférase impliquée dans la voie de glycosylation liée à l'asparagine • Début dans l'enfance • Hypotonie • Retard d'acquisition posturale • Faiblesse musculaire proximale • Agrégats tubulaires fréquents à la biopsie musculaire • Parfois, pas d'acquisition de la marche • Atteinte bulbaire possible • Grande variabilité clinique y compris au sein d'une même famille • Anticholinestérasiques (Prostigmine®, Mestinson®, Mytelase®)
- Amifampiridine (Firdapse®) en deuxième intention.

**Déficit en ALG14**

ORPHA 353327 - MIM 616227

- Autosomiques récessives • Dû à des mutations dans le **gène ALG14** (localisé sur le chromosome 1) codant la sous-unité UDP-N-acétylglucosaminyltransférase, impliquée dans la voie de glycosylation liée à l'asparagine • Forme précoce et sévère avec atteinte centrale et épilepsie • Forme plus tardive avec faiblesse musculaire modérée • Épilepsie associée possible • Anticholinestérasiques (Prostigmine®, Mestinson®, Mytelase®) • Amifampiridine (Firdapse®) en deuxième intention.

**Autres syndromes myasthéniques congénitaux****Déficit en collagène 13A1**

MIM 616720

- Autosomique récessif • Dû à une mutation dans le **gène COL13A1** (localisé sur le chromosome 10), codant un collagène transmembranaire non fibrillaire qui joue un rôle dans le développement de la jonction neuro-musculaire • Associé à une dysmorphie faciale et rachidienne • Amifampiridine (Firdapse®).

**Déficit en plectine**

- Autosomique récessif • Dû à une mutation dans le **gène PLEC1** (localisé sur le chromosome 8), codant la plectine, protéine membranaire d'ancrage du cytosquelette
- Associé à une dermatose bulleuse • Anticholinestérasiques (Prostigmine<sup>®</sup>, Mestinon<sup>®</sup>, Mytelase<sup>®</sup>) • Amifampiridine (Firdapse<sup>®</sup>) en deuxième intention.

**Déficit en laminine  $\beta$ 2**

ORPHA 98915

- Autosomique récessif • Dû à une mutation dans le **gène LAMB2** (localisé sur le chromosome 3) codant la chaîne  $\beta$ 2 de la laminine • Associé à une néphropathie sévère (syndrome de Pierson) • Salbutamol (Ventoline<sup>®</sup>) ou éphédrine.

**Déficit du canal sodium musculaire NaV1.4**

ORPHA 98913 - MIM 614198

- Autosomique récessif • 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 • Rarement cause de SMC • Anticholinestérasiques (Prostigmine<sup>®</sup>, Mestinon<sup>®</sup>, Mytelase<sup>®</sup>) • Amifampiridine (Firdapse<sup>®</sup>) en deuxième intention.

**Prise en charge**

- Traitements pharmacologiques en fonction du gène impliqué • Conseil génétique • Kinésithérapie adaptée et personnalisée • Assistance respiratoire dans les formes sévères, notamment chez l'enfant.
- Voir le Protocole National de diagnostic et de soins (25 mars 2021) : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3244112/fr/syndromes-myastheniques-congenitaux](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3244112/fr/syndromes-myastheniques-congenitaux)



