

Les Myopathies

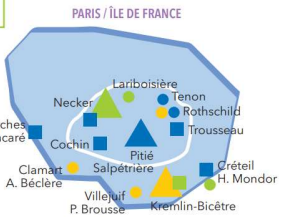
Pr. Edoardo Malfatti, MD, PhD
Neurologue

edoardo.malfatti@aphp.fr



AP-HP.
Hôpitaux universitaires
Henri-Mondor





Centre Référence Nerf Muscle HU, Henri Mondor, APHP, UPEC



Rééducation

Pr Graciès
Dr N. Bayle
Dr A, Samaniego

Maladies Neuromusculaires

UF Centre Expert Pathologie NM

Biopsies musculaires et neuromusculaires
FJ Authier, E Malfatti, S Souvannanorath

Consultation Nerf-Muscle
Pr FJ Authier
Pr E Malfatti
Dr S Souvannanorath

Neurologie

HC - HdJ - HdS

Consultation Neuro
V Plante,
A Créange
T Gendre, ...

Neurophysiologie

Neurophysiologie

JP Lefaucheur
S Ayache
T Nordine
....

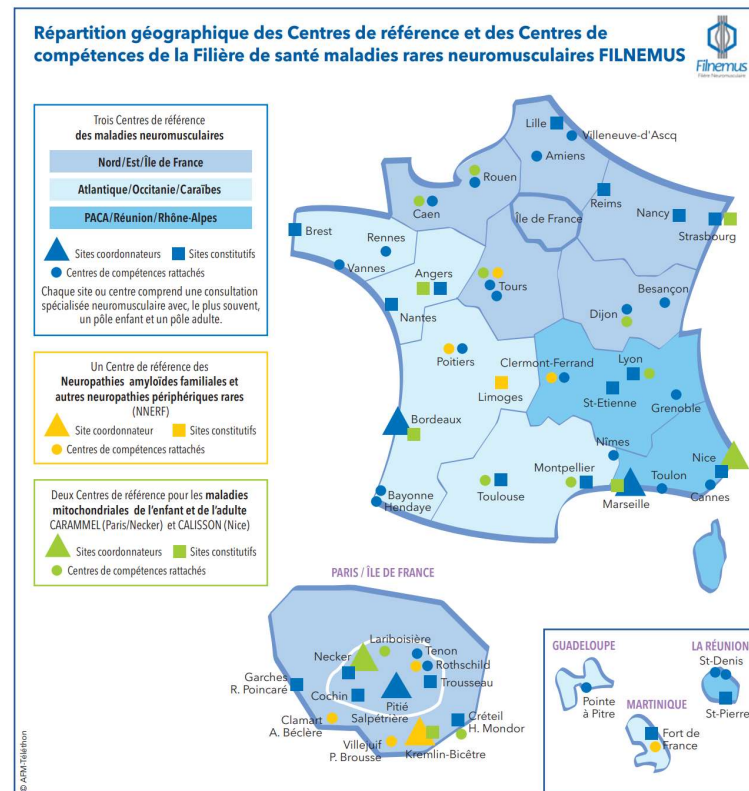
Génétique

B Funalot
A de Becdelievre
....

Cardiologie : Pr Damy, Pr Lellouche

Pulmonologie : Dr Covali, Pr Boyer

La filière neuromusculaire FILNEMUS



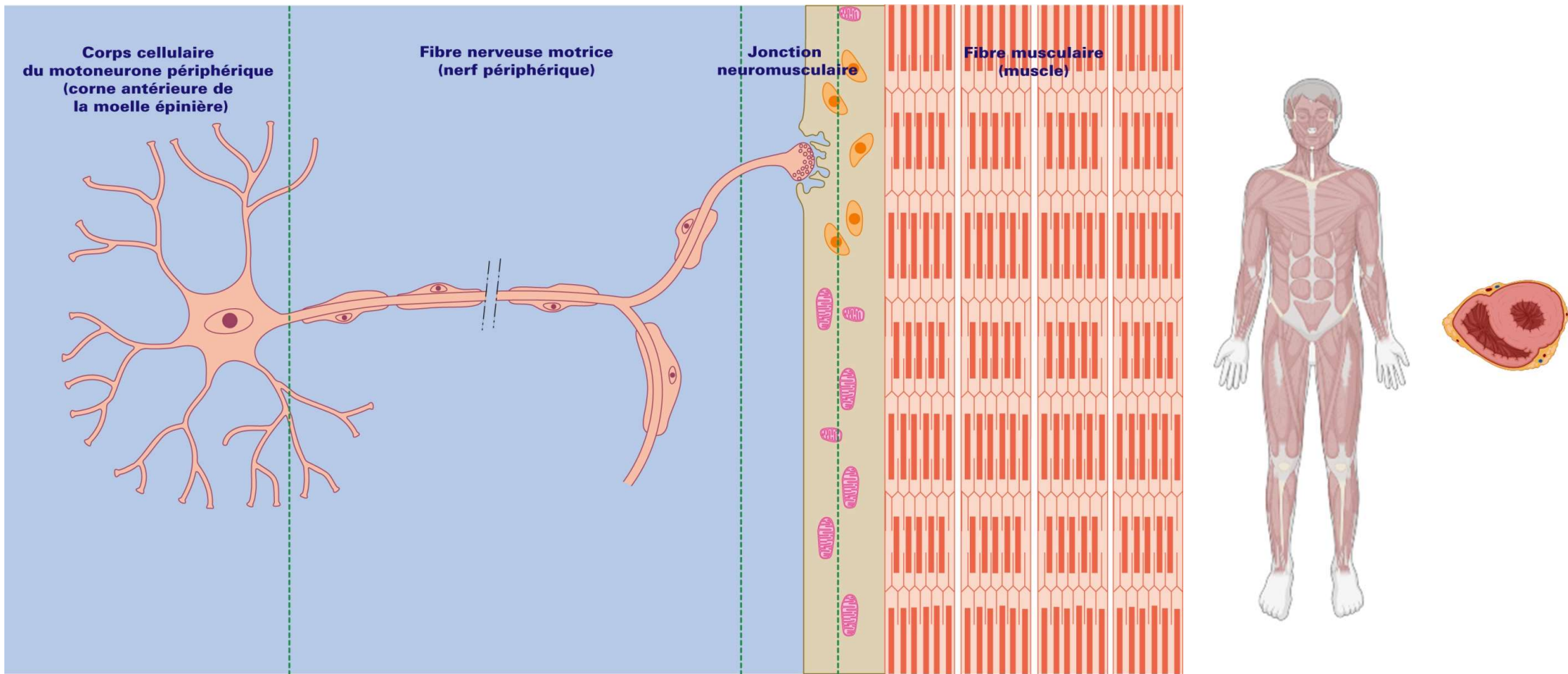
Objectifs didactiques

- Approche diagnostique de myopathies
- Sémiologie des myopathies
- Testing musculaire et cotation de la force
- Examen complémentaires
- Approche multidisciplinaire
- Myopathies congénitales
- Génétique

Les maladies Neuromusculaires

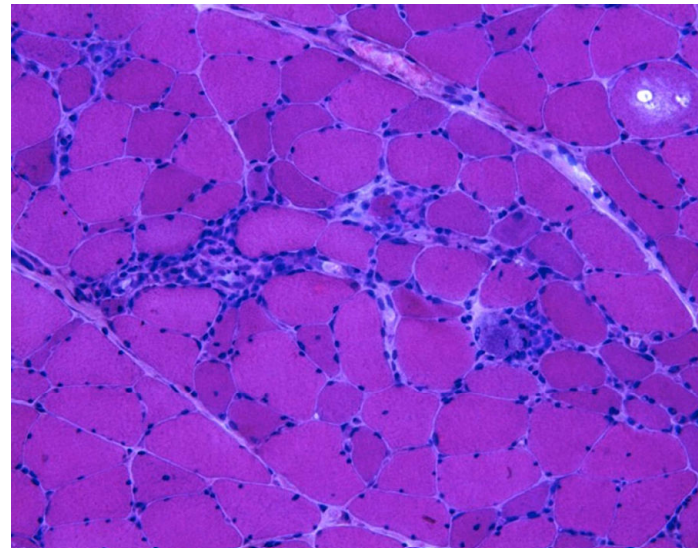
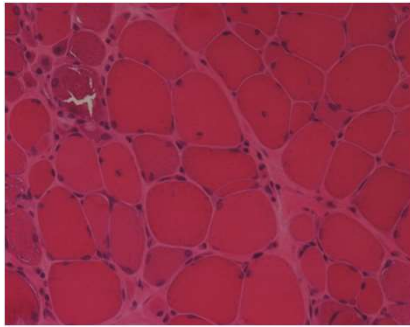
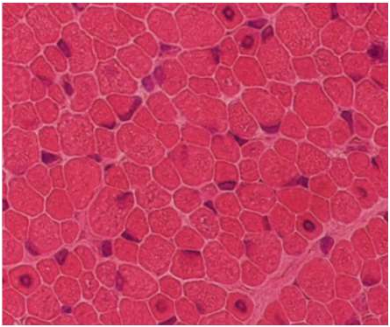


