

**MYOPATHIES  
DYSTROPHIES MUSCULAIRES  
PROGRESSIVES  
DYSTROPHINOPATHIES**  
DR. M.C. CHEKKOUR



**Maladies musculaires = Myopathies**

- Dystrophies musculaires:
  - Dystrophies musculaires progressives:
    - DMD & BMD **RXp21**
    - LGMD AD, AR**
    - FSH AD**
    - ED RX**
    - OPMD AD**
    - DMC (CMD) AR**
  - Dystrophie Myotonique de Steinert AD
  - Certaines myopathies distales
- Myotonies Non Dystrophiques: M. Congénitale & Paramyotonie congénitale
- Paralysies Périodiques (Hyper & HypoK+)
- Myopathies métaboliques (Mitochondriales, Lipidoses, Glycogénoses)
  - Myopathies congénitale (Structurales)
  - Myopathies inflammatoires (Myosites)

**Myotonie**

- Trouble du tonus musculaire se caractérisant par une lenteur et une difficulté à la décontraction après une contraction volontaire
- Anomalie électrique au niveau du sarcolemme prédisposant la membrane musculaire à une dépolarisation rapide. **Le signe diagnostic clinique est le signe de la percussion myotonique : après percussion le muscle continue à se contracter ; le signe pathognomonique est la raideur musculaire.**

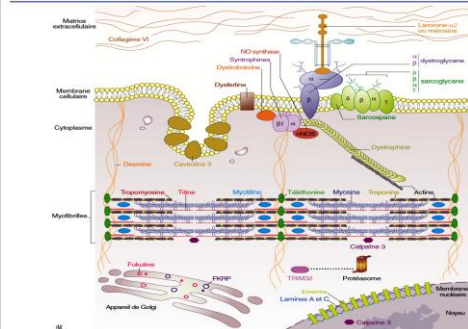


Figure 1. Principales protéines impliquées dans les maladies musculaires. Elles peuvent se situer dans la membrane cellulaire (ou sarcolemme), le cytoplasme, le myofibrille ou au sein des myofibrilles. FKRP : folatin-related protein. D'après Principales maladies neuromusculaires, Association française contre les myopathies (AFM).

Dystrophies des ceintures<sup>1</sup>.

Dystrophies des ceintures autosomiques dominantes (LGMD1)	Dystrophies des ceintures autosomiques récessives (LGMD2)
LGMD1A (myotillinoopathie)	LGMD2A (calpainopathie)
LGMD1B (laminopathie)	LGMD2B (dysterilinoopathie)
LGMD1C (cavellinoopathie)	LGMD2C (gamma-sarcoglycanopathie)
LGMD1D (liée au gène DNAJB8 <sup>2</sup> )	LGMD2D (alpha-sarcoglycanopathie)
LGMD1E (deminopathie, forme dominante)	LGMD2E (beta-sarcoglycanopathie)
LGMD1F (liée au gène de la transportin 3)	LGMD2F (delta-sarcoglycanopathie)
LGMD1G (liée au gène HNRP2L)	LGMD2G (néthérotinopathie)
LGMD1H (3p25.1-p23)	LGMD2H (liée au gène TRIM32)
	LGMD2I (alpha-dystroglycanopathie, gène FKRP <sup>3</sup> )
	LGMD2J (tizinoopathie)
	LGMD2K (alpha-dystroglycanopathie, gène POMT1 <sup>4</sup> )
	LGMD2L (liée au gène de l'anoctamine 5, gène ANO5)
	LGMD2M (alpha-dystroglycanopathie, gène FKTN <sup>5</sup> )
	LGMD2N (alpha-dystroglycanopathie, gène POMT2 <sup>6</sup> )
	LGMD2O (alpha-dystroglycanopathie, gène POMGNT1 <sup>5</sup> )
	<b>Autres alpha-dystroglycanopathies:</b>
	liées aux gènes de glycosylations suivants: <b>GMPP<sup>5</sup>, ISPD<sup>9</sup>, DAG<sup>10</sup>, DPM3<sup>9</sup></b>
	Dystrophies liées à d'autres gènes:
	avec déficit primaire en mérosine, gène <b>LAMA2</b>
	Plectinoopathie, gène <b>PLEC1</b>
	Deminopathie récessive, gène <b>DES</b>
	Dystrophie liée au gène codant le trafficking protein complex11, gène <b>TRAPPC11</b>

