



Petit lexique de myologie à travers des cas cliniques

Philippe Petiot
LYON



Une myopathie bien banale

Cas N°1

- + Mr Jean.R ,réunionnais, 28 ans, consulte pour une fatigabilité des membres inférieurs
- + Pas d'ATCD familial, ni consanguinité
- + Pas d'ATCD notable. Marche à 11 mois, sportif.
- + Depuis quatre ans, installation progressive, indolore, d'une faiblesse des MI, difficulté ensuite à monter les escaliers puis à courir.
- + Gène plus récente pour se relever d'une position accroupie

Examen clinique

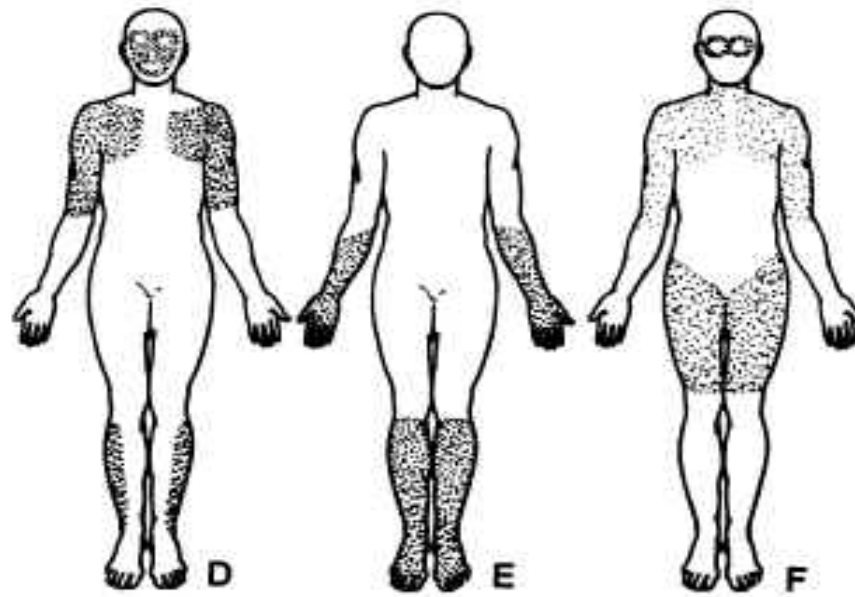
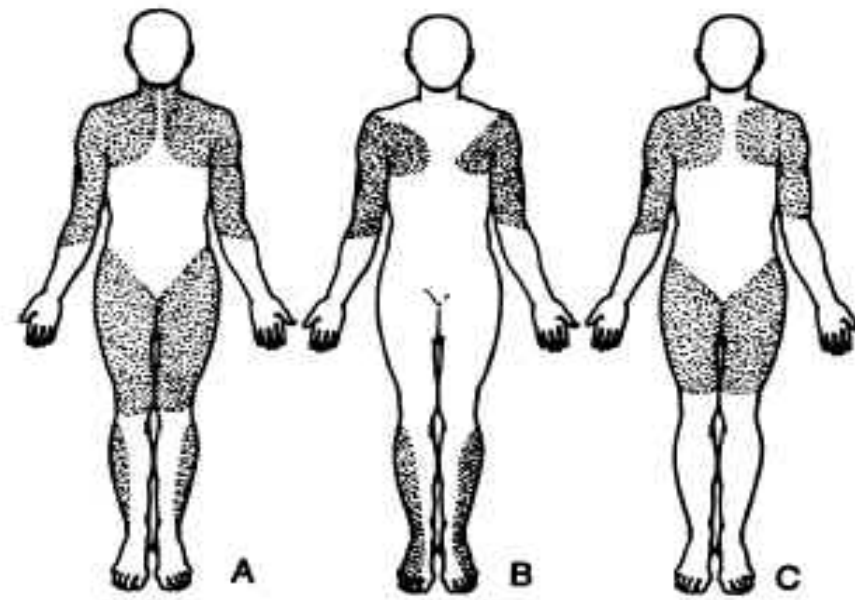
- + Signe du tabouret
- + Déficit moteur proximal et symétrique des MI
 - + Quadriceps à 4+
 - + Psoas à 4
 - + RAS aux Msup
- + Pas de trouble sensitif
- + Pas d'atrophie mais aspect un peu en boule des quadriceps
- + Hypertrophie des deux mollets
- + Pas de cardiopathie

Question 1

- + Si les ROT étaient diffusément abolis, quelle (s) hypothèses discuter:
 - + Amyotrophie spinale
 - + Association neuropathie/myopathie
 - + PRNc motrice pure
 - + Lambert/Eaton

- + En fait, ROT tous perçus...

- + Diagnostic syndromique ?



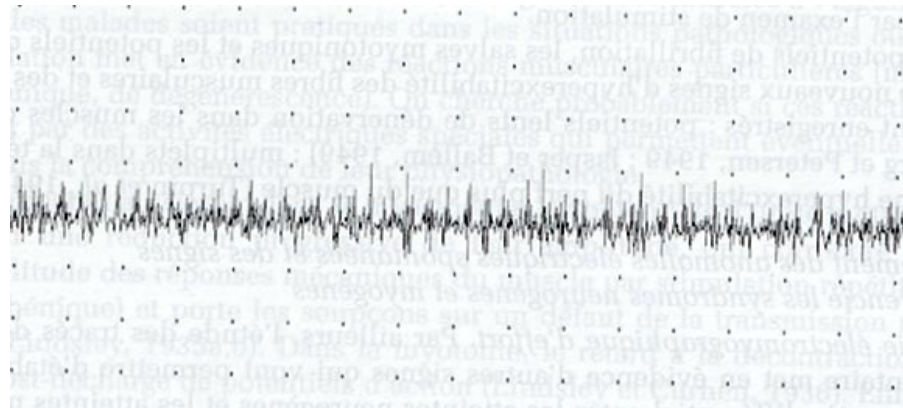
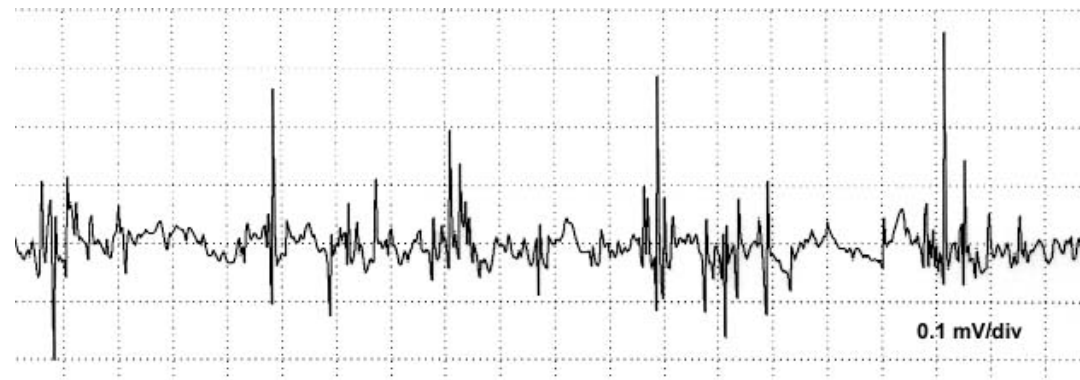
Question 2

- + Quels examens demandez vous ?
 - + NFP, VS, CRP
 - + Cortisolémie
 - + Kaliémie
 - + TSH
 - + CK
 - + Aldolases
 - + TGO et TGP
 - + HIV

- + En fait tout est normal sauf CK à 1750 UI/L

Question 3

- + Vous demandez un EMG
- + Quelle (s) en attendez vous?
 - + Signes myogènes
 - + Recherche d'activités spontanées: myotonie (PROMM)
 - + Recherche de neuropathie infraclinique
 - + Rechercher un bloc jNM
- + En fait, EMG myogène, qq FD et pas de myotonie