Localisation anatomique



Myopathie Génétique ou Acquises

- Dystrophie musculaires
- Myopathies congénitales
- Myopathies métaboliques
- Myopathies myofibrillaires
- Myopathies distales
- Myopathie inflammatoires
- Myopathies endocriniennes
- Myopathies toxiques



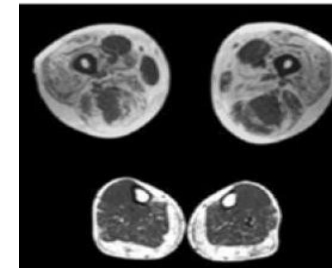
Généralités

- Prévalence <5 en 10,000 = maladie rares
- Cliniquement caractérisée par une faiblesse musculaire
- Distribution de la faiblesse variable
- Chroniques et progressives
- Atteinte cognitive possible (Dystrophie myotonique de Steinert)
- Atteinte respiratoire, cardiaque, ostéoarticulaire
- Survie associée aux comorbidités

Approche diagnostique



Fat and fibrotic tissue



Chronologie

- **Age de début**

- Faiblesse musculaire
 - Acquisitions motrices

- **Mode de présentation**

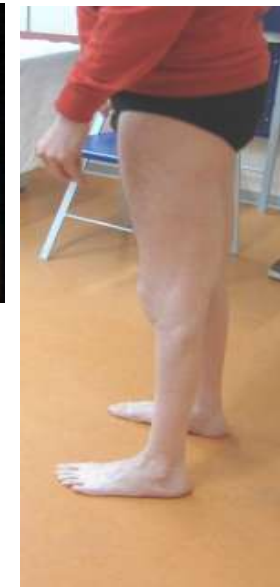
- Acute or subaiguë (ex : myopathies inflammatoires)
 - Insidieux, chronique (ex : dystrophies, myopathies génétiques)

- **Décours**

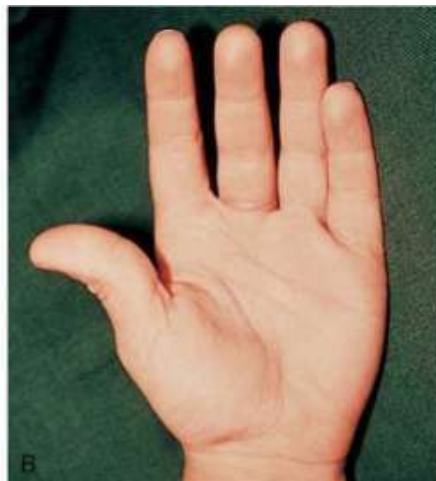
- progressif
 - intermittent /variable
 - * identique
 - (ex : paralysie)
 - * variable or fluctuant
 - déclenché : effort, alimentation, traitement

Sémiologie : perte de fonction

- Faiblesse musculaire
- Atrophie, hypotrophie
- Intolérance à l'effort
- Dyspnée



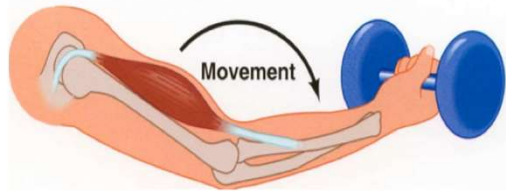
Sémiologie : gain de fonction



- Crampes
- Myalgies
- Fasciculations
- Hypertrophie
- Rigidité
- Rippling (contractions en vague)
- Gonflements
- Œdèmes

Facteurs déclenchants

Eccentric contraction



Examen clinique

- **Examen physique**

- Posture
- Trophicité
- Peau
- Articulations
- Cœur
- Respiration

- **Moteur**

- Marche
- Escalier
- Saut
- Gowers manœuvre
- Myotonie (manuelle, percussion)

Testing manuel segmentaire de la force (MRC)

Cotation MRC

- 0 : absence de contraction
- 1 : contraction sans effet moteur
- 2 : contraction avec déplacement (mais pas contre la pesanteur)
- 3 : contraction contre la pesanteur
- 4 : contraction contre résistance
- 5 : muscle normal

Note	Explication
5	Force musculaire normale
4	Mouvement contre la pesanteur et contre résistance
3	Mouvement permettant de vaincre la pesanteur
2	Mouvement insuffisant pour vaincre la pesanteur
1	Contraction visible sans mouvement du membre
0	Absence de contraction visible

MRC

SCORE MRC :

Membres supérieurs	DROITE	GAUCHE
Antépulsion	5	5
Deltoïde	4	4
Triceps	5	5
Biceps	5	4
Extenseur poignet	5	5
Fléchisseur poignet	5	5
Extenseur doigts	5	5
Fléchisseur doigts	5	5
IOD	5	5
Pince pouce – index	5	5

Membres inférieurs	DROITE	GAUCHE
Grand fessier	1	1
Moyen fessier	1	1
Adducteurs	5	5
Psoas	2	2
Ischiojambiers	4	4
Quadriceps	5	4
Suriaux	5	5
JA	5	5
Péronier latéral	5	5
Extenseur orteils	5	5

