

INTRODUCTION AUX MALADIES NEUROMUSCULAIRES.

HAMMOUDA EL.

Institut de Myologie, G.H. Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

RÉSUMÉ :

Les Maladies NeuroMusculaires (MNM) sont des maladies rares (<1 pour 2000 hab) causées par une lésion de l'unité motrice (UM). On compte actuellement plus de 200 MNM. Les avancées considérables de la recherche permettent actuellement un diagnostic précis de la plupart des MNM surtout depuis l'avènement du séquençage nouvelle génération. Bien que le traitement de la cause des MNM n'ait pas encore abouti, la prise en charge précoce des conséquences des MNM (respiratoire, cardiaque, orthopédique...) a permis un allongement de l'espérance de vie avec une meilleure qualité de vie chez ces malades lourdement handicapés. De nombreux essais thérapeutiques tant pharmacologiques qu'issus de la connaissance des gènes (thérapie cellulaire et génique) se développent donnant un espoir certain aux malades et à leurs familles.

Mots clés : Unité motrice, Dystrophies musculaires, Maladies génétiques et maladies acquises, Maladies neuromusculaires.

ABSTRACT : INTRODUCTION OF NEUROMUSCULAR DISEASES.

Neuromuscular diseases (NMD) are rare (<1 for 2000) and are caused by a motor unit (MU) lesion. We count at present more than 200 NMD. The huge advances in the field of research give a precise diagnosis of most of the MNM, especially since the beginning of new generation sequencing. Although we did not manage to treat the cause of NMD, early care of consequences of the NMD (respiratory, cardiac, orthopedic...) has increased life expectancy with a better quality of life of these severely disabled patients. Many pharmacological and genetic therapeutic trials (cell therapy and gene therapy) are developing, giving hope to patients and their families.

Key words : Motor unit, Muscular dystrophies, Hereditary diseases and acquired diseases, Neuromuscular diseases.

INTRODUCTION

Les maladies neuromusculaires (MNM) ont connu un grand essor ces 25 dernières années.

Depuis la découverte du gène de la dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne par Tony Monaco et al. en 1986, l'évolution des connaissances s'est considérablement accrue tant dans le domaine du diagnostic de plus en plus précis avec l'avènement du séquençage nouvelle génération, que dans la compréhension physiopathologique.

La prise en charge globale des malades (respiratoire, cardiaque, orthopédique ...) a permis une réduction de la mortalité et de la morbidité et une meilleure qualité de vie de ces malades lourdement handicapés.

De nouvelles pistes thérapeutiques pharmacologiques ou issues de la connaissance des gènes (thérapie cellulaire et thérapie génique) émergent et laissent un immense espoir qu'un traitement de la cause, voit le jour.

DÉFINITION DES MNM ET PATHOLOGIES ASSOCIÉES À L'ATTEINTE DE L'UNITÉ MOTRICE

Le terme de maladies neuromusculaires fait référence à un groupe de maladies, primitives ou secondaires, qui affectent l'unité motrice.

1. L'unité motrice (UM)

L'unité motrice est constituée par :

- Le deuxième motoneurone situé au niveau de la corne antérieure de la moelle épinière (le 1^{er} motoneurone étant situé au niveau du cortex cérébral).
- Le prolongement de ce 2^{ème} motoneurone constitué par les racines et les nerfs périphériques.
- La jonction neuromusculaire entre les nerfs et la fibre musculaire appelée plaque motrice.
- Et enfin la fibre musculaire.

2. Les lésions de l'unité motrice

La lésion de chacun des constituants de l'unité motrice définit un ensemble de MNM.

Ces lésions peuvent être primitives (génétiques ou auto-immunes, ou secondaires (toxiques, médicamenteuses, endocriniennes...)).

- Ainsi la lésion primitive du 2^{ème} motoneurone est à l'origine des amyotrophies spinales progressives (ou SMA pour Spinal Muscular Atrophy des anglo-saxons) et de la maladie de Charcot ou Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) qui se caractérise aussi par l'atteinte du 1^{er} motoneurone situé au niveau du cortex cérébral.