## 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

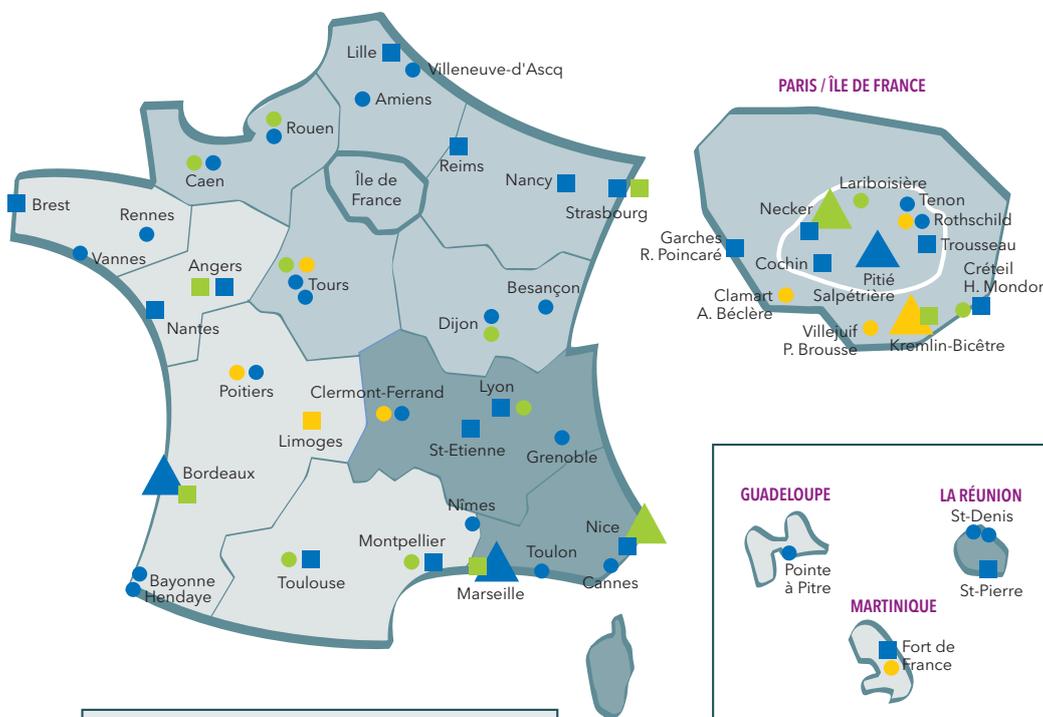
Chaque site ou centre comprend une consultation spécialisée neuromusculaire avec, le plus souvent, un pôle enfant et un pôle adulte.

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



Voir la carte des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires sur le site de Filnemus :  
<https://www.filnemus.fr/carte-interactive>  
<https://www.filnemus.fr/la-filiere-de-sante-filnemus/presentation>