Symétrie/Asymétrie

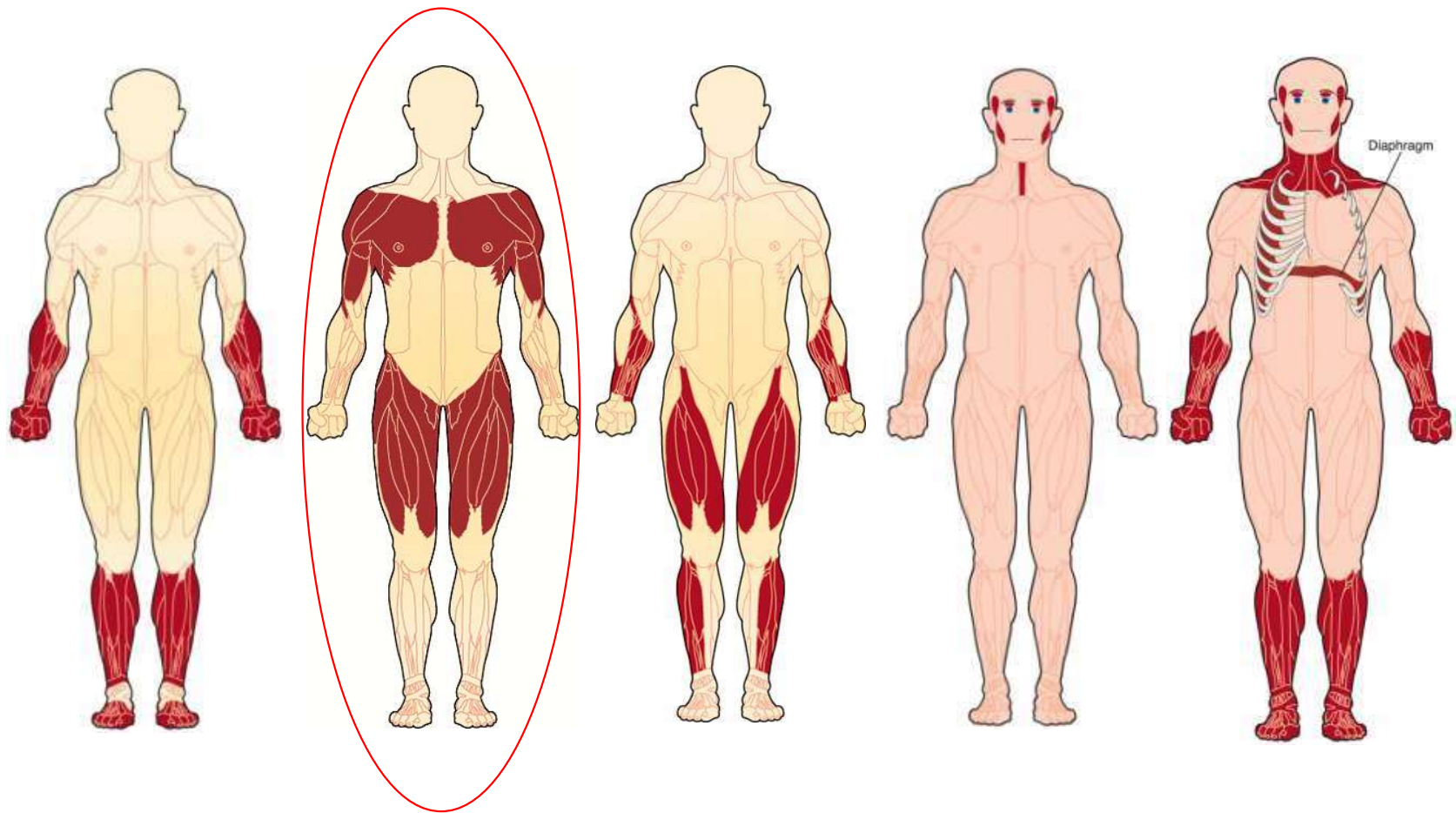


LGMD



Myopathie nécrosante auto-immune

Patterns



Patterns

- Ptosis/ophthalmoplegie
- Bulbaire (verre d'eau)
- Axiale
- Ceinture (Limb girdle)
- Proximo-distal (scapulopéronier)
- Distal

Quantifications

- Barré > 150 sec
- Mingazzini > 90 sec



Barré



Mingazzini



T 50 s
Normal > 150s

Marche



LGMD

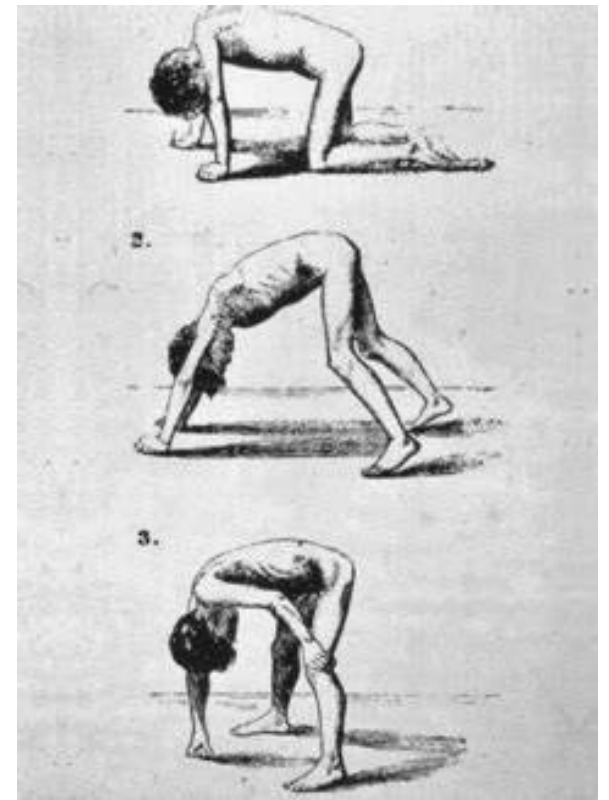


CMT



FSHD1

Gowers's sign



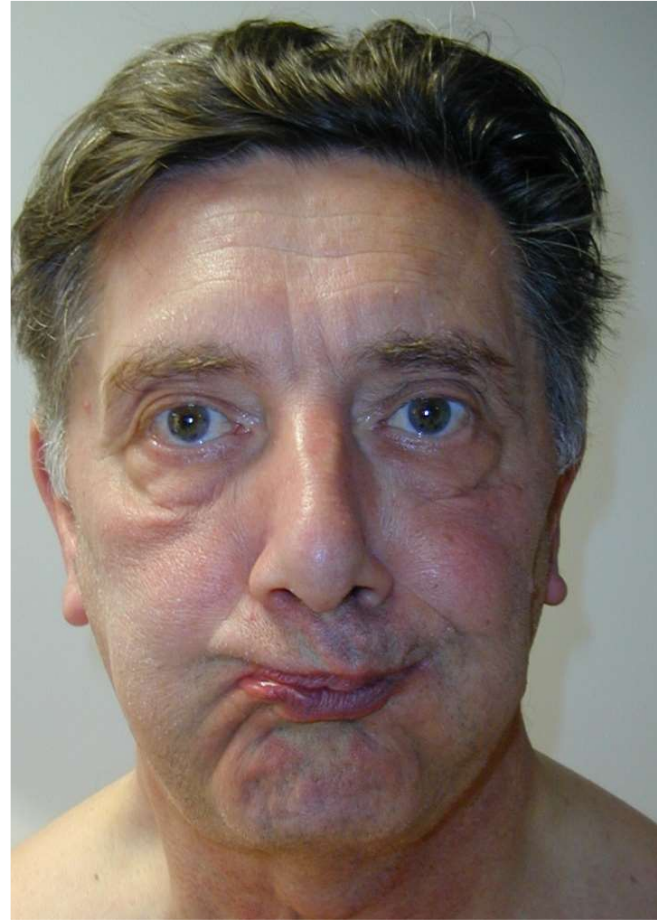
Faiblesse faciale et bulbaire



Faiblesse faciale



FSHD1



FSHD1

Ptosis



Mitochoindriale



mtDNA



MYH7

Ophthalmoplegie



RYR1 (AR)



RYR1 (AR)

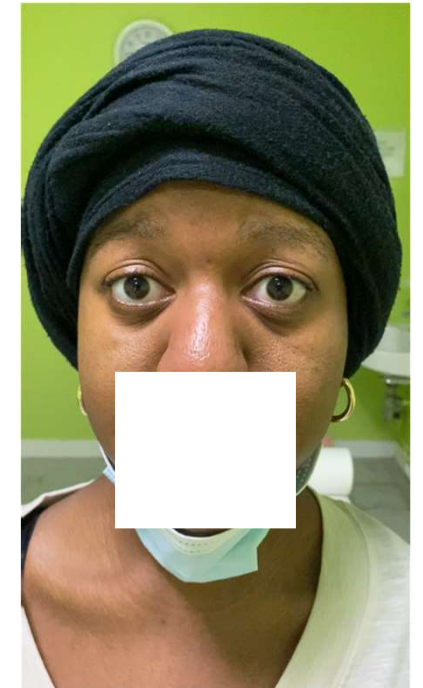
Cortesía Dra Peggy Martinez



RYR1 (AR)



LMOD3



RYR1 (AR)