- Les lésions des racines et des nerfs périphériques ont pour conséquence des maladies soit génétiquement déterminées comme la maladie de Charcot-Marie-Tooth (ou neuropathies sensitivomotrices héréditaires) ou des maladies non génétiques mais acquises le plus souvent auto-immunes représentées par le syndrome de Guillain et Barré et les différentes polyneuropathies auto-immunes.

- L'atteinte de la jonction neuromusculaire est à l'origine des syndromes myasthéniques. Ces derniers peuvent être soit :

- *acquis comme la myasthénie et le syndrome de Lambert Eaton.
- * génétiques tels que les Syndromes Myasthéniques Congénitaux.
- L'atteinte de la fibre musculaire détermine les myopathies qui se classent en :
- * dystrophies musculaires (terme anatomopathologique pour désigner un processus de nécrose et de régénération des fibres

musculaires associée à une fibrose endomysiale et une adipose)
 * myopathies congénitales dues à des anomalies de développement ou de maturation de la fibre musculaire à un stade précoce de l'embryogénèse.

* myopathies inflammatoires ou myosites d'origine auto-immunes (figure 1).

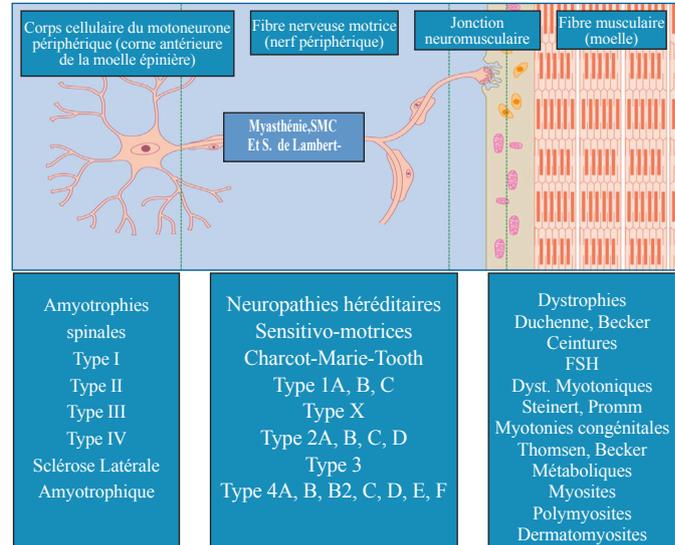


Figure 1. Unité motrice et pathologies associées : du motoneurone à la fibre musculaire.

(fiche technique « savoir et comprendre » : Principales maladies neuromusculaires 6^{ème} édition - AFM-Téléthon).

La plupart des MNM ont une origine génétique. Chaque maladie génétique correspond à une anomalie d'un gène dont la fonction est de fabriquer une protéine ou une enzyme dans certains cas comme les calpaïnopathies. Une même maladie génétique peut être causée par des gènes différents exemple des dystrophies musculaires des ceintures. A l'inverse, un même gène peut être responsable de maladies différentes, exemple de la maladie d'Emery-Dreifuss. D'autres MNM ne sont pas génétiques, mais dues à des causes diverses : la prise de certains médicaments (corticoïdes, statines), des causes endocriniennes (l'hyperthyroïdie), des causes immunitaires (les myosites et la myasthénie auto-immune).

DIAGNOSTIC DES MNM

Le diagnostic d'une MNM repose sur un interrogatoire minutieux, un examen clinique complet et des examens complémentaires ciblés : analyses biologiques, électromyogramme, imagerie du muscle et parfois cérébrale (cas des dystrophies musculaires congénitales), l'analyse anatomopathologique du muscle et dans certains cas de la peau (biopsie) et pour affiner le diagnostic de certitude les études génétiques. Le diagnostic précis des MNM s'appuie sur des techniques de biologie moléculaire : analyse de la protéine dont le défaut ou l'absence est responsable de la maladie, et/ou l'identification de l'anomalie génétique en cause au niveau de l'ADN ou de l'ARN

1. Clinique

Malgré les progrès technologiques indéniables qui ont bouleversé le cadre nosologique des MNM, la clinique reste l'examen le plus pertinent pour le diagnostic de ces maladies, elle permet d'orienter les examens complémentaires pour étayer le diagnostic de certitude.