<sup>1</sup> En gras, les protéines dont le déficit est mis en évidence sur biopsie musculaire. DAG: alpha-dystroglycane; DNAJB8: HSP-40, homologue subfamily B, number 6; FKBP: disibicyl-glycylate mannosyltransferase peptidase 3; FKRP: folatin-related protein; HNRP2L: heterogenous nuclear ribonucleoprotein D-like; GMPP: GDP-mannose pyrophosphorylase; ISPD: isoprenoid synthase domain-containing; POMT1: protine O-mannosyl-transférase 2; POMT2: protine O-mannosyl-transférase 2; POMGNT1: protine O-linked mannosase beta-1,2-N-acetyl-glucosaminyl-transferase 1; FKTN: fukutin.

<sup>2</sup> Enzymes de glycosylation de l'alpha-dystroglycane.

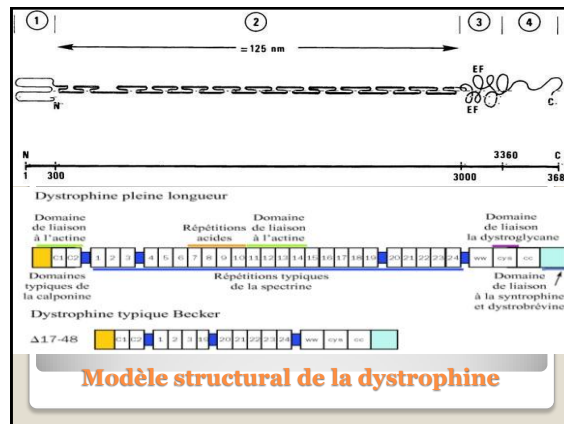
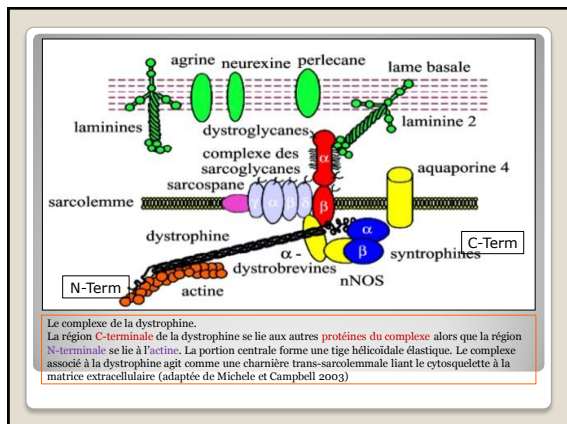
**Main clinical features**

- Only males affected
  - Progressive skeletal muscular wasting
  - Onset : < age 5
  - First symptoms : pelvic (Gower 's sign)
  - Predominant weakness : proximal
  - Pseudo-hypertrophy (calves)
  - Progression : rapid loss of walking by age 10
  - Death before age 20 by respiratory and heart failure
- Paraclinical feature**
- serum creatine kinase
  - EMG : myogenic
  - muscle morphology : dystrophic
- Genetics**
- X-linked
  - Female carriers : asymptomatic (CPK in 2/3 of cases)
  - De novo mutations in 1/3 of cases
  - Incidence : 1 in 3500 newborn boys



Guillaume-Benjamin Duchenne de Boulogne

**DMD**



Gène Xp21  
Grande Pr- du cytosquelette 427kDa (3685 a.a)  
Participe à l'attachement des myofibrilles au sarcolème  
Mutation du gène → DMD, BMD, Cardiopathie dilatée  
-Mutation avec CCL (Frame shift) → D. tronquée en C-term pas fixation/membrane → DMD sévère  
Mutation sans CCL → BMD  
-Dél en  
N-Term → Sévère  
C-Term 3<sup>ème</sup> D → DMD  
Large del. 2<sup>ème</sup> D → Sptômes mineurs

**Dystrophine**

- Description en 1868
- + Fr, + grave des DMx
- T.RX, 1/3500 naissance
- Sexe F peut être touché (F. hétéro CK λ, discrète → Sévère):
  - Inactivation de l'X
  - Translocation X-autosome
  - Σ Turner

**DMD**

- Début très précoce anténatal (lésion □ Mx foetal)  
Naiss: pas HypoTonie (≠M.Cong)-CK λ
- 3-5 y: Retard acquist marche (poss), sur pointe pieds (diff. Courir, sauter, escaliers, chutes fréquentes)
- 5-6 y: Déficit ceinture Pelvienne (lordose, Gowers, marche dandinante), Rétract.Tenon Achille, Hypertrophie mx (mollet+++...)
- 7-10 y: γ ceint. Pelv (chutes frtes, pas relever seul). Extent Quadriceps, Jamb ant, Peron. Lat. Ceint. Scap Amyotrophie mx déficients → aROT