## INDEX DES MALADIES

<b>A</b>	- Acétazolamide (myotonie sensible à l')	14	- Emery-Dreifuss (dystrophie musculaire d')	21	- de myosine anormale	54
	- Acétylcholinestérase (déficit en)	67	- Enzyme branchante (déficit en)	38	- Myopathie congénitale avec disproportion	
	- Acyl CoA déshydrogénase (déficit en)	40	- Enzyme débranchante (déficit en)	38	des types de fibres	53
	- Adynamie épisodique de Gamstorp	13	- Eulenburg (paramyotonie d')	14	- Myosite à inclusions sporadique	46
	- ALG2 (Déficit en)	70	<b>F</b>		- Myosite de chevauchement	47
	- ALG14 (Déficit en)	70	- Fibrodysplasie ossifiante progressive	36	- Myosite nécrosante auto-immune	47
	- Alpha-B cristallinopathie	62	- FOP : voir fibrodysplasie ossifiante progressive	36	- Myotonie congénitale	13
	- Alpha-dystroglycanopathie	17	- Forbes (Maladie de)	38	- Myotonie du canal sodium	14
	- Alpha-sarcoglycanopathie	24	- FSHD : voir Dystrophie facio-scapulo-humérale	30	- Myotubulaire (voir Myopathie congénitale)	53
	- Amylopectinose	38	- Fukuyama (Dystrophie musculaire congénitale de type)	18	<b>N</b>	
	- Amyotrophie spinale proximale (SMA)	11	<b>G</b>		- NEM 1 à NEM 11 (voir Myopathie némaline)	52
	- Andersen (Maladie d')	38	- Gamma-sarcoglycanopathie	24	- Neuropathie héréditaire sensitivomotrice :	
	- Andersen-Tawil (Syndrome d')	13	- Gamstorp (Adynamie épisodique de)	13	voir CMT	41
	- Anoctamine 5 (déficit en)	56	- GFPT1 (Déficit en)	70	- Nonaka (Myopathie distale de type)	56
	- Anomalie de l'enveloppe nucléaire (DMC liée à des)	19	- Glycogénose musculaire	36	<b>P</b>	
	- Anomalie des protéines du réticulum endoplasmique (DMC liée à des)	19	- GMPPB (Déficit en)	70	- Paralysie périodique hypokaliémique	13
<b>B</b>			<b>I</b>		- Paramyotonie de Von Eulenburg	14
- Bâtonnets (myopathie congénitale avec)	51		- Intégrine alpha-7 (dystrophie musculaire avec déficit en)	17	- Phosphofruktokinase (déficit en)	39
- Becker (Dystrophie musculaire de)	35	<b>K</b>	<b>J</b>		- Phosphorylase (déficit en)	38
- Becker (Myotonie congénitale de)	13	- Kearns-Sayre (Syndrome de)	- Kugelberg-Welander (Maladie de)	11	- Plectine (Déficit en)	71
- Bêta-sarcoglycanopathie	24	- Kugelberg-Welander (Maladie de)	<b>L</b>		- Polymyosite	47
- Bethlem (myopathie de - LGMD D5 et R22)	27, 29	<b>L</b>	- Laing (Myopathie distale de type)	57	- Pompe (Maladie de)	37
<b>C</b>			- Laminine $\beta$ 2 (Déficit en)	71	- PROMM : voir Dystrophie myotonique de type 2	33
- Calpaïnopathie	23		- Laminopathie	19	<b>R</b>	
- Canal lent (Syndrome du)	68		- LAP1 (Déficit en)	69	- Rapsyne (Déficit en)	68
- Canalopathie musculaire	12		- LARGE (dystrophie musculaire congénitale avec mutation du gène)	19	- Récepteur de l'acétylcholine (déficit en)	68
- Canal rapide (Syndrome du)	68		- LGMD D1 à D5 : voir LGMD	28	- RYR1 (myopathies associées à)	50
- Canal sodium musculaire (Déficit du)	71		- LGMD R1 à R27 : voir LGMD	23	<b>S</b>	
- Carnitine (déficit en)	40		- LGMD : voir Dystrophie musculaire des ceintures	22	- Sarcoglycanopathie	24, 29
- Carnitine-palmitoyl transférase de type II (déficit en)	40		- Lipidose musculaire	39	- Séléniopathie	19