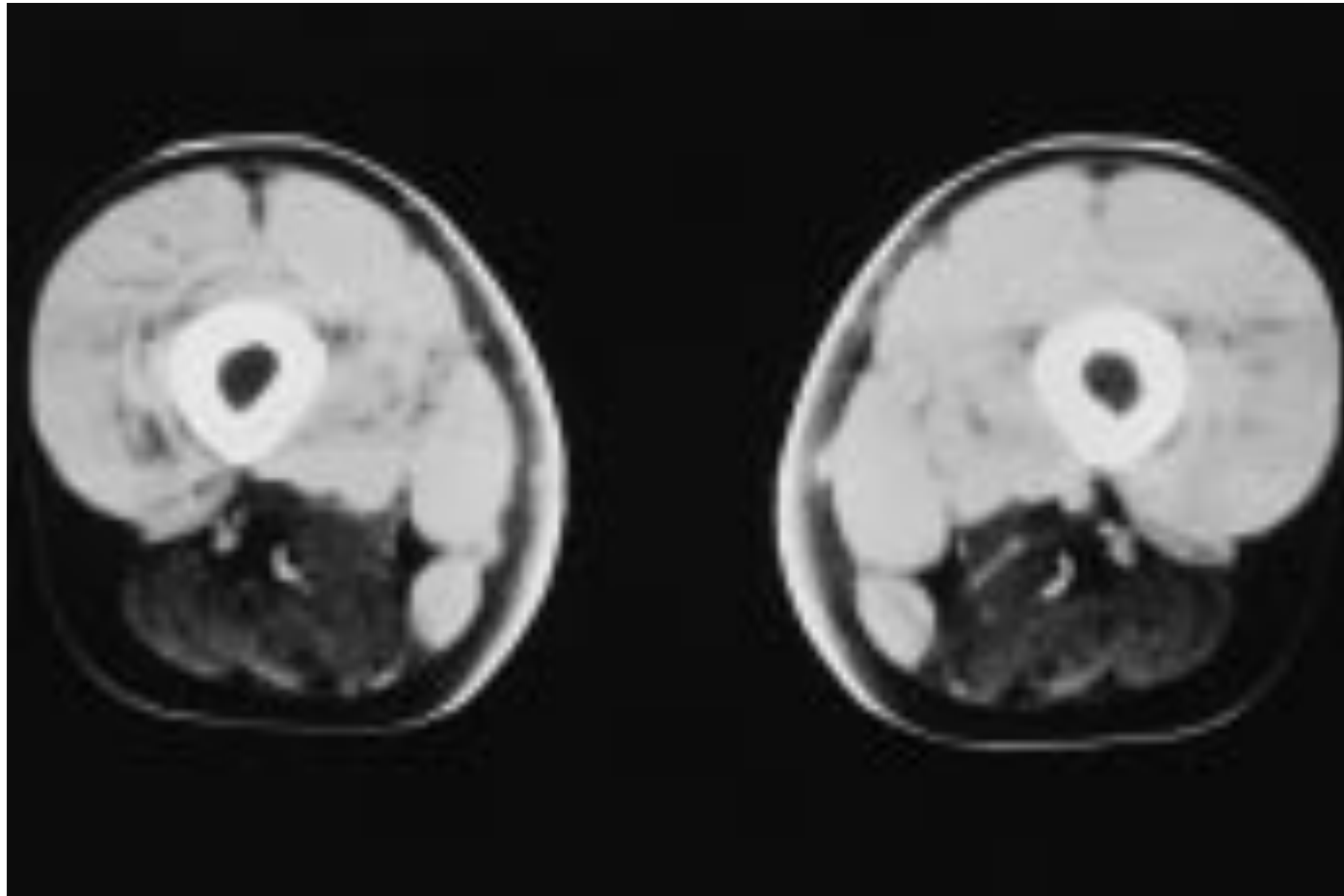


Question 3

- + Vous demandez un EMG
- + Qu'en attendez vous ?
 - + Signes myogènes
 - + Recherche d'activités spontanées: myotonie (PROMM)
 - + Recherche de neuropathie infraclinique
- + En fait, EMG myogène, qq FD et pas de myotonie

Question 4

- + Vous demandez une biopsie musculaire
- + Quelles études génétiques faut il demander avant:
 - + Laminopathie
 - + FSH
 - + Becker
 - + PROMM
 - + Aucune
- + Quelle autre exploration demandez vous ?



Autres explorations

- + Bilan cardiologique: important si présent d'emblée
- + Bilan respiratoire: important si présent d'emblée
- + Autres:
 - + Ophtalmo/ORL
 - + IRM cérébrale
 - + Tests d'effort

Biopsie musculaire

- + Une BM est réalisée dans le quadriceps
- + Il existe de nombreuses fibres en nécrose, accompagnées de fibrose, signes de régénération et centralisation nucléaire
- + Nombreuses fibres atrophiques
- + Il existe qq foyers inflammatoires mais HLA négatif
- + Diagnostic
 - + Myosite
 - + Glycogénose
 - + Dystrophie musculaire
 - + Myopathie congénitale

Premier temps du diagnostic

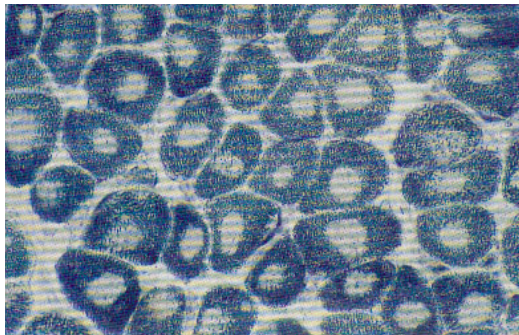
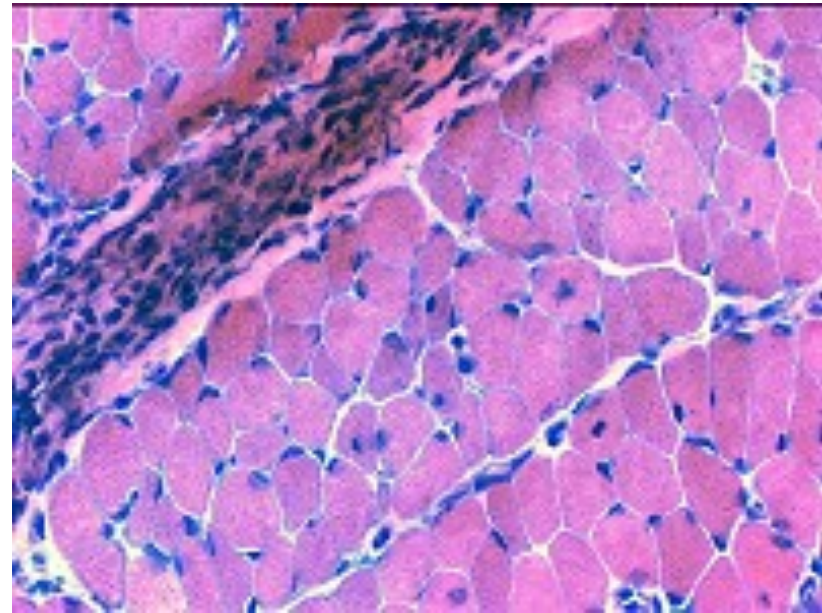
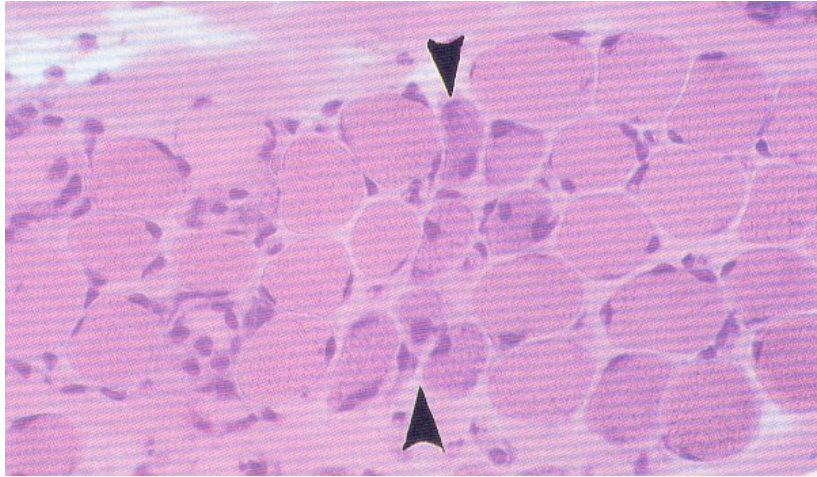
Classification

Héréditaires

- dystrophie musculaire progressive
- myopathies congénitales
- dystrophie musculaire congénitale
- myopathies métaboliques
- Myotonie

Acquises

- Inflammatoires
- Toxiques
- Endocriniennes



Myopathies congénitales

- + Plusieurs présentations
 - + Néonatales: enfant mou
 - + Infantiles: formes sévères
 - + Adultes: souvent formes peu évolutives

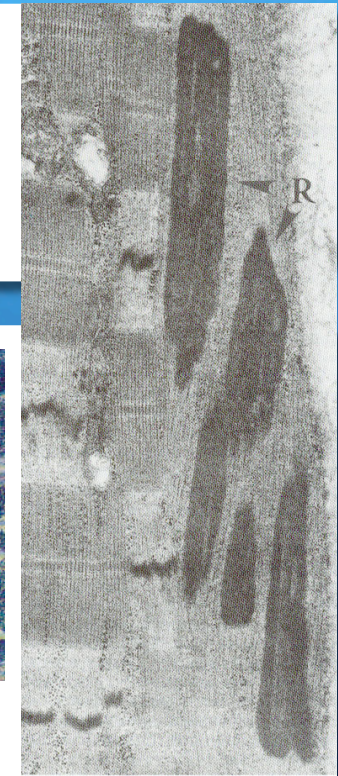
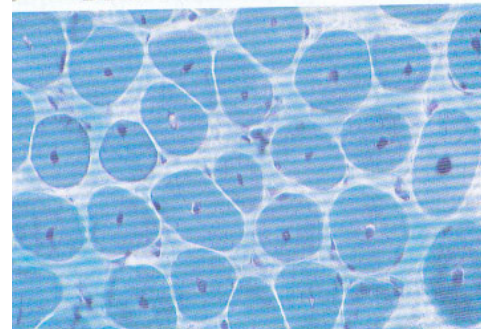
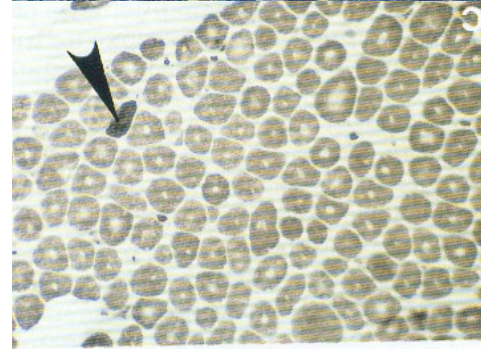
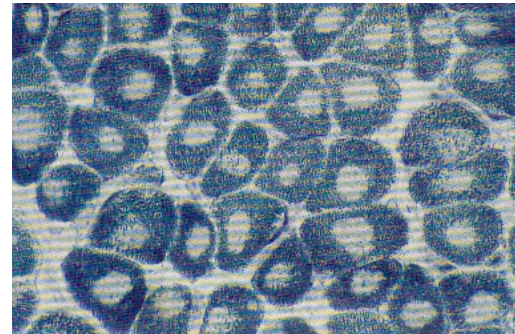
+ Orientations sur les données

histologiques

Cores centraux

centronucléaires

batonnets



Etiologies

- + Centronucléaire
 - + Atteinte oculomotrice
 - + AD: dynamine 2
 - + AR: BIN 1
 - + X: myotubularine