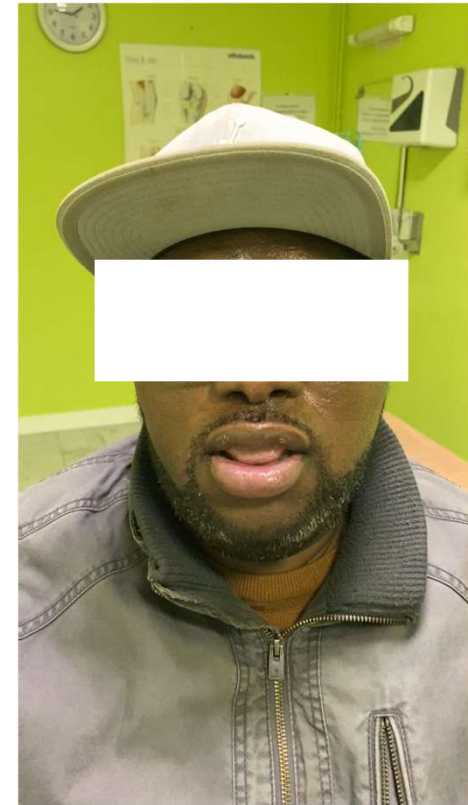
Palais/Voix



RYR1

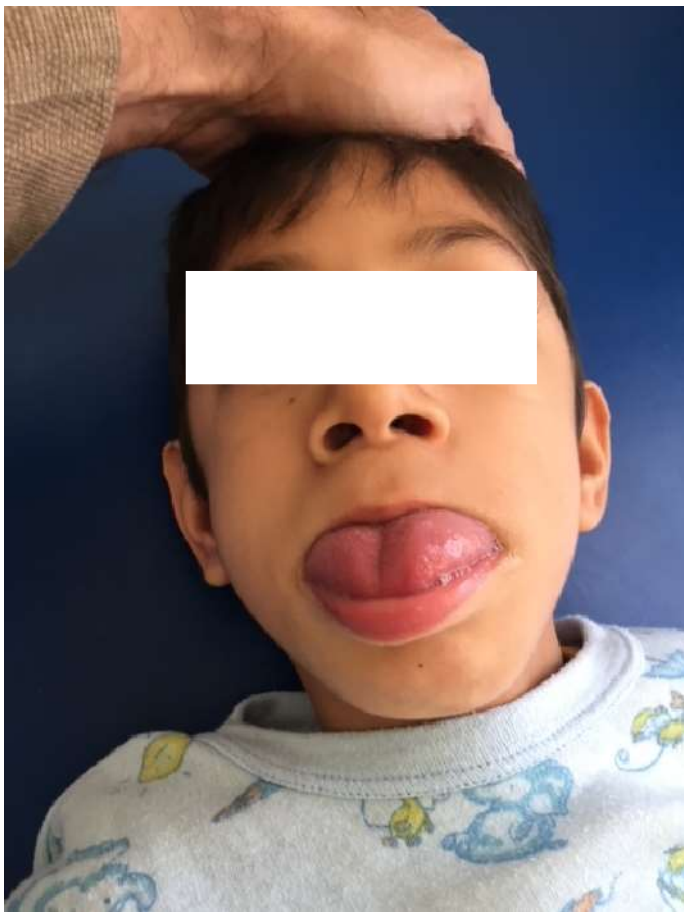


TNNT3



TTN

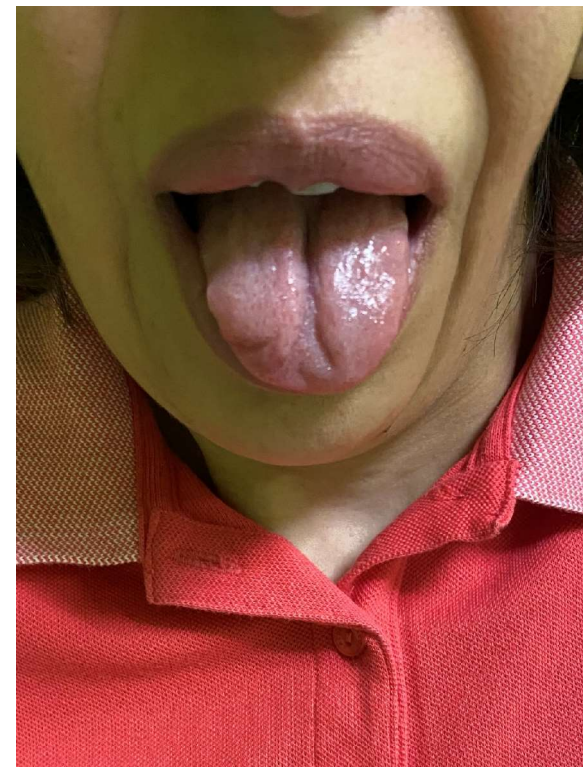
Langue



FKRP



DMD



Scapula Alata



FSHD1



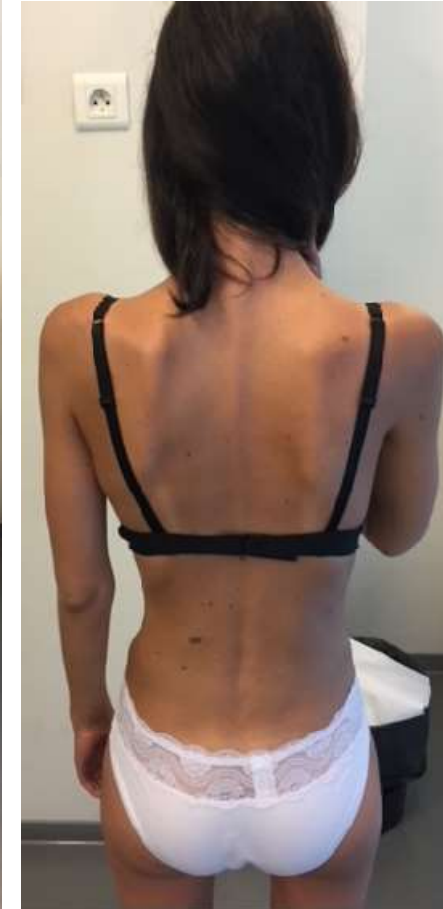
Atrophie musculaire



TTN (AR)



RYR1 (AR)



RYR1 (AR)

Atrophie musculaire



TK2

Atrophie distale



DYSF

Pseudohypertrophie



CLCN1



CALP3



DMD

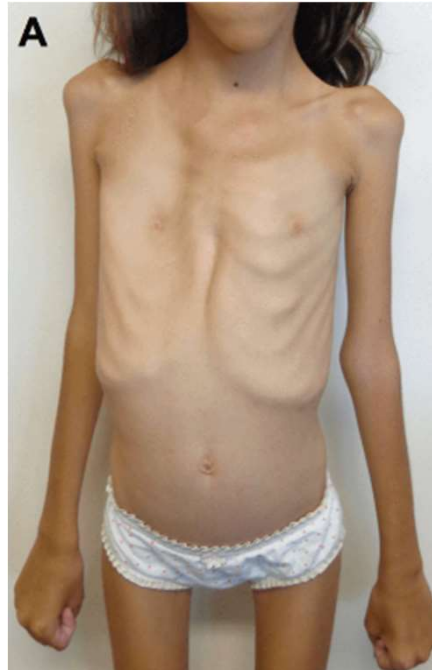


FKRP

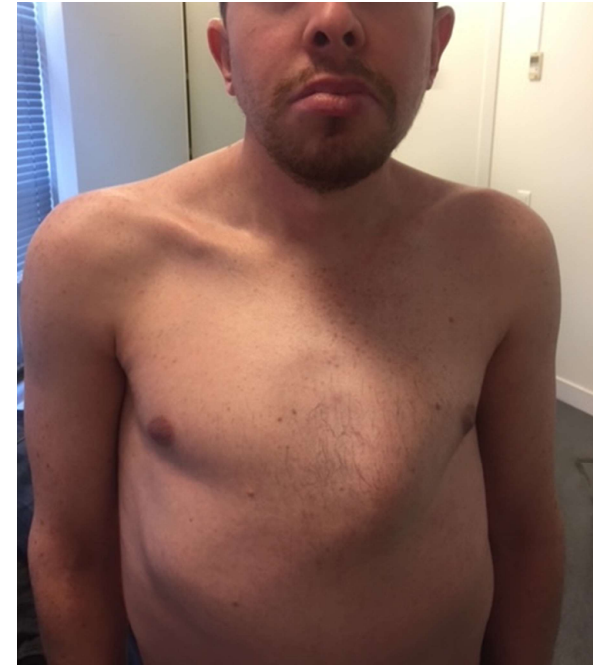
Déformation thoraciques



TTN (AR)



RYR1 (AR)



TTN (AR)