- L'interrogatoire reconstitue l'histoire de la maladie (âge de début des symptômes, description de ces derniers, évolution de la maladie).

Les MNM sont le plus souvent héréditaires, l'établissement d'un arbre généalogique et la reconnaissance du mode de transmission de la maladie (autosomique récessive, autosomique dominante, récessive lié au sexe ou dans le cas des maladies mitochondriales une transmission maternelle) sont nécessaires.

Cette enquête génétique précisera les antécédents de cas similaires dans la fratrie et chez les apparentés. Elle précisera aussi les antécédents familiaux de morts subites (cas de la dystrophie myotonique de Steinert ou des laminopathies).

2. Les examens complémentaires

2.1. Les examens biologiques

- Le dosage des enzymes musculaires dans le sang (CPK, Aldolase, LDH) oriente le diagnostic vers une dystrophie musculaire. En effet un taux de Créatine-Phospho-Kinase (CPK) élevé (à 1000 UI/L par exemple) signe une lésion importante de la fibre musculaire.

Ce dosage doit être réalisé à distance d'un EMG, d'une chute ou d'un effort.

Un taux normal des CPK n'exclue pas le diagnostic de MNM.

- En cas de myasthénie, le dosage des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (Anti-RACH) ou d'anticorps anti-récepteurs Tyrosine Kinase (Anti-MuSK) ou anti LRP4 Low density lipoprotéine (LDL) Receptor-related Proteine 4 est majeur pour le diagnostic de myasthénie auto-immune.

- La recherche de myoglobine dans les urines ou des dosages métaboliques dans le sang (lactates, pyruvates...) perturbés, orientent vers une myopathie métabolique ou mitochondriale.

2.2. L'électromyogramme

Son intérêt dans les myopathies est devenu moindre sauf si la clinique ne permet pas de trancher entre une atteinte myogène ou neurogène. Par contre son intérêt reste important dans le démembrement des différentes neuropathies qu'elles soient génétiques (CMT) ou auto-immunes (PRNA).

Il garde aussi un intérêt certain pour le diagnostic des syndromes myasthéniques qu'ils soient auto-immuns ou congénitaux et dans les canalopathies musculaires.

2.3. L'imagerie musculaire

Elle a pris un essor considérable depuis quelques années. Elle permet de rechercher d'éventuels remaniements structurels musculaires. Le scanner permet d'apprécier le volume et la densité des muscles, la sélectivité et la symétrie des lésions et peut cibler la biopsie musculaire. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) : permet de visualiser une composante inflammatoire associée à la myopathie (figure 2).

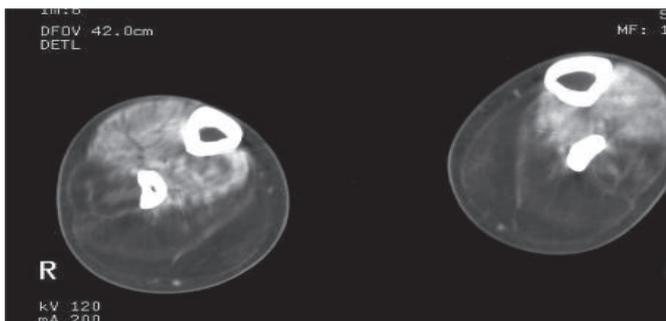


Figure 2. IRM de la cuisse (d'après Jon Andoni Urtizberea après autorisation).

2.4. L'histopathologie

Plusieurs techniques peuvent être réalisées :

- Les explorations histochimiques standards permettent de détecter les signes de nécrose/régénération et de fibrose associée à l'adipose signant ainsi une dystrophie musculaire (figure 3).