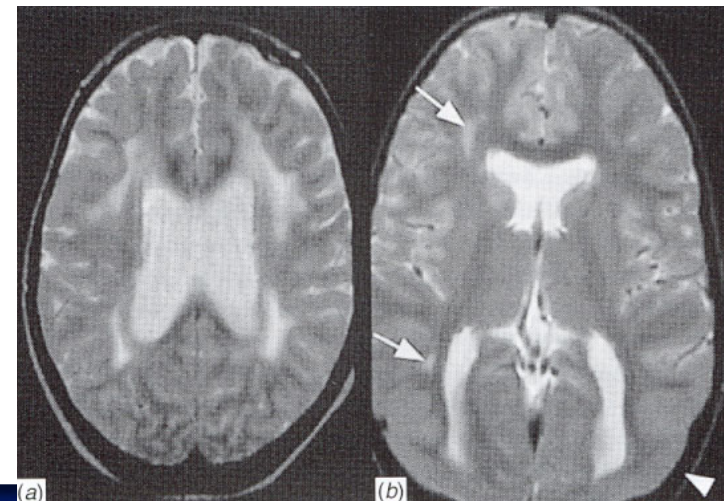
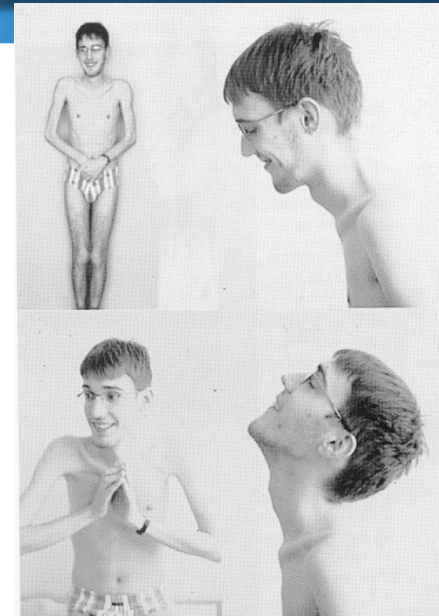
- + central core: Ryr1
 - + Hyperthermie maaigne

- + Multicore
 - + Ryr1
 - + SEPN1: rétractions, rigidspine

- + Némaline: 6 gènes

Dystrophies musculaires congénitales

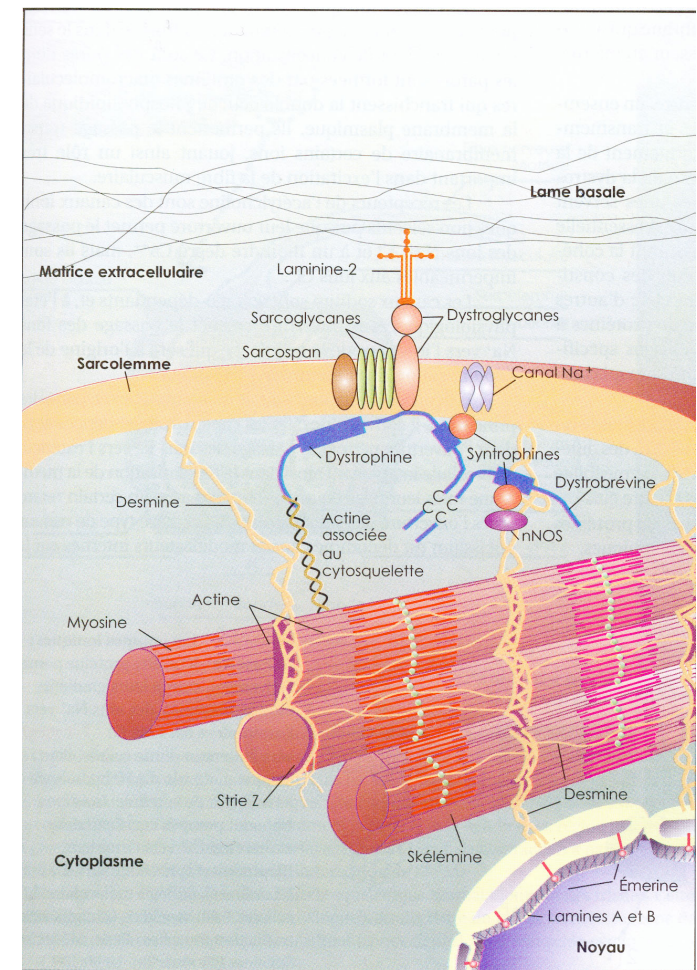
- + Maladies rares
- + Concernent surtout l'enfant
- + Deux formes
 - + myopathie isolée
 - + mérosine-
 - + mérosine+
 - + avec atteinte du SNC
 - + Fukuyama
 - + Santovuori
 - + Walker-Warburg

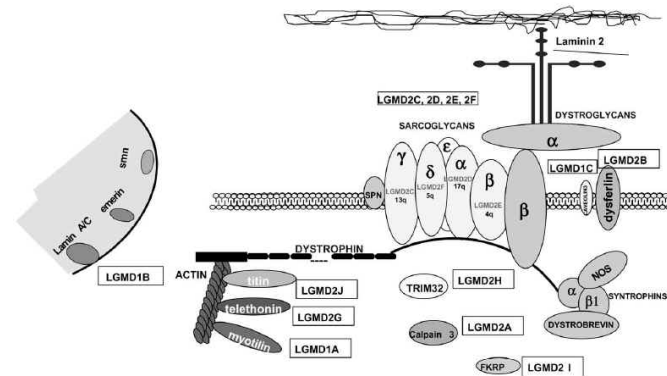


Deuxième temps du diagnostic

Comment avancer ?

- + Dystrophie musculaire des ceintures ou LGMD
- + Physiopathologie
 - + Déficit des protéines membranaires+++
 - + Déficit des protéines du sarcoplasme:
 - + desminopathie (myopathie distale avec cardiopathie)
 - + Déficit du sarcomère:
 - + cardiopathies hypertrophiques surtout
 - + Déficit des protéines nucléaires
 - + émerine: Emery-Dreifuss lié à l'X
 - + lamine AC: myopathie des ceintures dominante avec cardiopathie, ED dominant
 - + Déficit fonctionnel de la glycosilation de l'alphadystroglycane





Autosomal Dominant Limb-Girdle dystrophies (LGMD1)

LGMD1A (Myotilinopathy)
 LGMD1B (Laminopathy)
 LGMD1C (Caveolinopathy)
 LGMD1D (linked to DESMIN gene)
 LGMD1E (linked to DNAJB6 gene)
 LGMD1F^a (7q32)
 LGMD1G^a (4p21)
 LGMD1H^a (3p22)

Autosomal Recessive Limb-Girdle dystrophies (LGMD2)

LGMD2A (Calpainopathy)
 LGMD2B (Dysferlinopathy)
 LGMD2C (Gamma-sarcoglycanopathy)
 LGMD2D (Alpha-sarcoglycanopathy)
 LGMD2E (Beta-sarcoglycanopathy)
 LGMD2F (Delta-sarcoglycanopathy)
 LGMD2G (Telethoninopathy)
 LGMD2H (linked to TRIM 32 gene)
 LGMD2I (Alpha-dystroglycanopathy linked to FKRP^b gene)
 LGMD2J (Titinopathy)
 LGMD2K (Alpha-dystroglycanopathy, linked to POMT1^b gene)
 LGMD2L (Anoctaminopathy linked to Anoctamin 5 gene, ANO5)
 LGMD2M (Alpha-dystroglycanopathy, linked to FKTN^b gene)
 LGMD2N (Alpha-dystroglycanopathy, linked to POMT2^b gene)
 LGMD2O (Alpha-dystroglycanopathy, linked to POMGNT1^b gene)
 LGMD2 due to primary $\alpha 2$ laminin deficiency, linked to LAMA2 gene
 LGMD2 due to primary alpha-dystroglycan deficiency linked to DAG1 gene

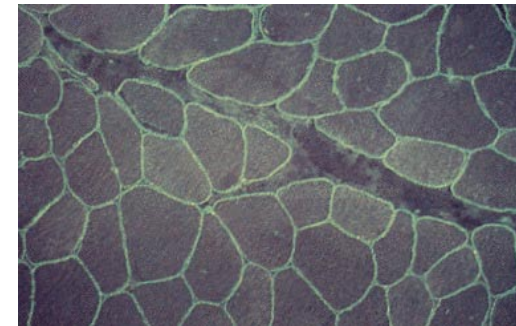
FKRP: Fukutin related protein; POMT1: Protein-O-manosyl-transferase 1; POMT2: Protein-O-manosyl-transferase 2; FKTN: Fukutin; POMGNT1: Protein-O-linked mannanose beta1, 2 N-acetylglucosaminyltransferase 1.

^a Unknown gene.