Scoliose et arthrorodèse



New gene



SMA 2



MYH7

Rétractions



LMNAC



Rétractions



Arthrogrypose



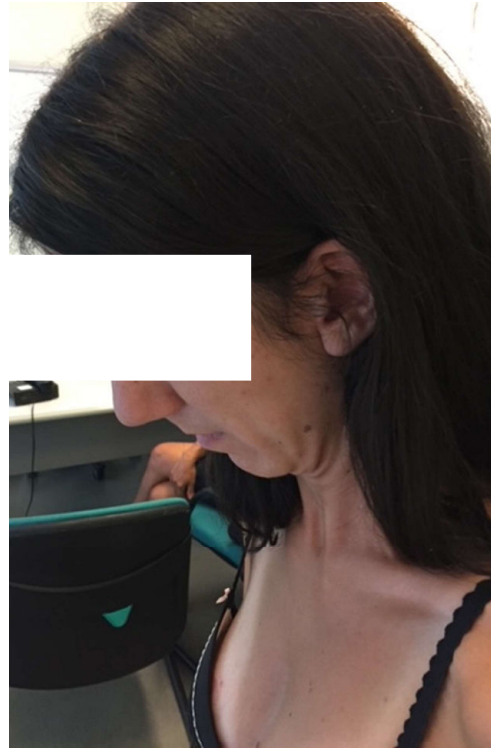
Rigid spine



Rigid spine



RYR1



MYH7



Hyperlaxité



Col6

Altérations cutanées



Col6

Altérations cutanées

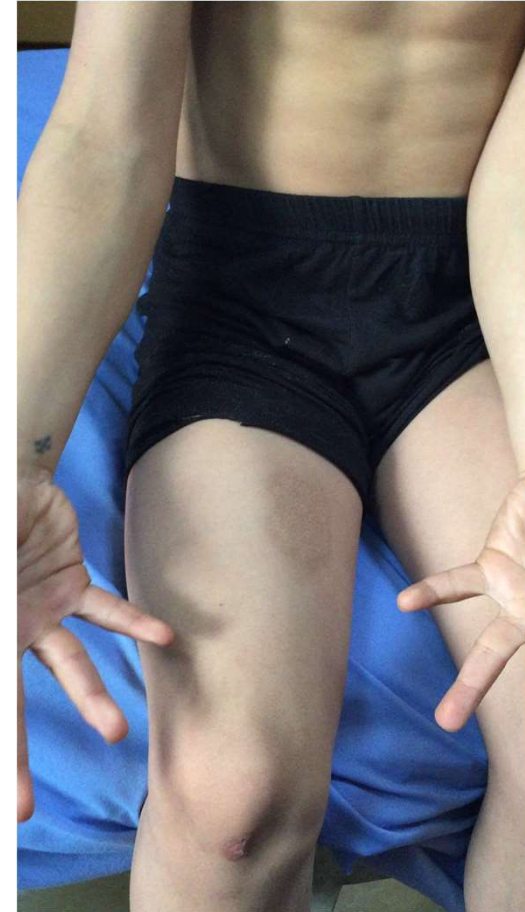


Dermatomyositis, Anti-Synthetases Syndrome

Altérations cutanées



DM1



Congenital myotonias (non dystrophic)

Tremblements myogénique



MYH7 distal myopathy



MYBPC1 myopathy

Stavakis, Janis et al. "Novel mutations in MYBPC1 are associated with myogenic tremor and mild myopathy." *Annals of neurology* vol. 86,1 (2019): 129-142. doi:10.1002/ana.25494

Atteinte cardiaque

- Fréquent
- Troubles du rythme
- Cardiomyopathie
- DM1 (DM2)
- Dystrophinopathies
- Laminopathies
- Titinopathies
- Mitochondrial disease
- Desminopathies

Atteinte respiratoire

- Fréquent
- Mode de présentation de la myopathie
- Sévérité variable
- Test simple : faire compter le patients suite à une inspiration profonde
- DM1 (DM2)
- Dystrophinopathies
- **Maladie de Pompe**
- Myopathies congénitales/Dystrophies
- Maladies mitochondriales

Table 2 Assessment for respiratory muscle weakness

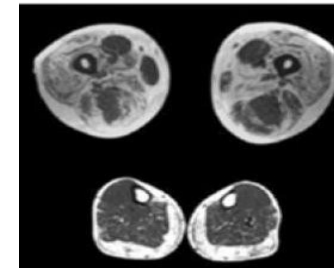
Assessment	Clinical history	Physical exam	Pulmonary function testing	Sleep testing	Thoracic imaging
Bulbar weakness	Aspiration, drooling, voice change, post prandial cough	Change in appearance, drooling	Difficulty with testing due to poor mouth seal. False low values.		Aspiration
Diaphragm/ inspiratory muscles	Orthopnea, dyspnea on bending or immersion, sleepiness, morning headaches, decreased stamina speaking	Sleepy, increased respiratory rate, shallow breathing, orthopnea, accessory muscle use	Decreased forced vital capacity, decreased inspiratory pressure, decreased sniff nasal pressure, postural drop in forced vital capacity	REM or sleep hypoventilation	
Expiratory muscles	Recurrent infections, weak cough	Decrease in cough volume			
Not specific	Dyspnea	General respiratory exam	Decreased peak flow, decreased peak cough flow		Low lung volumes, pneumonia, pulmonary embolism

Abbreviation: REM, rapid eye movement.

Approche diagnostique



Fat and fibrotic tissue



La créatine kinase

- Créatine-kinase (CK)

Qu'est-ce que la Créatine Kinase (CK) ?

3 isoenzymes

CK BB



CK MM



CK MB



Le dosage des CK normal se situe **chez l'homme en dessous de 200 UI/L et chez la femme en dessous de 180 UI/L**. On parle d'élévation du taux de CK **lorsque le taux s'élève à 3 fois la normale**.



Créatine kinase sérique

0000

Duchenne, Limb girdle, rhabdomyolysis

000

Becker, Limb girdles

00

Steinert, FSHD, Distal myopathies

NORMAL

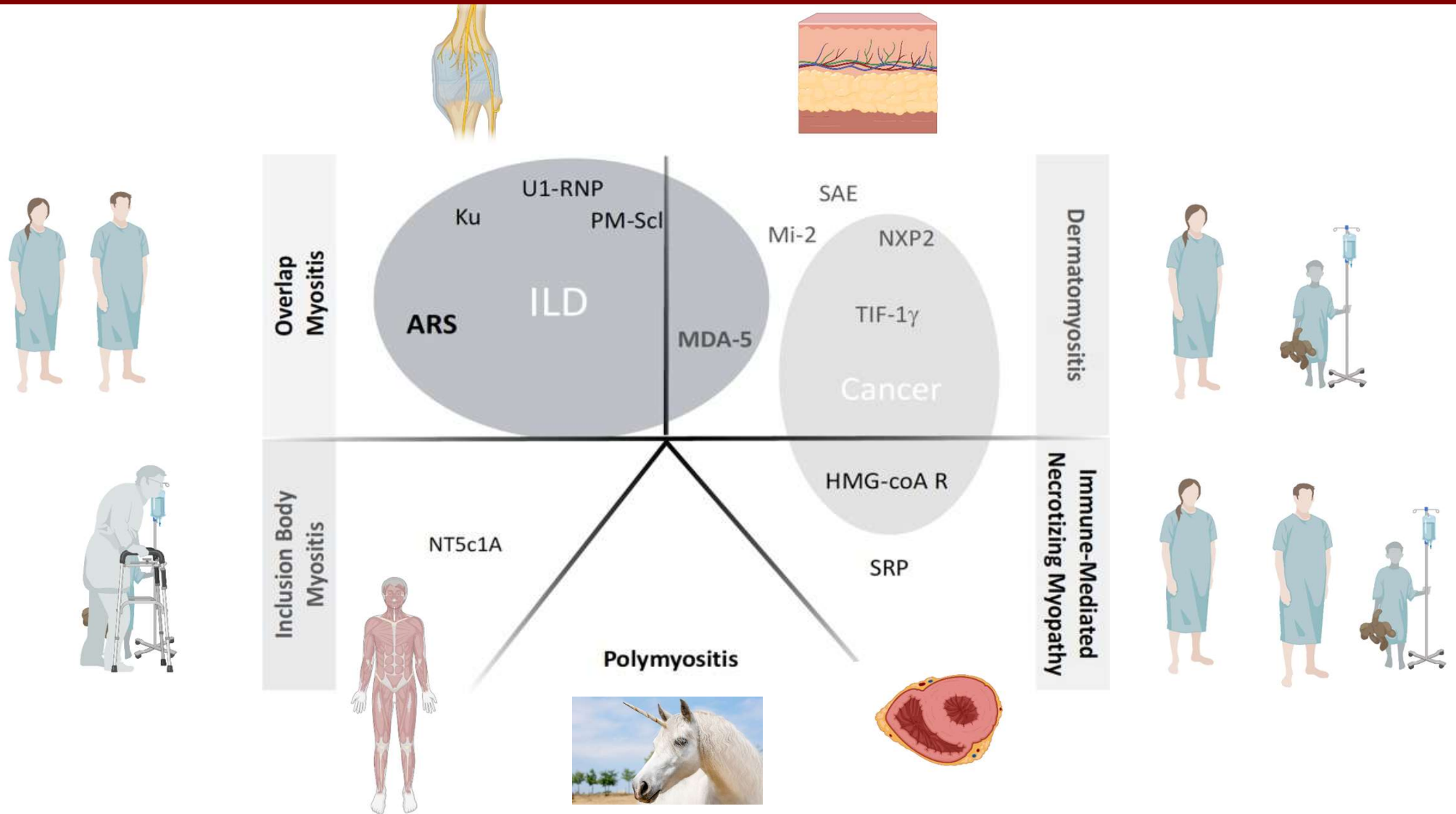
Metabolic myopathies (except some glycogenoses)
Congenital myopathies