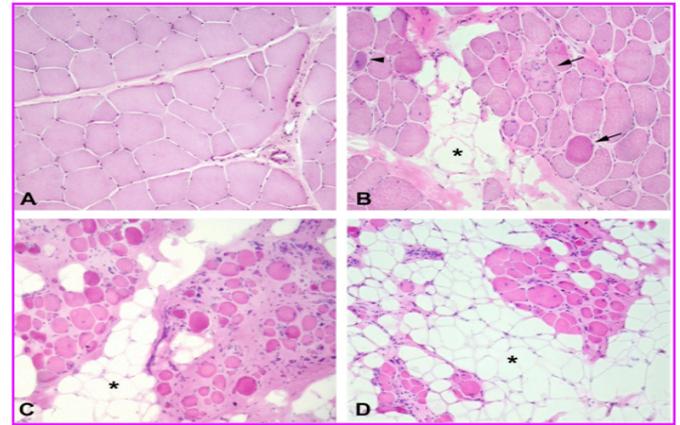


Figure 3. Muscle Normal (A), Muscle dystrophique (B-C-D). (Norma ROMERO courtesy Institut de Myologie-Paris).

2.5. L'immunohistochimie

Méthode permettant de localiser les protéines musculaires à l'aide d'anticorps spécifiques (figure 4).

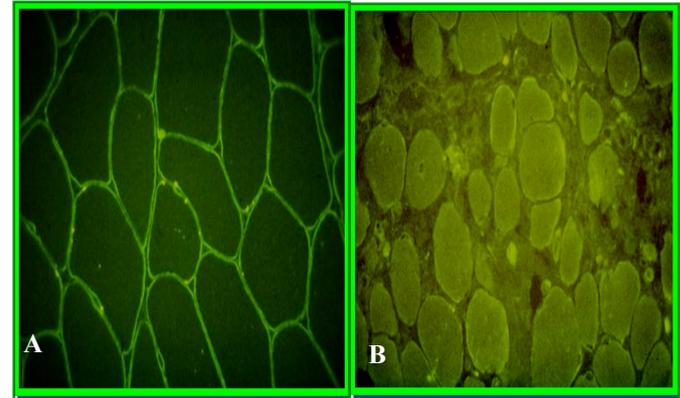


Figure 4. Immunohistochimie de la Dystrophine avec un anticorps anti-dystrophine.

A) Muscle normal : Dystrophine +++ ;
B) Myopathie de Duchenne : Dystrophine= 0.

2.6. Le Western-blot ou immunoblot

Le WB permet de séparer les protéines selon leur poids moléculaire sur un gel d'électrophorèse et les reconnaître grâce à des anticorps spécifiques. Le Western-blot multiplex permet d'analyser plusieurs protéines en même temps.

Chaque bande noire correspond à une protéine chez le sujet normal (N) et le patient (P) (figure 5).

Il est à noter que la biopsie musculaire n'est pas systématiquement réalisée dans certaines myopathies, en particulier dans la dystrophie myotonique de Steinert, dans la dystrophie facio-scapulo-humérale et dans les amyotrophies spinales. Dès la suspicion clinique, une confirmation génétique directe sera demandée.

2.7. Les études génétiques

Les techniques de séquençage de nouvelle génération : De nouvelles techniques de diagnostic ont été mises au point pour rechercher de nouveaux gènes ou identifier de nouvelles anomalies