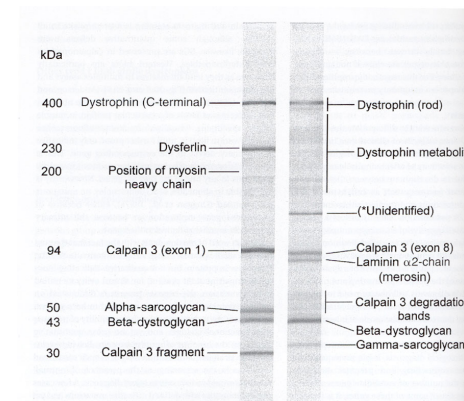
^b Alpha-dystroglycan glycosylation enzymes

Resultat

- + Immunomarquages normaux
 - + Dystrophine (hypertrophie des mollets)
 - + Dysferline (réaction inflammatoire)
 - + Sarcoglycanes
 - + Alphadystroglycanes



- + Western blot
- + Déficit en calpaïne



Troisième temps du diagnostic

Génétique

- + Confirmation par la biologie moléculaire: intérêt
 - + Conseil génétique
 - + Pronostic et suivi
 - + DAN
 - + Protocoles thérapeutiques ?
- + Pas toujours disponible
 - + Réalisée par des labos de recherche étrangers
 - + Gènes inconnus...ou trop nombreux...



J'ai mal aux muscles...

Cas clinique

- + Patient de 24 ans, sans ATCD
- + Depuis 4 ans, sémiologie de crampes et myalgies survenant à l'effort gênant sa pratique d'amateur en athlétisme (spécialité 100 et 400m).
- + Après une course de compétition, tableau de myalgies diffuses et de gêne importante à la marche
- + Adressé aux urgences
 - + Impotence fonctionnelle des MI
 - + Sinon examen neuro normal
 - + Hématurie ++
 - + Ck à 27000

Cas clinique

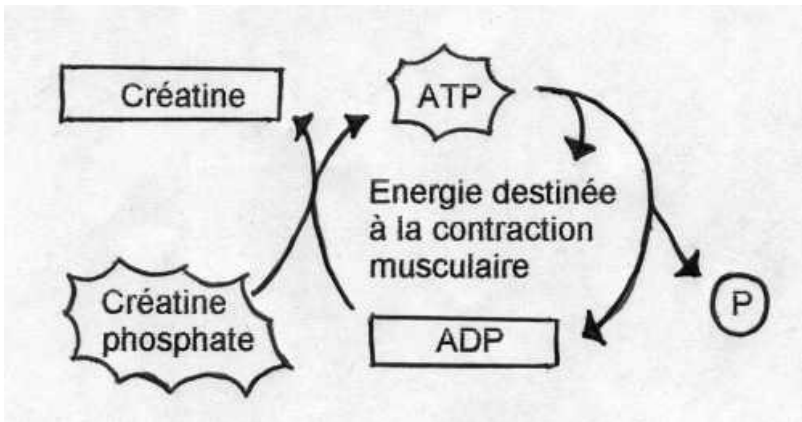
- + Vu en consultation 1 mois plus tard
- + Décrit ses symptômes comme des douleurs à type de contractures des cuisses survenant après une à deux minutes de course
- + Impression de muscles gonflés et tendus
- + Rapporte souvent une amélioration des douleurs si échauffement ou arrêt bref
- + Il a noté souvent des urines un peu foncées après effort
- + Sinon, examen clinique normal

Question 1

- + Quels examens demandez vous ?
 - + CK au repos
 - + TSH
 - + EMG
 - + Imagerie musculaire
 - + Bilan cardiaque
 - + Epreuve d'effort
 - + Test d'effort sur bicyclette ergométrique
 - + Spectro IrM musculaire P₃₁

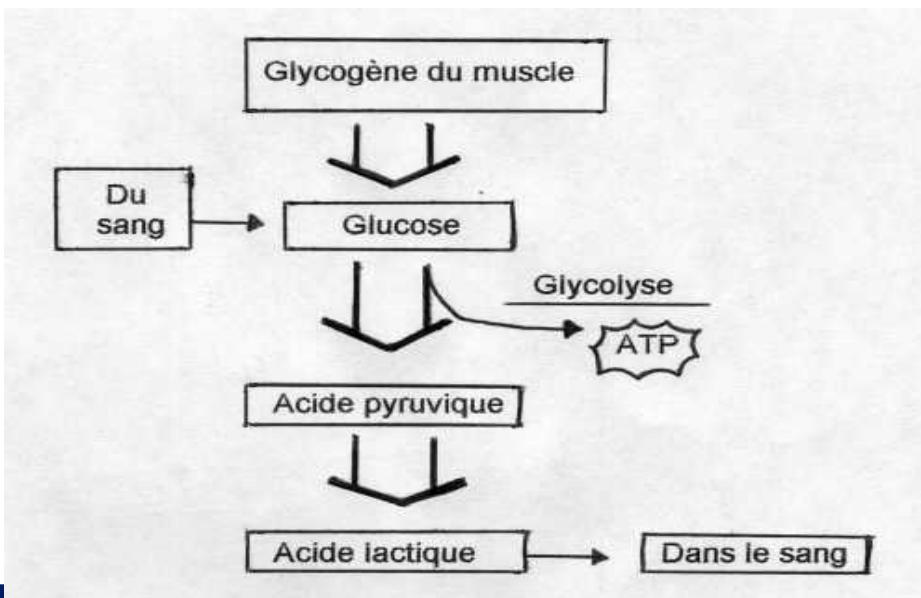
Question 2

Quelle est l'arbre diagnostique à suivre ?

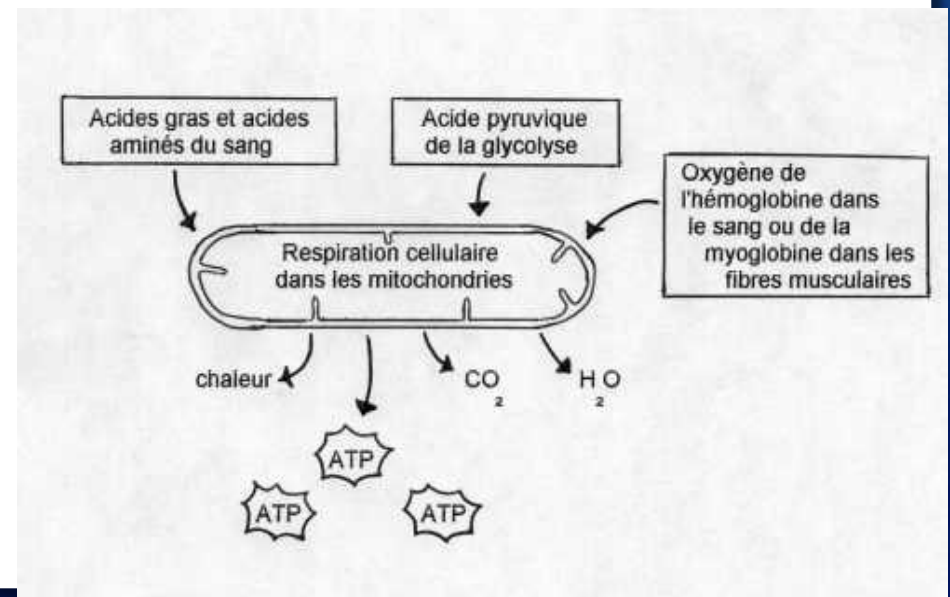


Filière anaérobie alactique
(effort de 15 à 20 sec)

Filière anaérobie lactique
(20 sec à 2 min)



Filière aérobie
(plus d'une minute)



Etiologies

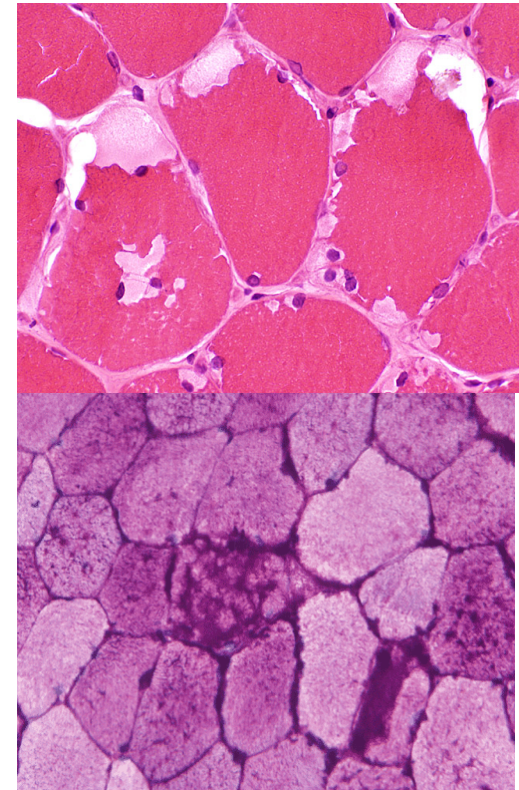
- + Fonctionnelle
- + Myopathies métaboliques
 - + Glycogénose: McArdle
 - + Mitochondriopathie
 - + Troubles de la bêtaoxydation
- + Dystrophie pseudométabolique

Origine fonctionnelle

- + Sémiologie polymorphe
- + Examen neuro normal
- + CK et EMG normal
- + Pas de rhabdomyolyse majeure
- + Imagerie normale
- + Grands cadres:
 - + Fibromyalgie et apparentés
 - + Trouble de l'adaptation à l'exercice

Glycogénoses

- + Clinique:
 - + Jeune patient
 - + IE pour effort avec second souffle
 - + Rhabdomyolyses fréquentes
 - + examen souvent normal
- + Examens de première ligne
 - + CK élevées au repos
 - + EMG normal
- + Biopsie musculaire: surcharge en glycogène (PAS), déficit en myophosphorylase