- Centronucléaire (myopathie congénitale)	53		- Lrp4 (Déficit en)	69	- SMA (Spinal Muscular Atrophy) :	
- Charcot-Marie-Tooth (Maladie de)	41		<b>M</b>		voir Amyotrophie spinale proximale	11
- CMT : voir Maladies de Charcot-Marie-Tooth	41		- Maladie inflammatoire du muscle	46	- Steinert (dystrophie myotonique de)	32
- Collagène 13A1 (Déficit en)	70		- Markesbery-Griggs (Myopathie distale de type)	57	- Syndrome de Kearns-Sayre	60
- Colonne raide (syndrome de la)	19		- McArdle (Maladie de)	38	- Syndrome de la colonne raide ( <i>Rigid spine syndrome</i> )	19
- Cores centraux (myopathie congénitale avec)	50		- MEB : syndrome Muscle-œil-cerveau	19	- Syndrome de MELAS	60
- Cori (Maladie de)	38		- MELAS (syndrome de)	60	- Syndrome de MERRF	60
- Cristallinopathie (Alpha-B) (MFM2)	62		- Mérosine (Dystrophie musculaire avec déficit en)	17	- Syndrome de Walker-Warburg	19
<b>D</b>			- MERRF (syndrome de)	60	- Syndrome du canal lent	68
- Dermatomyosite	46		- MFM 1 à MFM 12 (voir myopathie myofibrillaire)	61	- Syndrome du canal rapide	68
- Desminopathie (MFM1)	61		- Miyoshi (Myopathie de)	55	- Syndrome muscle-œil-cerveau ou MEB ( <i>Muscle-Eye-Brain</i> )	19
- DMOP : voir Dystrophie musculaire oculopharyngée	31		- Multiminicores (Myopathie congénitale avec)	51	- Syndrome myasthénique congénital	65
- Dok-7 (Déficit en)	69		- Muscle-œil-cerveau (syndrome)	19	- Syndrome myotonique non dystrophique :	
- Duchenne (dystrophie musculaire de)	34		- MuSK (Déficit en)	69	voir canalopathie musculaire	13
- Dysferline (Déficit en)	56		- Myasthénie auto-immune	48	<b>T</b>	
- Dysferlinopathie : Dystrophie musculaire des ceintures	23		- Myopathie à inclusions de type 2	56	- Tarui (Maladie de)	39
- Dystroglycanopathie	17		- Myopathie avec cores centraux	50	- Thomsen (Myotonie congénitale de)	14
- Dystrophie musculaire congénitale (DMC)	15		- Myopathie centronucléaire (myopathie congénitale)	53	- Titinopathie (dystrophie musculaire tibiale)	57
- Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss	21		- Myopathie congénitale	50	<b>U</b>	
- Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale	30		- Myopathie distale	55	- Udd (Dystrophie musculaire tibiale de type)	57
- Dystrophie musculaire oculopharyngée	31		- Myopathie GNE (voir myopathie distale)	56	- Ullrich (Syndrome d' - Dystrophie musculaire d')	16
- Dystrophie myotonique	32		- Myopathie mitochondriale	59	<b>V</b>	
- Dystrophie musculaire des ceintures	22		- Myopathie myofibrillaire	61	- VLCAD (déficit en)	40
- Dystrophinopathie chez les femmes	35		- Myopathie myotubulaire	53	- Von Eulenburg (Paramyotonie de)	14
- Dystrophinopathie : voir Duchenne, Becker	34		- Myopathie némaline	51	<b>W</b>	
<b>E</b>			- Myopathie oculopharyngodistale (MOPD)	64	- Walker-Warburg (Syndrome de)	19
- Edström (voir titinopathie)	63		- Myopathie congénitale avec accumulation		- Welander (Myopathie distale de type)	56
					- Werdnig-Hoffmann (Maladie de)	11
					- Westphal (Maladie de)	13
					<b>Z</b>	
					- Zaspopathie (Myopathie myofibrillaire)	62