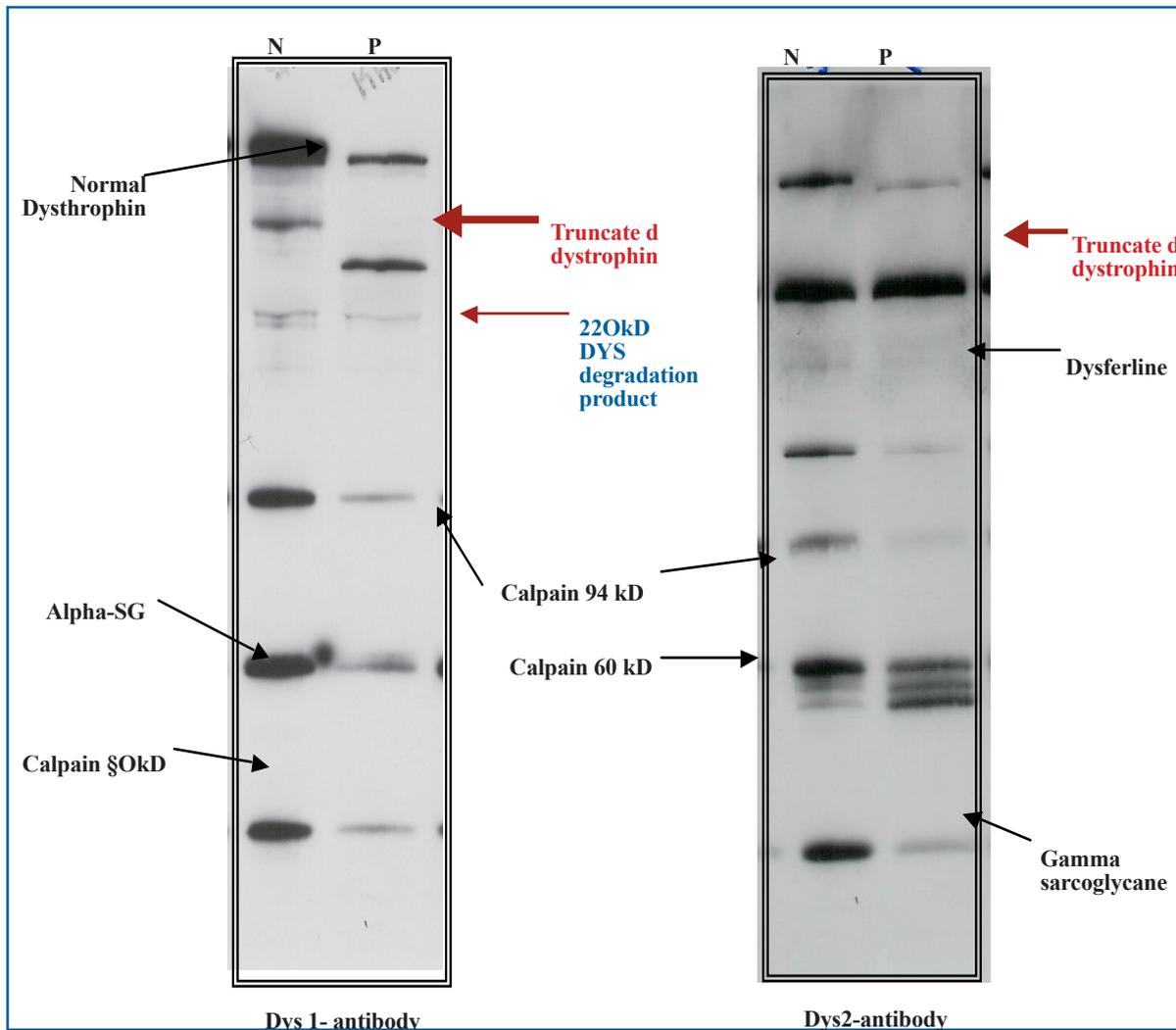


Figure 5. Western-blot Multiplex : patient with del exons 45 to 47.
France LETURCQ Courtesy (Hospital Cochin).

génétiques. Ces techniques sont plus rapides et plus précises. Elles permettent de séquencer simultanément des centaines de gènes, voire l'exome et le génome entier. L'inconvénient de ces techniques est que l'on découvre des anomalies que l'on ne cherchait pas (exemple des cancers génétiques) qui pose un problème éthique, et la difficulté d'interprétation des résultats si elles sont pathogènes ou pas (polymorphisme). Ces études génétiques permettent ainsi un conseil génétique qui évalue le risque de récurrence de la maladie dans une famille pour un diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

3. Signes associés

- Atteinte cardiaque : elle est inconstante, particulière et fréquente dans certaines dystrophies musculaires : Duchenne de Boulogne-Becker, la dystrophie myotonique de Steinert ou DM1 et les laminopathies.
- Atteintes respiratoires : insuffisance respiratoire constrictive dans certaines myopathies par atteinte des muscles intercostaux et du diaphragme.
- Rétractions tendineuses avec déformation osseuse.
- Douleurs musculaires, crampes et intolérance à l'effort : orientent vers une atteinte inflammatoire du muscle ou certaines myopathies métaboliques.

QUELQUES AVANCÉES DANS LA RECHERCHE DANS LES MNM

Dans la Myasthénie Auto-immune

1- L'University of Alabama at Birmingham promeut un essai international de phase III pour déterminer si la thymectomie associée à une corticothérapie est plus efficace que la corticothérapie seule. En janvier 2016 des résultats préliminaires montrent que la thymectomie entraîne des effets cliniques favorables et permet une prise de corticoïdes à des doses plus faibles.