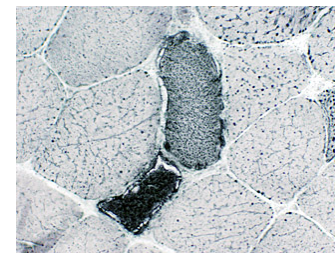
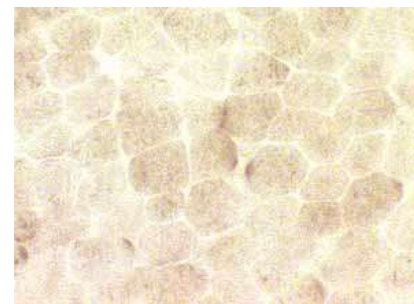
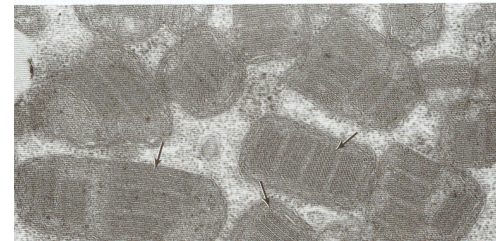
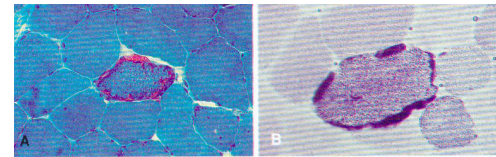


Mitochondriopathies

- + Clinique:
 - + Transmission maternelle ou récessive/autosomique
 - + Age variable
 - + ATCD+++ : rétinopathie pigmentaire, épilepsie, diabète, neuropathie, cardiopathie, surdité, ptosis
 - + IE très variable d'un patient à l'autre
 - + Rhabdomyolyses plus rares
 - + examen normal
- + Examens de première ligne
 - + CK normales ou peu élevées
 - + EMG normal

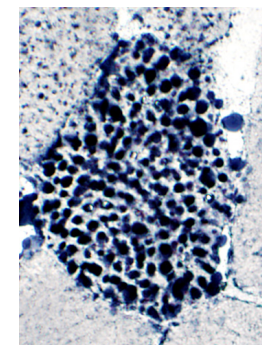
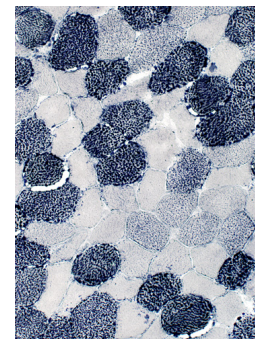
Mitochondriopathies

- + examens de deuxième ligne:
 - + -S-IRM: compatible avec un trouble du métabolisme oxydatif
 - + test d'effort sur bicyclette: normal
- + Biopsie musculaire:
 - + surcharge lipidique
 - + fibres COX négatives
- + diagnostic biochimique: étude de la chaîne respiratoire
- + Mutation ADN mitochondrial ou délétions multiples (POLG)



Troubles béta-oxydation

- + Clinique:
 - + Jeune patient
 - + IE pour effort long surtout si jeûne sans second souffle
 - + rhabdomyolyse sévère souvent compliquée
 - + examen normal
- + Examens de première ligne
 - + CK normales
 - + EMG normal
 - + examens de deuxième ligne: S-IRM et test d'effort normaux
- + Trois possibilités:
 - + Acylcarnitine
 - + CPTII
 - + Sinon biopsie obligatoire:
 - + surcharge lipidique



Dystrophies pseudométaboliques

- + Clinique:
 - + Patient d'âge variable, parfois notion familiale
 - + IE sans caractéristique particulière
 - + Episode de rhabdomyolyses parfois sévères
 - + examen: attention hypertrophie des mollets

- + Examens de première ligne
 - + CK toujours élevées
 - + EMG normal ou myogène
 - + Imagerie: fréquents signes de dégenescence
 - + -S-IRM: normal , test d'effort sur bicyclette: normal

- + Biopsie obligatoire:
 - + Histologie: normale
 - + Immunomarquage+++

Question 3

- + Quand réaliser une biopsie musculaire?
 - + Arguments cliniques:
 - + début dans l'adolescence
 - + intolérance à l'effort durable et invalidante ? Second souffle +++
 - + Signes déficitaires, hypertrophie des mollets, ptosis
 - + signes associés: rétinopathie, cardiopathie, surdité...
 - + Examens de première ligne:
 - + CK élevées ou rhabdomyolyses sévères e/ou répétées
 - + EMG myogène, crampes silencieuses
 - + Imagerie musculaire anormale
 - + Examens de deuxième ligne:
 - + Test d'effort pathologique
 - + SpectroIRM anormale

Diagnostic

- + Patient jeune
- + Rhabdomyolyse
- + Second souffle
- + Examen normal, EMG et imagerie normale
- + CK élevées au repos
- + Tests d'effort non fait
- + hypothèse: plutôt glycogénose de McArdle

Confirmation

- + Soit par la biopsie
 - + Surcharge PAS+
 - + Déficit en myophosphorylase

- + Soit par la biologie moléculaire: La mutation R50X est la plus fréquente (60 % des allèles mutés)



Un patient de médecine
interne...

Observation

- Patient de 43 ans, aux antécédents personnels de diabète de type II et d'hypertension artérielle. Sous Tahor depuis 10 ans
- Adressé pour un électro-neuro-myogramme (ENMG) par les internistes pour suspicion de myopathie inflammatoire
- Se plaint depuis 2 ans de myalgies des cuisses, permanentes, non rythmées par l'effort et d'une fatigabilité à la marche et pour monter les escaliers.
- Les symptômes persistent malgré l'arrêt du Tahor
- Faiblesse musculaire au relèvement d'une position accroupie.
- Pas de signes généraux.

Examen clinique

- + Il existe un déficit musculaire symétrique et proximal de la ceinture pelvienne, de niveau 4/5.
- + Signe du tabouret
- + Pas d'atrophie, pas de troubles sensitifs
- + Quelques myalgies à la pression des quadriceps
- + Pas d'aréflexie
- + Pas de signes cutanés

Examens complémentaires

- Pas de syndrome inflammatoire biologique
- Bilan thyroïdien : normal
- CK à 800
- ECG: bloc auriculo-ventriculaire du premier degré
- IRM lombaire normale

Question 1

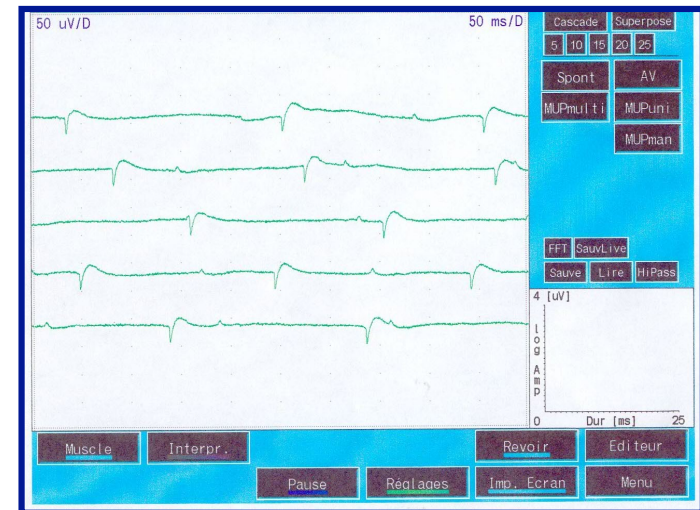
- + Chez ce patient, quel(s) autre(s) examen(s) paraclinique(s) non-électrophysiologique(s) aurai(en)t pu guider le clinicien dans l'hypothèse d'une histoire musculaire inflammatoire ?
 - + Scanner pulmonaire
 - + Scanner musculaire
 - + Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) musculaire
 - + Radiographies des parties molles
 - + Echographie cardiaque