Dystrophies

Myopathies

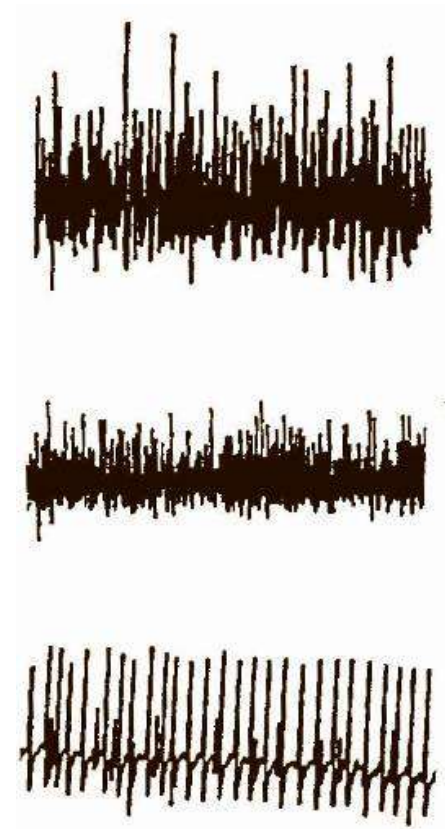
Doser les CK en cas d'élévation des Transaminases

Les anticorps des myopathies inflammatoires

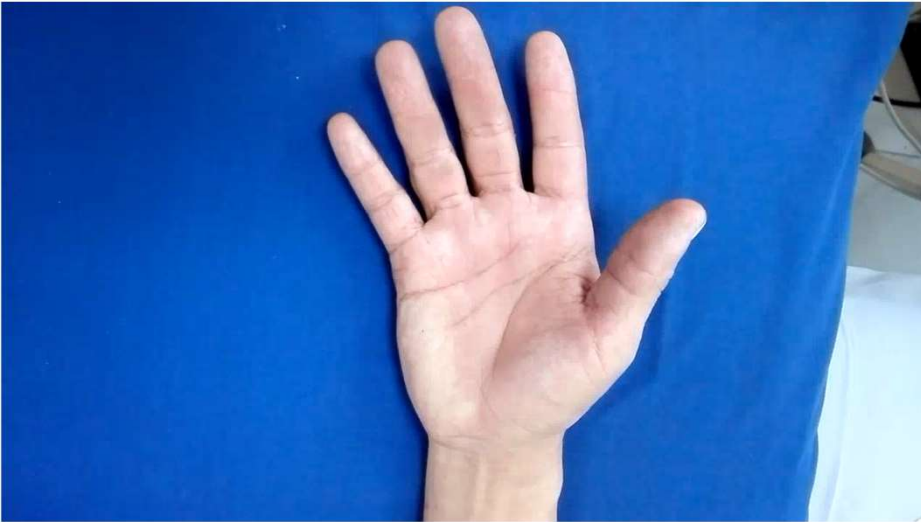


L'EMG

- Syndrome myotonique
- Syndrome myastheniques
- Paralysie périodiques
- CMT
- Neuropathies



L'EMG



Myotonic dystrophies
(DM1, DM2)

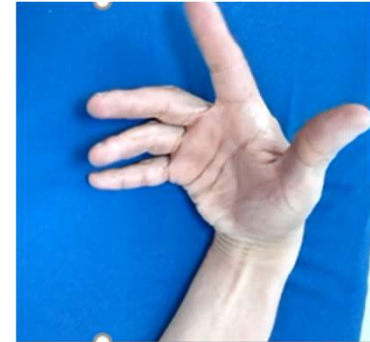
L'EMG

EMG steps \ Lesion	Normal	Neurogenic Lesion		Myogenic Lesion		
		Motoneuron	CNS	Myopathy	Myotonia	Polymyositis
1 Insertional activity	Normal 	Increased 	Normal 	Normal 	Myotonic discharge 	Increased
2 Spontaneous activity	—	Fibrillation Positive wave 	—	—	Myotonic discharge 	Fibrillation Positive wave
3 Monitor unit potential	0.5-1.0 mV 5-10 ms	Large unit Limited recruitment 	Normal 	Small unit Early recruitment 	Myotonic discharge 	Small unit Early recruitment
4 Interference pattern	Full 	Reduced Fast firing rate 	Reduced Slow firing rate 	Full amplitude 	Full amplitude 	Full amplitude

La dystrophie myotonique type 1 de Steinert



Myotonie
Faiblesse faciale
Faiblesse distale



Atrophie des muscles
temporaux

Cataracte

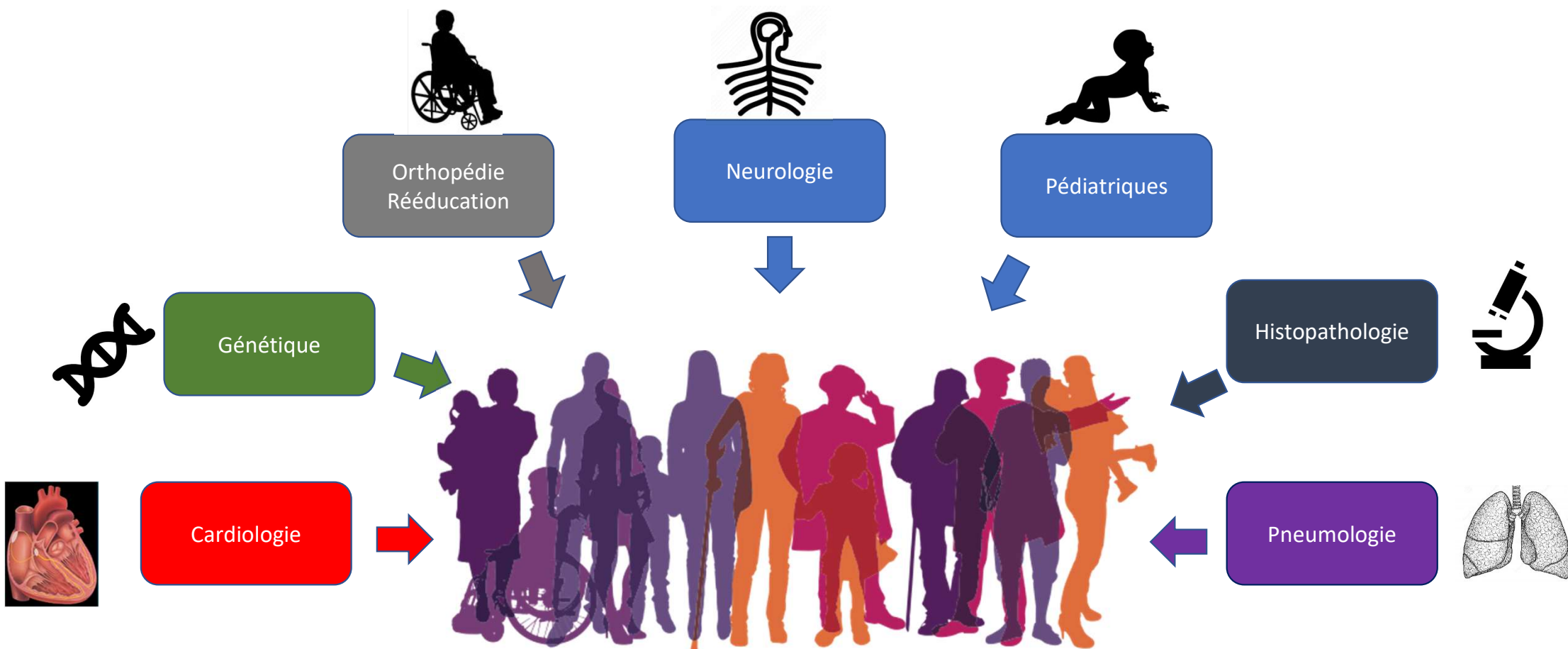
Calvitie

Diabète
Surdité
Atteinte Cardiaque

Atteinte Cognitive



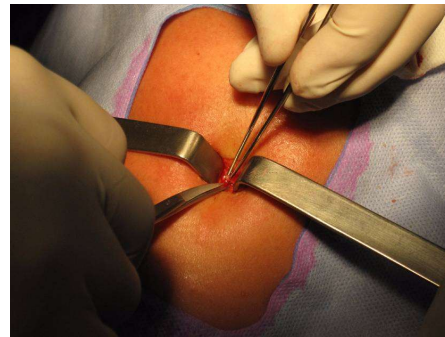
L'approche multidisciplinaire



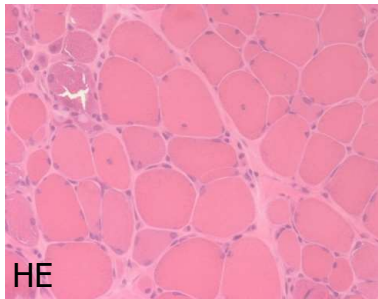
Myopathies congénitales (MC)