**CLINIQUE**

**Deux Signes classiques**

1. Signe de Gowers : difficulté à se relever de la position accroupie ;
2. Signe du Tabouret - impossibilité de passer de la position assise à la position debout sans utiliser les mains

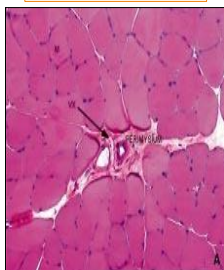
**DMD Hypertrophie leg muscle**

- **10-12 y:** Perte marche → Immobilisation (atrophie → paralysie+ Rétraction, surtout fléchisseurs)  
Att. Vicieuses irréductibles.
- **20 y:** Paralysie totale
- Décès/ I.Respiratoire (cyphoscoliose, © décubitus, surinfections bronchique)
- Atteinte Cardiaque: très fréquente, **Cardiomyopathie dilatée**, I.cardiaque

- **Enzyme sériques:** CK ↑ (1ères y 200 x/N, Pic vers 3y)
- **EMG:** **Tracé myopathique** BASP
- **Histo:** **Aspect Dystrophique:** Nécrose – Régénération (inégalité de calibre, fibres nécrotiques, fibres basophiles en cours de régénération+ Fibrose [endo et périnysiale]+ Adipose)
- **ImmunoHisto:** Immunomarquage/Dyst √√√ ou =0. Mosaïque mères porteuses.
- **Western-Blot:** Immunoempreinte/é-Φrèse
- **Lésion génomique**

## Examens complémentaires

Muscle normal :  
Fibre musculaire  
Vx dans le secteur périnysial



Hématoxyline-éosine-safran

### DMD: Early Pathology

#### Muscle fibers

**Sizes:** Varied; Small fibers are rounded or polygonal; Occasional hypertrophic fiber

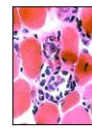
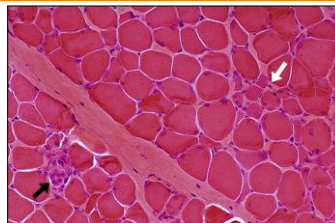
**Necrosis:** Fibers scattered & in small groups