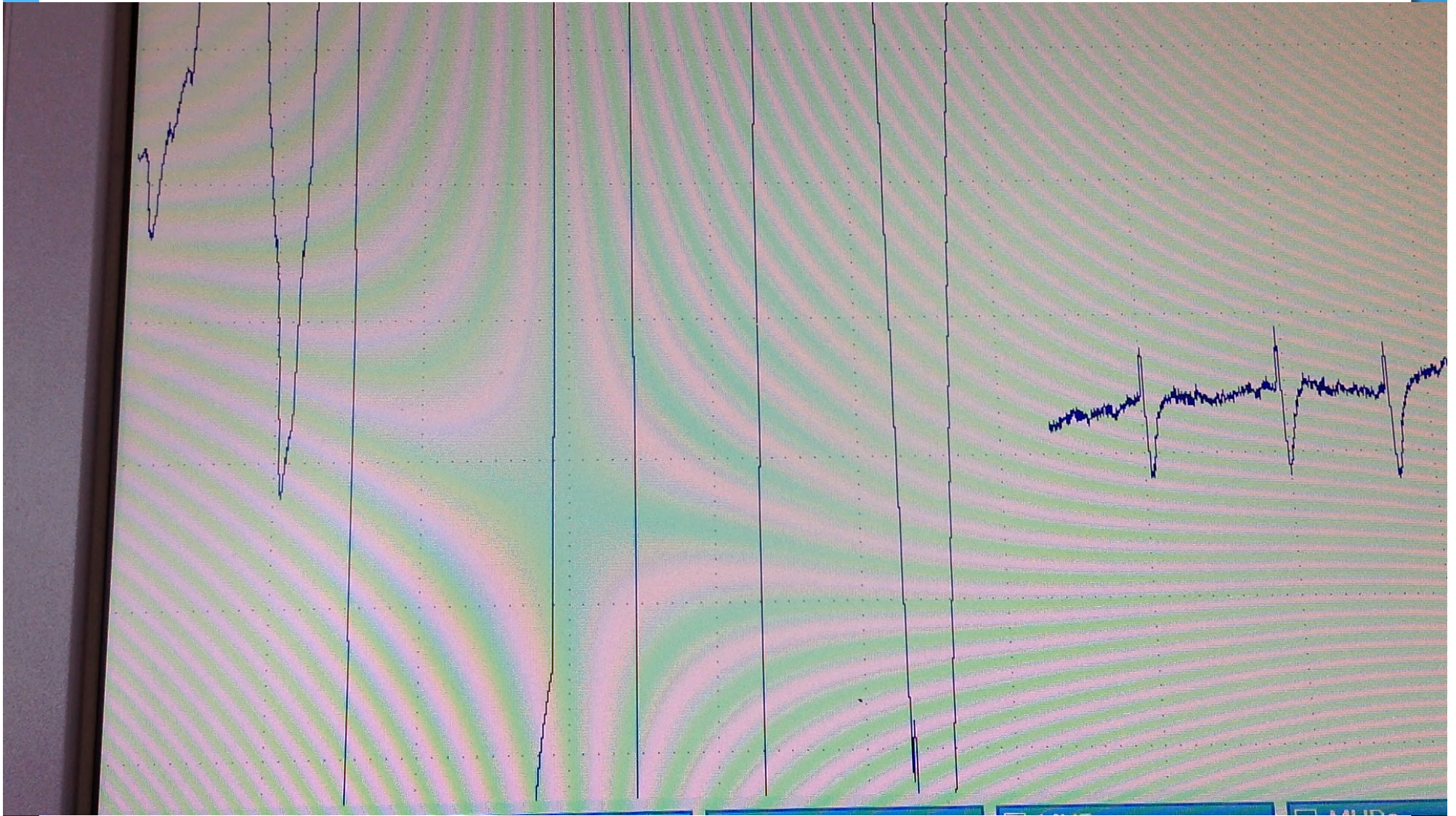
Question 2

- + Si l'ENMG était normal (tracés de contraction), auriez-vous écarté une maladie musculaire ?
 - + Non si l'exploration est réalisée en territoire non déficitaire.
 - + Non l'ENMG peut être normal en l'absence d'atrophie.
 - + Oui car l'ENMG est toujours myogène en cas de myopathie inflammatoire.
 - + Oui car l'ENMG est toujours myogène en cas de myopathie métabolique.

EMG

- Etude des conductions motrice et sensitive : pas de neuropathie
- ENMG de détection
 - Discrets signes myogènes dans les muscles proximaux des membres inférieurs
 - Nombreuses activités spontanées interprétées comme averses type pseudomyotonie, et de fibrillations dans les quadriceps





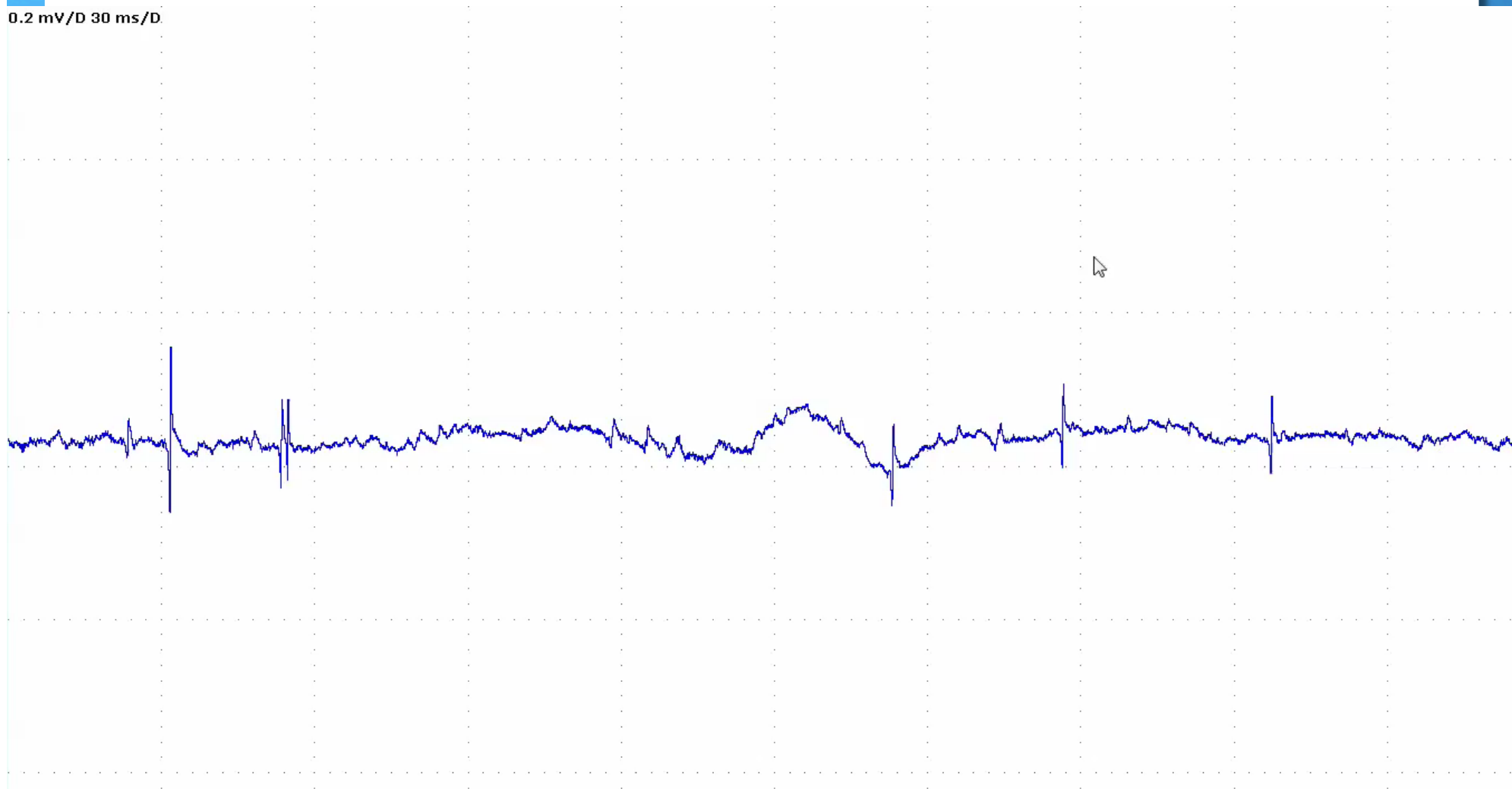
Suite...

- Dans le contexte clinique, les anomalies électriques sont considérées comme évocatrices d'une myosite en raison des abondantes activités spontanées.
- La biopsie musculaire est alors réalisée (quadriceps gauche): atrophie isolée des fibres de type 2, sans infiltrats inflammatoires, pas d'expression HLA par les fibres musculaires
- Malgré ce résultat, essai d'une cure d'immunoglobuline intraveineuse : sans effet.
- Puis essai de corticoïdes 1mg/kg: sans résultat sauf réduction des myalgies