## INDEX DES PROTÉINES

- A**
- acétylcholine .....48, 49, 65, 66, 67, 68
  - acétyl-alpha-glucosaminidase .....45
  - acétylcholinestérase .....67
  - acétylglucosaminyl-transférase.....19, 27
  - actine.....7, 8, 34, 57, 63
  - acyl-CoA déshydrogénase .....40
  - agrine .....18, 48, 67
  - alanyl-t-ARN synthétase .....44
  - $\alpha$ -actine squelettique .....52, 54
  - alpha-1,3/1,6-mannosyltransférase.....70
  - alpha-B cristalline .....51, 58, 61, 62
  - alpha-glucosidase acide.....37
  - amphiphysine 2 .....53
  - anoctamine 5.....25, 56
  - ARNt-glycyl synthétase .....44
  - ATPase Na/K.....45
- B**
- BTB/Kelch .....52
- C**
- calpaïne 3 .....23, 29
  - canal chlore .....13, 14
  - canal potassique.....13
  - canal sodium musculaire .....13, 14, 54, 71
  - carnitine-palmitoyl transférase.....40
  - cavéoline.....7, 58
  - CCDC78.....53
  - choline acétyltransférase .....65
  - choline kinase bêta.....15
  - cofiline-2 .....52
  - collagène Q.....67
  - collagène VI.....7, 15, 16, 20, 27, 29
  - collagène XII.....15
  - collagène 13A1.....70
  - connexine .....42, 45
  - cyclase 2.....52
  - cytochrome C oxydase .....46
- D**
- déshydrogénase E1 .....44
  - desmine .....7, 51, 58, 61, 62
  - dolichyl-phosphate-N-acetylglucosamine phosphotransférase .....70
  - Dok-7 .....67, 69
  - dynamine 2.....44, 45, 53
  - dynéine cytoplasmique 1 .....44
  - dysferline .....7, 23, 55, 56
  - dystroglycane.....7, 15, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 27
  - dystrophine .....7, 8, 17, 18, 24, 34
- E**
- émerine.....7, 21
  - enzyme branchante.....38
  - enzyme débranchante .....38
  - enzyme mitochondriale .....45
- F**
- FHL1 .....21
  - fibuline 5 .....42
  - filamine C.....51, 57, 62
  - frabine.....43
  - fukutine .....7, 18, 23, 24, 25
- G**
- GDP-mannose pyrophosphorylase .....26, 70
  - glutamine fructose-6-phosphate amidotransférase.....70
  - glycoprotéine P0 .....42
- H**
- hékokinase.....43
  - histidyl-ARNt synthétase.....45
  - hnRNP A2/B1 .....31
- I**
- intégrine alpha-7 .....17
- J**
- Jagged2.....28
- K**
- kinésine 1B .....43
  - KLHL .....52, 58
- L**
- lamine A/C.....7, 15, 19, 21, 43
  - laminine  $\alpha$ 2 .....7, 17, 18, 24, 27, 34
  - laminine  $\beta$ 2.....71
  - LAP1 .....69
  - LARGE .....7
  - léiomodine .....52
  - Lrp4 .....48, 67, 69
- M**
- maltase acide .....37
  - mérosine .....15, 17, 27
  - métallo-endopeptidase .....44
  - méthionyl-ARNt synthétase .....44
  - mitofusine .....43
  - MuSK .....48, 49, 65, 67, 69
  - myéline périphérique 22 .....42
  - myopalladine .....52
  - myosine.....7, 8, 25, 50, 52, 54, 56, 57, 63, 67
  - myotiline .....7, 51, 58, 62
  - myotonine protéine kinase.....32
  - myotubularine.....42, 43, 53
- N**
- nébuline.....7, 52, 55, 56
  - nesprine-1.....15
  - neurofilaments .....42, 44, 45
- O**
- O-glucosyltransférase .....26
  - O-mannosyl transférase .....19, 25
- P**
- périaxine .....43
  - phosphatase.....42, 43
  - phosphofructokinase musculaire .....39
  - phosphorylase .....38
  - pleckstrine.....46
  - plectine .....26, 61, 71
  - Popeye (domaine) .....27, 28
  - protéine 2 de liaison des immunoglobulines Mu .....44
  - protéine anti-apoptotique.....62
  - protéine chaperonne .....28, 58, 62, 63
  - purine phosphoramidase.....45
- R**
- RACH .....48, 49, 65, 68, 69
  - rapsyne.....68
  - récepteur de la dihydropyridine (DHPR).....51
  - récepteur des lipoprotéines de faible densité 12 .....64
  - ryanodine (RyR1).....50, 51, 53, 54
- S**
- sarcoglycane ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ) .....7, 24, 34
  - sélénoprotéine .....7, 15, 19, 51, 54
  - sérine peptidase .....66
  - SMN.....11, 12
  - spatacsine .....45
  - supervilline .....63
  - synaptobrévine 1 .....66
  - synaptotagmine 2.....66
- T**
- téléthonine .....7, 23, 24
  - titine.....7, 25, 53, 54, 56, 57
  - transporteur de la carnitine .....40
  - transporteur de la choline .....66
  - transporteur mitochondrial des citrates .....66
  - transporteur vésiculaire de l'acétylcholine.....66
  - transportine 3 .....28
  - TRAPP (complexe protéique).....26
  - triadine .....51
  - tropomyosine .....7, 8, 52, 53, 54
  - troponine .....7
  - troponine C .....54
  - troponine T .....52
- U**
- ubiquitase .....24
  - UDP-N-acétylglucosamine.....56
  - UDP-N-acétylglucosaminyltransférase.....70
- V**
- valosine .....45, 58
- Z**
- ZASP .....57, 62



## 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.

**Les Avancées de la Recherche** dans une maladie ou un groupe de maladies : documents édités par l'AFM-Téléthon à retrouver sur <https://www.afm-telethon.fr/fr/actualites/nos-publications/les-avancees-de-la-recherche>

- Rédaction : Tuy Nga Brignol - J. Andoni Urtizbera  
- Mise à jour 2023 - Hélène Rivière
- Mise en page : Daniel Straumann 06 40 28 38 89
- Impression : l'Artésienne 03 21 72 78 90
- © AFM-Téléthon 03/2023 • ISSN : 1769-1850
- Reproduction sans but lucratif autorisée en mentionnant l'origine.
- Contact : [myoinfo@afm-telethon.fr](mailto: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](http://www.afm-telethon.fr)