**Myopathic groups:** Clusters of small necrotic (Black arrow) & regenerating (White arrow) muscle fibers

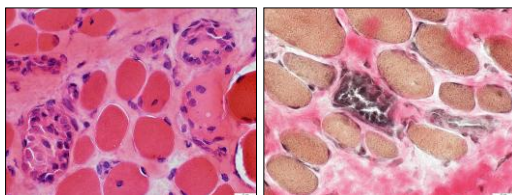
**Internal nuclei:** Occasional

**Endomysial connective tissue:** Normal to mildly increased

**Perimysium:** Early replacement by fat



Necrosis



H&E stain

**Necrotic Fibers:** Scattered; Varied stages

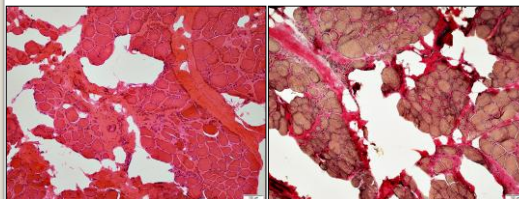
VVG stain

### DMD: Later pathology (10 y)

Fiber size: Varied

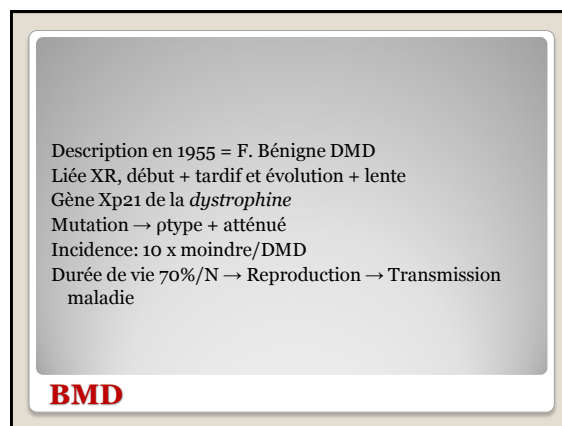
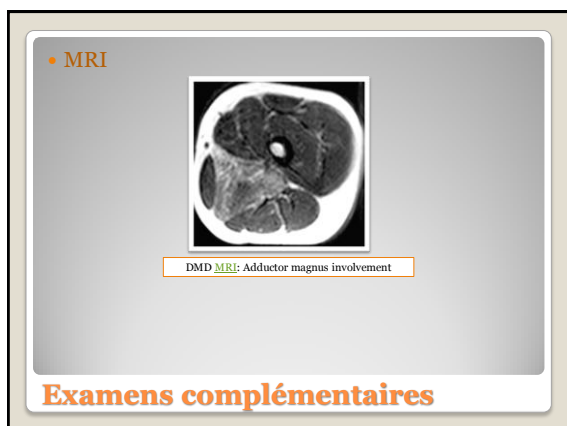
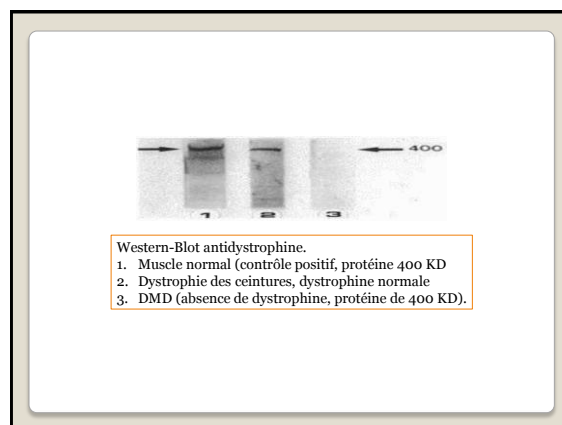
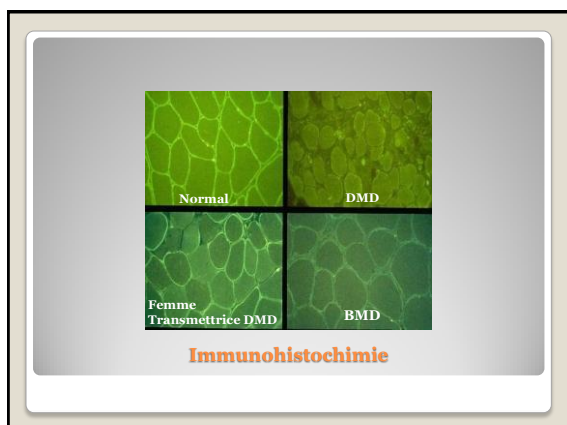
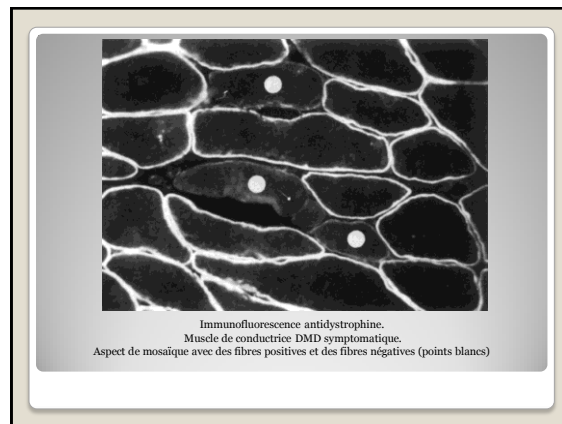
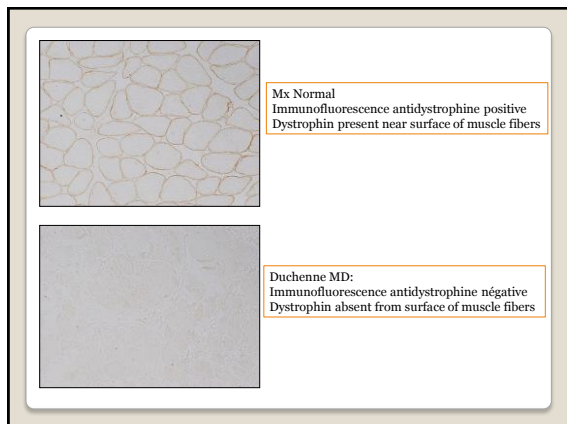
Endomysial connective tissue: Increased