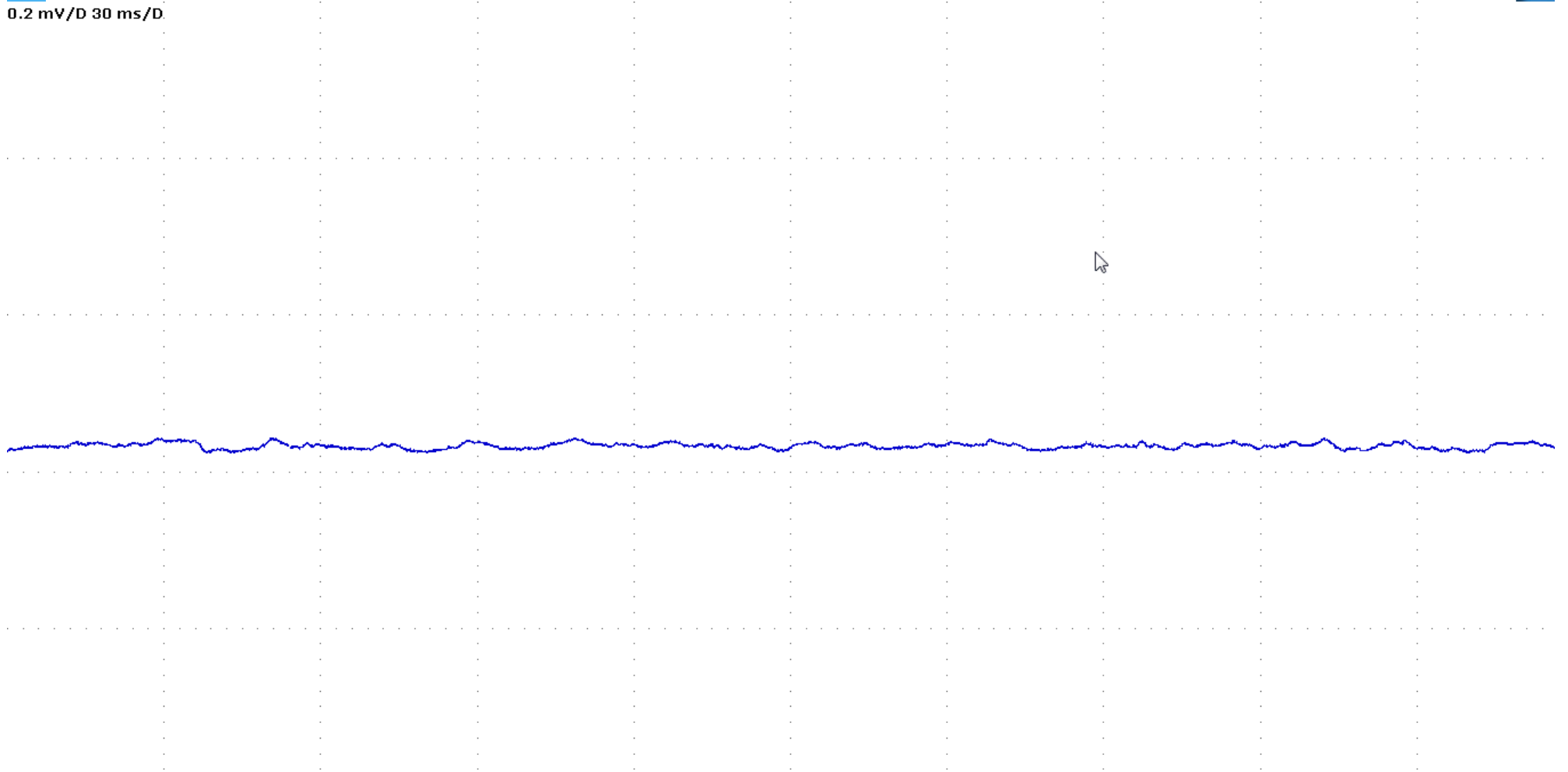
Question 4

- + Dans ce contexte clinique de ce patient que faites vous ?
 - + Une imagerie par échographie musculaire
 - + Nouvelle biopsie musculaire
 - + Mise en route d'une corticothérapie prolongée à fortes doses
 - + Biologie moléculaire Steinert en raison du diabète
 - + Recherche ac antiSRP
 - + Un nouvel EMG pour mieux préciser les anomalies

0.2 mV/D 30 ms/D



0.2 mV/D 30 ms/D



Question 3

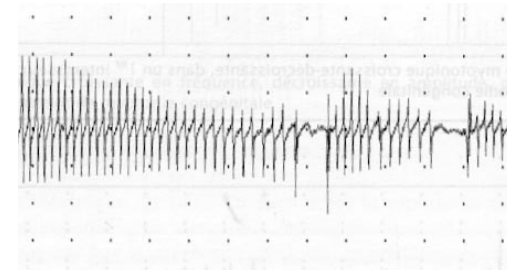
- + La présence de ces activités spontanées de décharges:
 - + imposent la réalisation d'une biopsie musculaire
 - + se rencontrent uniquement dans la myotonie de Steinert
 - + se traduisent cliniquement par des contractures musculaires spontanées.
 - + N'ont aucun intérêt car peuvent être secondaires à la nécrose musculaire.
 - + permettent par l'ENMG, d'orienter le diagnostic étiologique.

Question 5

- + Il existe une cataracte et on apprend que sa mère avait aussi les mêmes symptômes. Vers quelle hypothèse s'orienter ?
 - + PROMM:confirmée par bio mol

Diagnostic d'une myotonie

- + Myotonie: Importance de l'EMG
- + A ne pas confondre avec
 - + Crampes
 - + Fasciculations
 - + Neuromyotonie: Isaacs and Co
 - + Pseudomyotonie ou DRC
 - + Contractures
 - + Rippling syndrome: cavéoline 3



Etiologies

Trois grands cadres

- + Dystrophie myotonique
- + Myotonie congénitale
- + Paralysie dyskaliémique

Dystrophie myotonique

- + Diagnostic: EMG et biologie moléculaire
- + Evolution des concepts
 - + Historique: description du Steinert et ch 19
 - + Nouveau concept: PROMM (1994), PDM (1997) Steinert - (1998)
 - + Nouvelle classification
 - + DM1: Steinert (ch 19)
 - + DM2: DM2, PROMM, PDM (ch 3)
 - + DMn: certains PROMM, autres...
- + Importance du suivi (cardio) et conseil génétique

Autres myotonies

+ Myotonies congénitales:

- + AD: Thomsen

- + AR: Becker

- + canal chlore (ch 7)

+ Paralysie hyperkaliémique/Eulemburg: canal sodium (ch 17)



Une myopathie
« électrique »...

Clinique

- + Mme M...huguette, obèse, 37 ans, a consulté il y a 5 ans pour un ptosis fluctuant de l'œil droit sans diplopie. Le bilan fait à l'époque avait conclu à une myasthénie oculaire séronégative et la mise sous Mestinon avait amélioré la sémiologie.
- + Elle consulte à présent pour une fatigabilité des MI avec tabouret, escalier difficile et petite sensation d'instabilité.
- + À l'examen: ptosis droit, romberg + et funambule un peu difficile. Difficultés au relèvement sans atrophie. ROT+

Evolution

- + Une generalisation de sa myasthenie est evoquée.
- + Les SR restent negatives, FU toujours pathologique.
- + Aspect discrètement myogene dans les quadriceps.
- + Neuropathie axonale sensitive infraclinique (plus de PAS aux MI) mis sur le compte d'un diabète découvert il y'a deux ans.
- + Anti rach et musk negatives. CK normales
- + Une cure d'igiv est proposée. Sans succès

Question 1

- + Que proposez vous ?
 - + Corticoïdes
 - + Thymectomie (scanner normal)
 - + IRM musculaire
 - + Imurel
 - + Biopsie musculaire
 - + CT thoracique

Question 2

- + IRM musculaire normale
- + BM: normale dans le jambier antérieur (plus accessible)
- + Bilan de neuropathie négatif sauf diabète
- + Corticoïdes 3 mois sans succès
- + Comment interpréter
 - + Les signes myogènes ?
 - + Que vous inspire cette neuropathie?
- + Myopathie et neuropathie
 - + Steinert
 - + IBM
 - + Pathologie mitochondriale

Question 3

- + Que proposez vous ?
- + Biochimie mitochondriale: déficit partiel
- + PCR ADN mitochondriale: délétions multiples
- + Bio mol: POLG₁ +

Question 4

- + Comment expliquer les résultats de la FU et la sensibilité au Mestimon ?



Et pourquoi pas un steppage...

Histoire clinique

- + Patient de 52 ans, sans antécédent familial
- + Depuis 10 ans, installation progressive d'un steppage indolore bilatéral,
- + A l'examen :
 - + Déficit moteur pur, quasi complet des loges antérieures et antéro-externes des deux jambes,
 - + Déficit 3/5 des deux loges postérieures,
 - + L'atrophie concerne les deux loges des deux jambes, nettement prédominante pour les deux loges antérieures,
 - + Il existe une dysphonie
 - + L'examen général est par ailleurs normal.
- + Les examens biologiques sont normaux en dehors d'une élévation des CK à 500 UI.

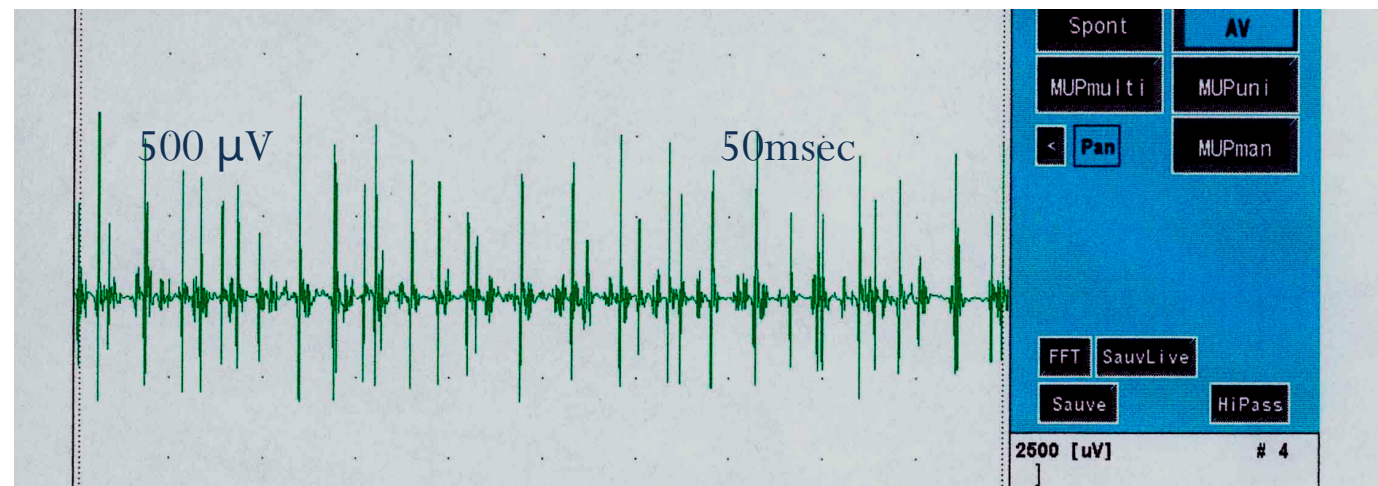
Question 1

- + Quel (s) élément (s) clinique (s) serai(en)t-il intéressant pour préciser le mécanisme physiopathologique de l'atteinte neuromusculaire ?

- + 1- abolition des réflexes achilléens
- + 2- Atrophie du pédieux
- + 3- Rétractions achilléennes
- + 4: cardiopathie
- + 5: pieds creux

Question 2

- + L'étude des conductions sensibles et motrices est normale. Les tracés à contraction maximale dans les jambiers antérieurs sont les suivants.



- + Les tracés sont interprétés comme neurogènes

Question 2

- + Il est donc conclu à une atteinte plutôt neurogène. Hypothèses alors possibles sur les données purement électrique ?