- Maladies génétique rares
- Spectre clinique variable avec début anténatale ou périnatale (congénitale)
- CK normales
- SNC normale
- Lentement progressive (avec exceptions)

Myopathies congénitales (MC)

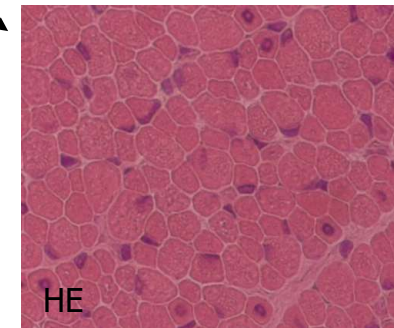


Biopsie musculaire



HE

Dystrophie



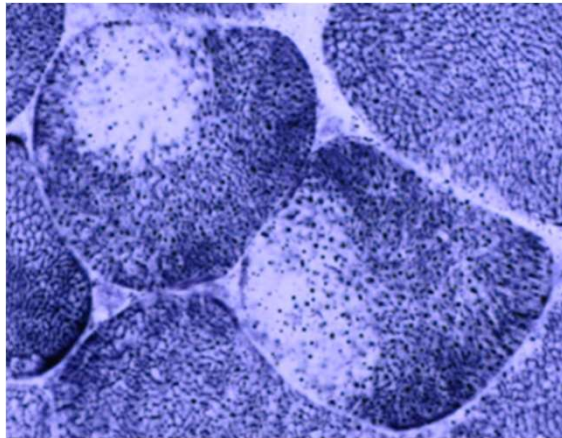
HE

Myopathie

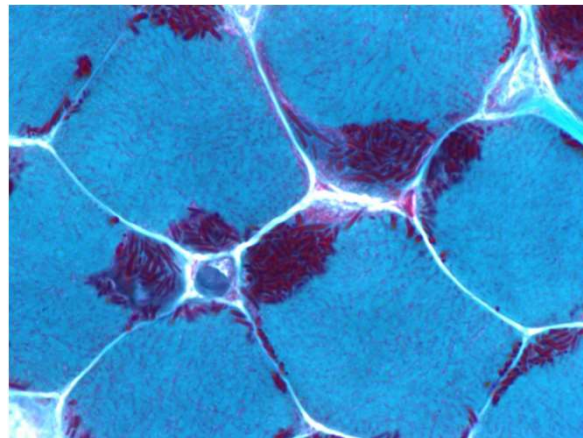
Myopathologie des MC



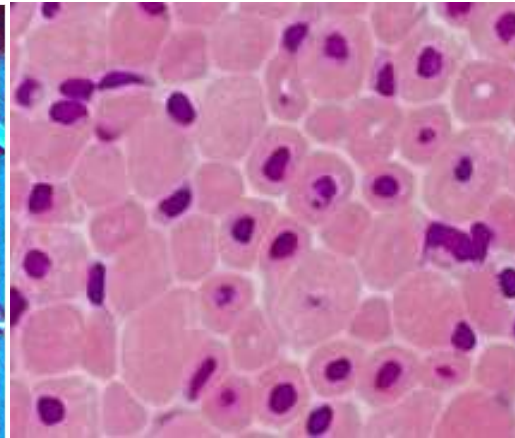
Muscle biopsy



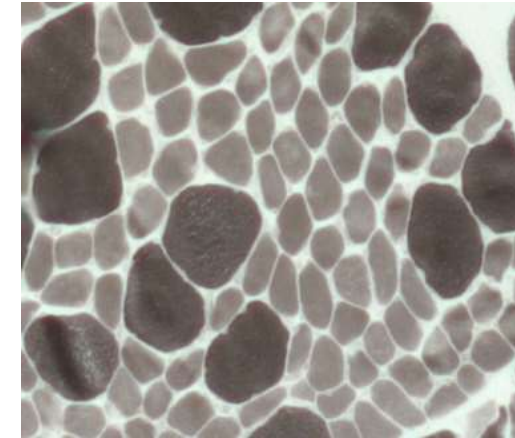
Cores



Rods



Centralized Nuclei



CFTD

Spectre clinique



Hypotonie,
Arthrogrypose



Retard moteur



Atrophie



Faiblesse modérée

Génétique des MC



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Neuromuscular Disorders 31 (2021) 1313–1357



www.elsevier.com/locate/nmd

The 2022 version of the gene table of neuromuscular disorders
(nuclear genome)

Enzo Cohen^a, Gisèle Bonne^{a,*}, François Rivier^b, Dalil Hamroun^c

^aSorbonne Université, INSERM, Centre de Recherche en Myologie, Institut de Myologie, Paris, France

^bNeuropédiatrie & CR Maladies Neuromusculaires, CHU de Montpellier, U1046 INSERM, UMR9214 CNRS, Université de Montpellier, France

^cCHRU de Montpellier, Direction de la Recherche et de l'Innovation, Hôpital La Colombière, Montpellier, France

Received 12 November 2021

Group 3: Congenital myopathies
More than 40 genes, many allelic forms

Wide clinical spectra, histopathologic overlaps are evident confirming a complex relationship between each congenital myopathy, histotype and their genetic cause

Le Séquençage de nouvelle génération

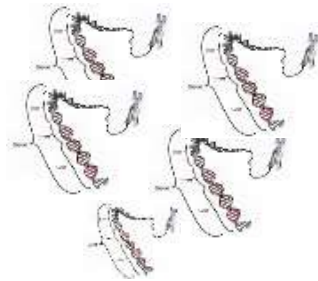
Simultaneous sequencing of large amount of sequences

Gene



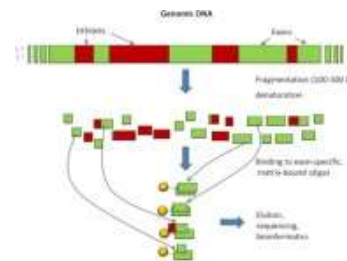
- 1Kb to 100Kb
- 1 to 100 exons
(max 360 exons)

Targeted Panels



- 100Kb to 700Kb
- 100 à X000exons

Exome



- 50 megabases (Mb)
- 180 000 exons (1% of génome)
- 27000 à 30000 genes

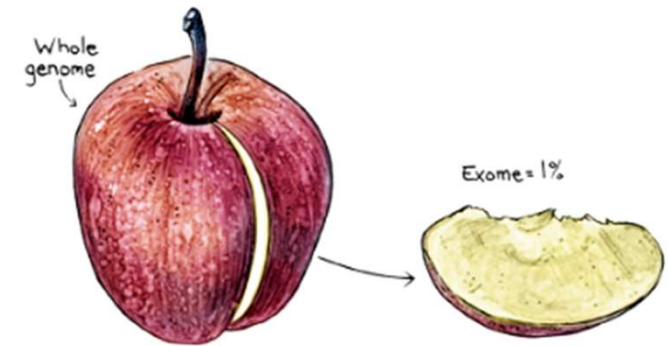
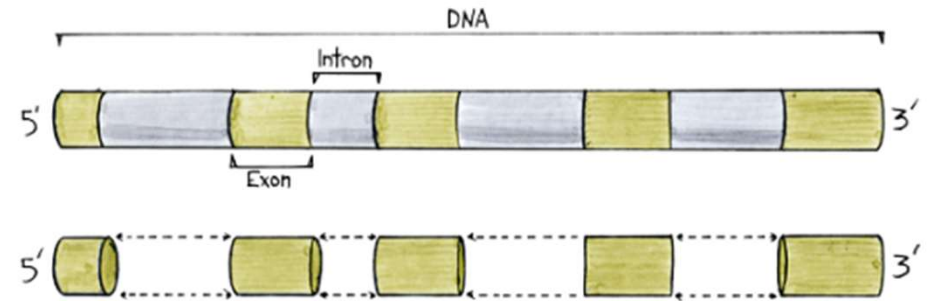
Genome