Fat replacement of muscle: Prominent



H&E stain

VVG stain



- Début 12 y [2-20] (DMD a déjà perdu la marche)
- F. Classique: Déficit Ceint Pelv, Quadriceps, J.A → 10-30y: Ceint SH  
Hypertrophie: rare  
Crampes d'effort+ Myalgies fibres  
Vers 30 y : Perte marche  
Décès >30y après les 1rs signes

## CLINIQUE

- Δθs atypiques:  
F. Graves ≈ DMD  
F. Discrètes à évolution très lente (marche encore à 60 y)  
Myalgies & Crampes: principale manifest.  
Hypertrophie des mollets (ss déficit m)  
Myopathie Héritaire du Quadriceps  
Cardiomyopathie dilatée

- CK : 20 x/N vers 20y (F. discrètes 3-10 x/N)
- EMG: ≈ DMD (parfois aspect Pseudo-Neurogène)
- B.Mx: ≈ DMD Fcθ sévérité atypq, stade évolutif  
ImmunoHistichimie: marquage préservé mais √ (de façon uniforme, Δble en fcθ des fibres)

## Examens complémentaires

- PEC pluridisciplinaire:
- Kinésithérapie: étirements passifs, orthèses cruro-pédieuses nocturnes pour réduire les contractures du tendon d'Achille. Natation: est particulièrement adaptée
- Kinésithérapie respiratoire et VA. BIPAP nocturne: améliore l'insf. respiratoire restrictive. Ventilation en pression positive biphasique (Bilevel Positive Airway Pressure)
- CTC:  
Prolongent la période de marche de 02y ou plus, en moyenne  
Prednisolone, Prednisone, Deflazacort  
Nécessaire quand le développement moteur de l'enfant commence à ralentir (5-7y à). Gérer les complications: surpoids, antiH2, protection gastrique, ostéoporose, cataracte et glaucome, IEC et contrôle cardiaque  
Vitamin D and calcium supplementation suggested to manage bone health in patients with DMD
- La chirurgie: corriger la scoliose

## Traitement

### Prednisone

- Doses
  - Weekly dosing
    - ✓ Total dose: 5-10 mg/kg/week starting dose
      - Dosing schedule: 2.5 to 5 mg/kg/day on Friday & Saturday evenings
    - ✓ Side effects: Fewer than daily prednisone
      - Weight gain: Some patients; Less than daily prednisone
      - Cushingoid features: Mild
      - Irritability: On day of dose
      - Growth
        - Not prominently impaired
        - More growth than with daily prednisone
  - Daily dosing
    - Dose: 0.75 mg/kg/day starting dose
    - Less optimal benefit: risk ratio than weekly regimen

### ○ Effects of treatment

- Walking: Prolonged by 2 to 5 years
- Strength: Increased
- Falling: Reduced
- Pulmonary function: Improved
- Most beneficial
  - While patient still ambulatory
  - ? When started at early age (3 to 5 years)
- Scoliosis: May prolong walking long enough to reduce likelihood or severity

**Nouvelles pistes thérapeutique:**

- Saut d'exon: produire une version de la dystrophine plus courte que la protéine normale mais fonctionnelle, en « sautant » la partie du gène qui porte la mutation à l'origine de la maladie
- **Ataluren**: AMM conditionnelle (2014). France ATU. enfants >5y ambulants, mutation STOP (13%). Ralentissement de l'évolution de la maladie ainsi que l'amélioration de la marche pour certains malades
- **Drisapersen** (Prosensa et GSK). Exon\_51 (13% DMD). Efficacité significative à long terme
- **Prosensa 044** (6%). Φse I et II. Prosensa**045** (8%),Φse I et II. Prosensa**053** (Vyondys) (8%),Φse I et II
- **Eteplirsen** (Exondys 51) 30 mg/kg IV 1x/sem (dilué, sur 35-60mn) Approuvé/FDA (Exon\_51 skipping). Clinical effects: Slower decline in respiratory & arm function, May not benefit cardiac function, Amélioration clinique de la fonction motrice n'a pas été établie.

**Traitement**

- Trials
  - Gene replacement
    - Minidystrophin
    - Microdystrophin
      - Dystrophin expression: Present in muscle fibers
      - Clinical: Functional improvement
      - Serum CK: Reduced
  - Utrophin: Up regulation
  - Myostatin inhibition
- Idébénone (2014): retarde l'atteinte respiratoire Résultats préliminaires
- Sildenafil: 2014. Étude négative

**Traitement**

**MERCI**