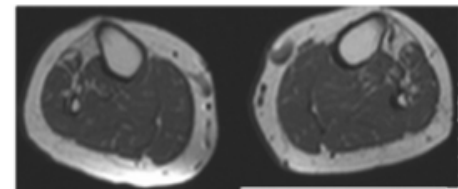
- + 1- CMT₂
- + 2- Amyotrophie spinale distale
- + 3- Neuropathie multifocale à blocs de conduction
- + 4- Polyradiculonévrite chronique
- + 5- sclérose latérale amyotrophique

Question 3

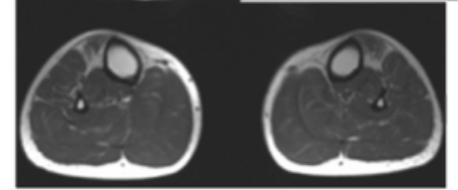
- + Biologie moléculaire HSPB1 et 8 négative (liée a certaines amyotrophies spinales distales ou dHMN).
- + Il est alors réalisé une biopsie musculaire car CK élevées. Il est conclut formellement à une atteinte myogène
- + Quels sont les éléments cliniques intéressants à préciser dans cette situation ?
 - + Age de début
 - + Mode de transmission
 - + Récessive
 - + Dominant
 - + Topographie du déficit: antérieure ou postérieure
 - + Histologie: vacuoles, dépôt protéine myofibrillaire

Etiologies

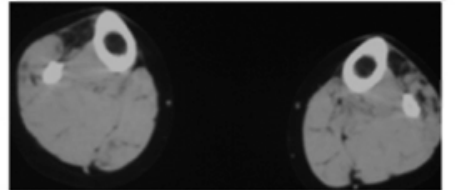
- + Eliminer d'abord:
 - + FSH
 - + Steinert
 - + IBM
- + Dominant, tout age:
 - + M. myofibrillaire (desmine, ZASP...): cardiopathie, aspect histologique particulier
 - + Welander: membres supérieurs
 - + Markesbery/Udd (Titine): myopathie tibiale
- + Récessif, souvent sujet jeune:
 - + Miyoshi (dysferline): CK, loge postérieure
 - + Nonaka (GNE): myopathie vacuolaire



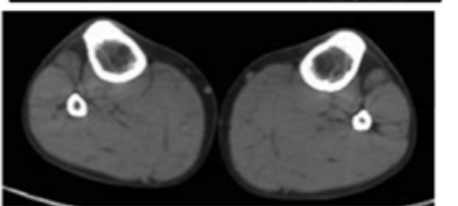
Titin



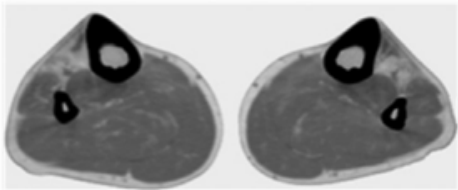
MYH7



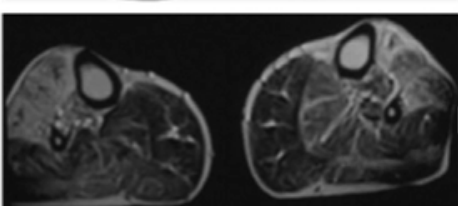
GNE



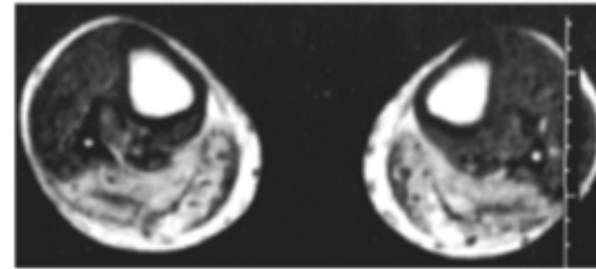
NEB



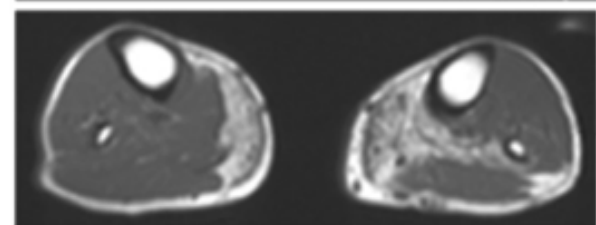
VCP



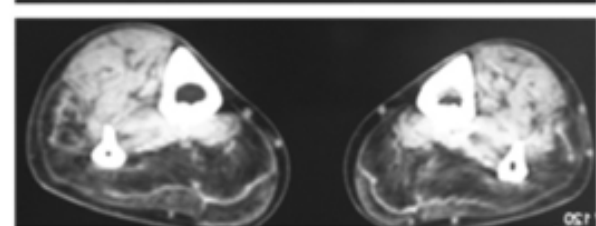
desmin



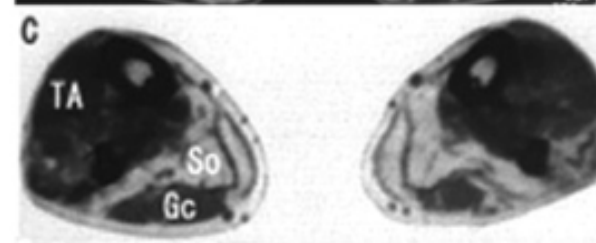
DYSF



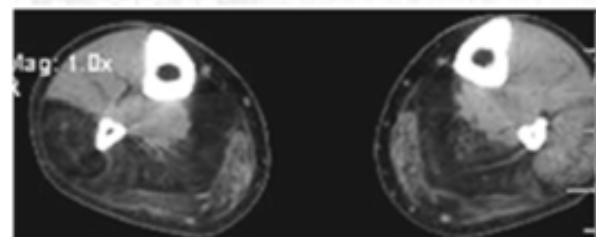
ANO-5



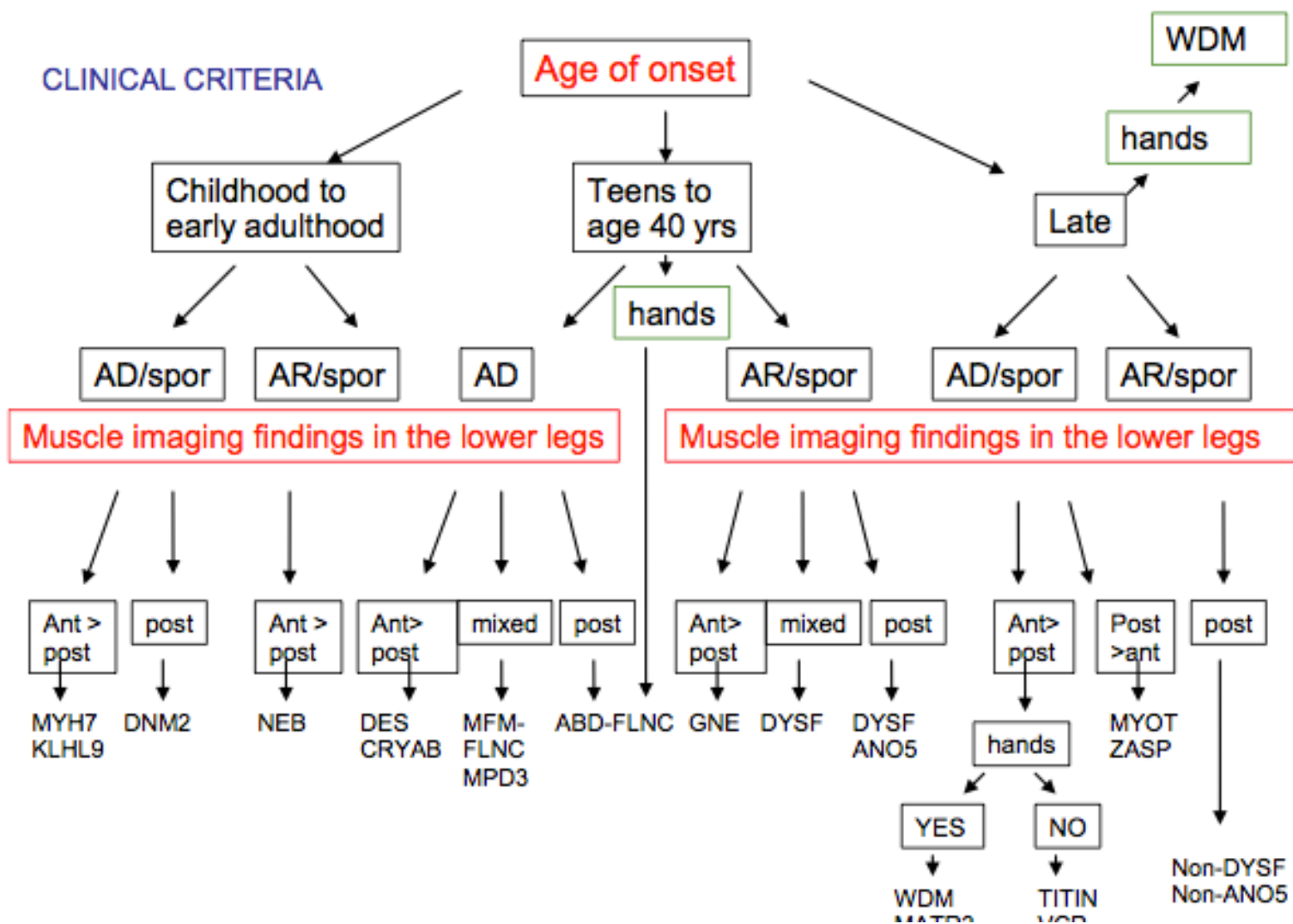
ZASP



MYOT



ABD-FLNC



Diagnostic

- + Pas d'ATCD familiaux
- + Début tardif
- + Pas de cardiopathie mais dysphonie
- + Déficit de la loge antérieure
- + Histologie: pas de vacuole mais depot protéine de myofibrillaire
- + Déficit en myotiline