2- L'essai MYOCOR : un essai de phase IV promu par l'AP-HP Hôpitaux de Paris débuté en juin 2009 et terminé en Juillet 2016 est en cours d'analyse. Cet essai a pour objectif de comparer le protocole de traitement standard à un protocole permettant une diminution plus rapide des corticoïdes.

3- Le Méthotrexate : Essai de phase II promu par University of Kansas. Cet essai évalue l'efficacité du Méthotrexate sur les signes cliniques de la myasthénie afin de réduire les doses de prednisone.

4- Le Belimunab : anticorps qui peut neutraliser un facteur stimulant les cellules B. Cet immun modulateur est déjà utilisé dans le traitement du lupus. C'est un essai de phase II qui évalue la tolérance et l'efficacité du belimunab dans la myasthénie auto-immune.

Le recrutement est terminé et l'essai est en cours.

5- Le Tacrolimus c'est l'immunosuppresseur utilisé dans la prévention du rejet de greffe. Essai de phase III qui évalue la sécurité d'utilisation et l'efficacité du Tacrolimus chez les patients pour lesquels la corticothérapie est inefficace. L'essai est terminé les données sont en cours d'analyse.

6- Essai Mystérix : Un candidat-vaccin thérapeutique, le CV-MG01, est à l'étude dans un essai de phase Ib en Belgique. Le CV-MG01 est composé de peptides qui miment le récepteur de l'acétylcholine. Il a montré son efficacité dans un modèle de chien spontanément atteint de myasthénie. Le recrutement est en cours.

7- Essai Force (en France) : évalue l'effet sur 18 mois du Rituximab dans la myasthénie généralisée réfractaire aux traitements habituels. Cet essai est terminé et les données sont en cours d'analyse.

Aux USA : essai phase II qui évalue la sécurité d'utilisation et le bénéfice du Rituximab dans le traitement de la myasthénie. Recrutement en cours.

8- L'Eculizumab : c'est un anticorps qui bloque l'activation du complément

Essai de phase III qui évalue la sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'Eculizumab dans le traitement de la myasthénie généralisée réfractaire aux traitements habituels Recrutement terminé, essai en cours.

9- Le Bortezomib : est un inhibiteur du protéasome utilisé dans les myélomes multiples.

Essai de phase II qui évalue la sécurité d'utilisation et l'efficacité dans la myasthénie réfractaire aux traitements habituels. Recrutement en cours en Allemagne

10-Thérapie cellulaire dans la myasthénie généralisée : une étude canadienne, publiée dans le JAMA Neurology en avril 2016 ayant concerné 7 personnes atteintes d'une myasthénie sévère, traitées par une auto greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cet essai a montré une efficacité à long terme avec une rémission stable et complète de la myasthénie. Un patient parmi les 7 a développé une seconde maladie auto immune après le traitement.

Un autre essai aux USA dont le recrutement est terminé, évalue la faisabilité et la toxicité d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues. La durée de suivi est de 5 ans.

11- L'essai EPITOME dans les myasthénies oculaires : Il évalue pendant 4 mois la tolérance et l'efficacité de la prednisonne chez les malades atteints de myasthénie oculaire dont les symptômes n'ont pas été améliorés par les anti-cholinestérasiques.

Les résultats ont montré l'efficacité de la Prednisonne chez 5 des 6 patients inclus alors que 100 % des placebo étaient en échec et aucun patient sous vérum n'a vu sa myasthénie évoluer en myasthénie généralisée.

Avancées dans les Syndromes Myasthéniques Congénitaux

1- Le Salbutamol : traitement utilisé dans l'asthme, il est capable d'augmenter le volume des muscles. Essai de phase I (Promoteur Mayo Clinic) évalue l'efficacité du Salbutamol.

2- Le 3,4 diaminopyridine ou (Firdapse) permet une libération accrue de vésicules d'acétylcholine. Cet essai évalue l'efficacité dans le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton et dans certains SMC.

3- Le gène GMPPB impliqué dans une forme d'alpha-dysglycanopathie code une enzyme de la jonction neuromusculaire.