- 3500 Mb
- 3,5 milliards of base pairs

- Select sequences of interest
- Amplification (EmPCR, Bridge PCR..)
- Sequencing
- Analysis and interpretation

Le Séquençage de nouvelle génération



Copyright © 2012 University of Washington

- Targeted exome sequencing using a custom panel of genes
- Exome sequencing: complete analysis of coding DNA
- Genome sequencing : coding and non coding regions

Les MC liée au gène RYR1

Congenital myopathies

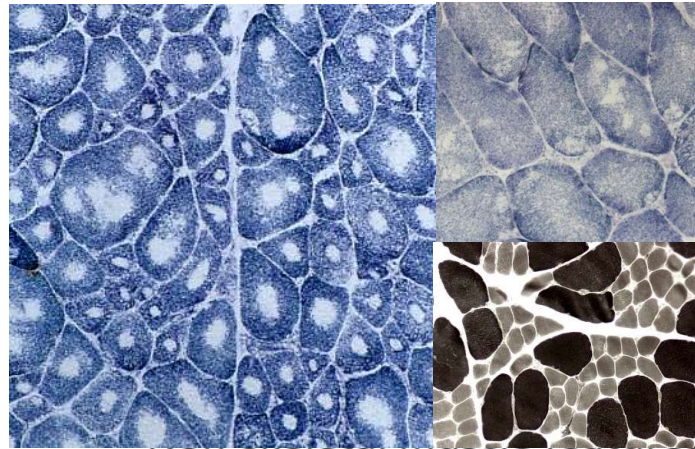
Central Core Disease

Multi-minicore Disease

Centronuclear myopathy

CFTD

“CMD –like”



Malignant hyperthermia

MH-related myopathies:

- Exertional rhabdomyolysis/myalgia
- King-Denborough Syndrome
- Late-onset axial myopathy
- Periodic paralysis

Non-skeletal muscle features



Elevated CK in some patients

RESEARCH ARTICLE | PHYSIOLOGY



An *RYR1* mutation associated with malignant hyperthermia is also associated with bleeding abnormalities

RUBÉN J. LOPEZ, SUSAN BYRNE, MIRKO VUKCEVIC, MARIJANA SEKULIC-JABLANOVIC, LIFEN XU, MARIJKE BRINK, JAY ALAMELU, ... Show All ..., AND HEINZ JUNGBLUTH

SCIENCE SIGNALING • 5 Jul 2016 • Vol 9, Issue 435 • p. ra68 • DOI: 10.1126/scisignal.aad9813

Génétique

Génome Humain
= bibliothèque



Chromosomes (46)
= rayonnage



Gène (30 000)
= livre (4 lettres atgc)

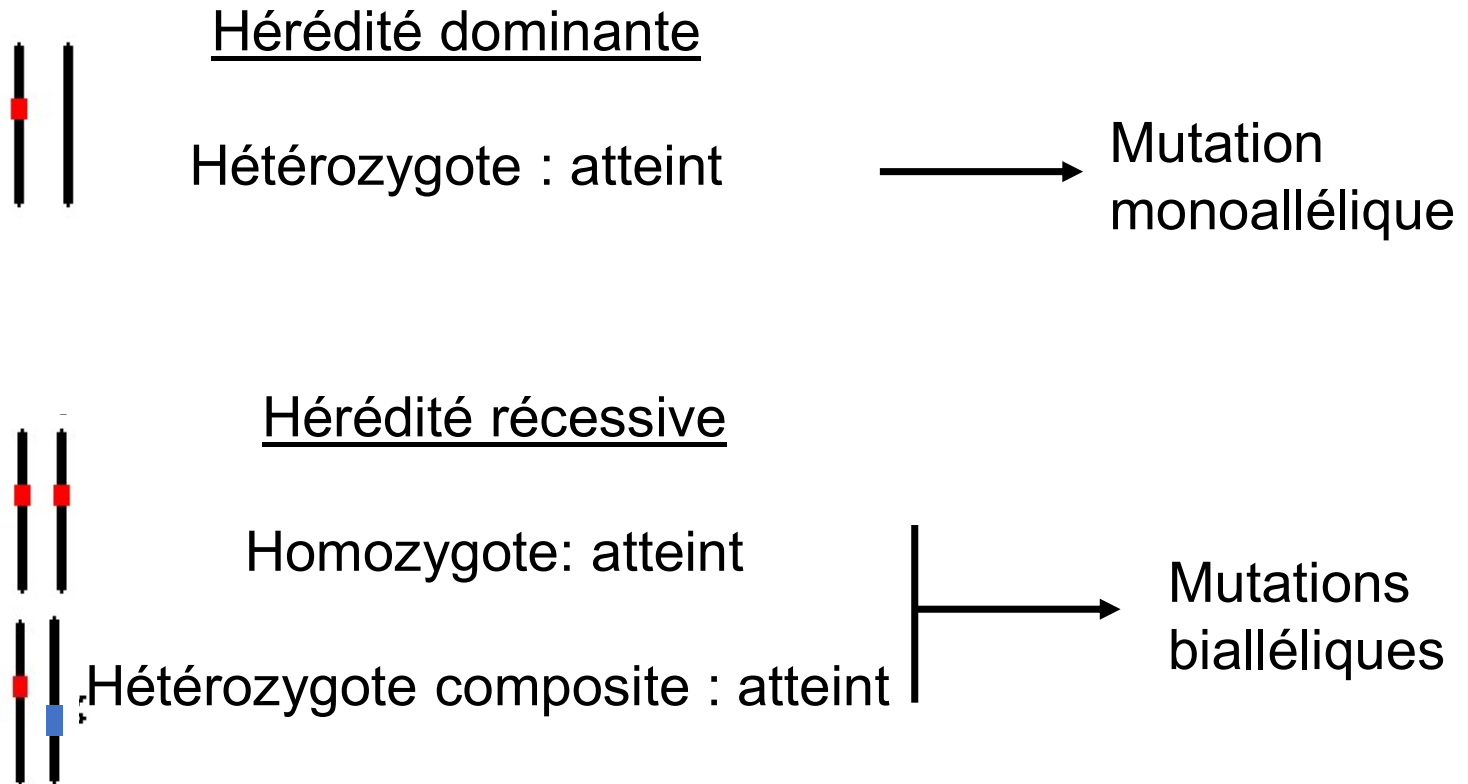


Anomalies géniques
= mutation

Génétique

- Hérédité ≠ Génétique
 - Hérédité: Transmission, par les parents à leurs descendants, de caractères ou de qualités exprimées ou non
 - Génétique: Qui a rapport aux gènes
- Phénotype: Manifestation apparente du patrimoine héréditaire
- Génotype : Ensemble des gènes formant le patrimoine héréditaire de l'individu

Génétique



La consultation de conseil génétique : pourquoi ?

- Confirmation diagnostique
- Conseil génétique fiable
- Diagnostic prénatal
- Diagnostic présymptomatique

La consultation génétique : modalités

- Motif de consultation
- Données administratives
- Arbre généalogique
- S'assurer de la certitude du diagnostic
- Explication sur la maladie:
 - Signes cliniques, évolution, traitement
- Explication du mode de transmission:
 - en général puis pour le patient et sa descendance
- Examens proposés pour modifier ce risque

Motif de consultation

- Individu atteint :
 - information sur la maladie,
 - risque pour ses enfants,
 - diagnostic prénatal
- Apparenté :
 - information sur la maladie,
 - risque pour soi, ses enfants,
 - diagnostic présymptomatique,
 - diagnostic prénatal

Conclusions

- Les myopathies sont des maladies musculaires de l'enfant et de l'adulte.
- Peuvent être génétiques ou acquises.
- La faiblesse musculaire avec signes positifs ou négatifs doit faire penser à une myopathie.
- L'atteinte cardiaque et ou respiratoire sont souvent associés aux myopathies.
- Le dosage des CKP permet de mettre en évidence des signes de nécroses musculaires.
- Le dot-myosite permet de caractériser les myopathies inflammatoires.
- L'EMG est souvent utile (myotonie).
- Les myopathies congénitales sont des maladies génétiques avec expression clinique variable.

edoardo.malfatti@aphp.fr

MERCI !