4- Le gène COL13A1.

Avancées dans les Amyotrophies Spinales Proximales

1- Stimuler le gène SMN2 pour augmenter la quantité du gène protéine SMN. Essai chez des souris : introduction de copies supplémentaires du gène SMN2 dans des souris modèles de SMA permet d'augmenter le taux de protéine SMN. Ces souris ont une espérance de vie sensiblement augmentée et présentent des améliorations fonctionnelles.

2- Modifier la maturation de l'ARN messager de SMN2 par injection intra-thécale d'un oligonucléotide antisens l'IONIS-SMNRx ou Nusinersen). Ce produit ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, il injecté directement dans le LCR afin d'atteindre directement la moelle épinière et le cerveau.

3- Thérapie génique dans la SMA : apporter le gène SMN1 par thérapie génique à l'aide d'un vecteur viral AAV. C'est un essai de phase I dans la SMA type I qui évalue la sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'injection intraveineuse du gène SMN1. Cet essai est en cours et se termine en juin 2017.

4- L'Olesoxime : ce produit empêche les mitochondries de libérer des facteurs favorisant la mort des motoneurones, donc il les protège. Un essai de phase II/III, réalisé chez 165 personnes atteintes de SMA de type II ou III, âgés de 3 à 25 ans, a montré que l'Olésoxime préserve, sur 2 ans, la fonction motrice des patients ayant reçu la molécule par rapport à ceux ayant reçu le placebo. Un nouvel essai de phase III a été lancé depuis 6 mois pour conforter les données pour mener cette molécule vers une AMM.

5- Pour améliorer le fonctionnement de la jonction neuromusculaire, deux essais sont en cours avec la 4,5 aminopyridine (4-AP) et la pyridostigmine (un anti-cholinestérasique).

Avancées dans les Myopathies Congénitales

Le projet MYOCORE vise à étudier de nouveaux gènes dans les Myopathies Congénitales. Mille échantillons d'ADN de personnes atteintes de maladies musculaires non précisées génétiquement sont analysés grâce au séquençage de l'exome entier.

1- Dans la MC liée au gène RYR1 : essai de phase I/II évalue les effets des antioxydants dans la myopathie congénitale liée au gène RYR1. Recrutement en cours, se termine en décembre 2017.

Avancées dans la Dystrophie musculaire

Facio-Scapulo-Humérale

1- L'ATYR 1940 (resolaris) est une molécule expérimentale, pomoteur du système immunitaire, dérivé d'une synthétase d'ARN de transfert humain qui pourrait avoir un effet bénéfique sur les myopathies présentant une composante inflammatoire comme la FSHD. Cet essai évalue la sécurité d'utilisation et les effets sur l'inflammation musculaire de différentes doses de la molécule ATYR1940 dans la FSHD. Le recrutement est en cours.

2- L'ACE-083 : c'est un inhibiteur de facteurs de croissance. Il se lie à la myostatine et à l'actine, deux inhibiteurs naturels de la croissance musculaire. Ainsi il pourrait augmenter le volume et la fonction musculaires.

3- Mieux comprendre les mécanismes génétiques et moléculaires impliqués dans la FSH.

* La boucle rétroactive dans la FSH : la dégradation des ARN messagers non-sens permet d'éliminer certains ARN messagers anormaux notamment de DUX4. Il a été montré dans un modèle cellulaire de FSH que la protéine DUX4 perturbe le fonctionnement normal du système de dégradation

des ARN messagers, il s'ensuit une accumulation anormale d'ARN qui aurait du être dégradé, comme l'ARN DUX4 qui est toxique pour la fibre musculaire.

** FAT1 l'expression du gène FAT1 est diminuée aux stades précoces de la FSH. Il a été démontré que l'expression de FAT1 est plus faible dans les muscles adultes atteints de FSH que dans les muscles contrôles non atteints de FSH.*

** une approche pour éteindre le gène DUX4 dans des cellules FSH : le blocage de la maturation de l'ARN messager de DUX4 dans des cellules de FSH en culture a entraîné une diminution considérable de l'expression DUX4, ainsi que des gènes activés par DUX4.*