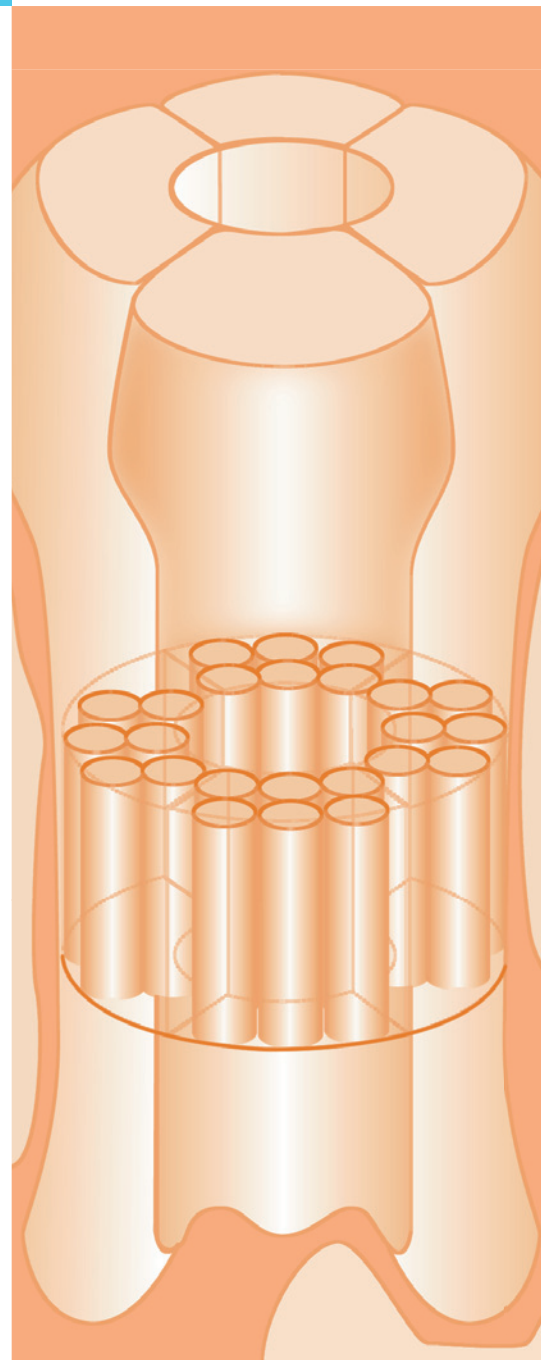


FICHE TECHNIQUE

Canalopathies musculaires

Les canalopathies musculaires sont des maladies génétiques rares. Il en existe deux grandes familles : les paralysies périodiques et les syndromes myotoniques non dystrophiques. Elles ont en commun d'être liées à des mutations de gènes qui codent les canaux ioniques musculaires voltage-dépendants, avec pour conséquence un trouble de l'excitabilité musculaire. Les canalopathies musculaires se transmettent sur un mode autosomique dominant ou récessif selon la maladie. Elles se manifestent par des accès de paralysie ou de myotonie, qui apparaissent le plus souvent dans les vingt premières années de vie. Le diagnostic est parfois compliqué du fait de l'intermittence des symptômes, de la pauvreté de l'examen clinique intercritique et de l'absence d'anomalies spécifiques à la biopsie musculaire dans la plupart des cas. Un diagnostic précis est néanmoins important pour informer les patients des facteurs susceptibles d'aggraver les crises et leur proposer conseil génétique et traitement adapté. L'interrogatoire, l'examen clinique et les tests électromyographiques orientent le diagnostic génétique. La gêne ressentie, très variable d'une canalopathie à l'autre, et d'un patient à l'autre pour une même canalopathie, guide le traitement.

**NOVEMBRE 2010**



Les myotonies non dystrophiques touchent aujourd'hui un millier de personnes en France, tandis qu'une centaine de familles sont concernées par une paralysie périodique. Les canalopathies musculaires sont des maladies chroniques, qui doivent bénéficier d'un suivi spécialisé. Leurs manifestations n'engagent pas le pronostic vital dans la plupart des cas. Néanmoins, elles peuvent nécessiter une hospitalisation en réanimation en cas d'atteinte des muscles respiratoires ou de troubles du rythme et/ou de la conduction cardiaque, possibles dans certaines formes de canalopathies musculaires.

Les canalopathies musculaires, en bref

La classification s'affine

Les progrès réalisés dans la connaissance des canalopathies permettent aujourd'hui de distinguer, grâce à la combinaison de critères cliniques, électromyographiques et génétiques, trois grands types de myotonies non dystrophiques : les myotonies congénitales (myotonie de Thomsen et myotonie de Becker), la paramyotonie congénitale (ou paramyotonie d'Eulenburg) et les myotonies du canal sodium (incluant les myotonies aggravées par le potassium). Leur caractère « non dystrophique » les distingue des syndromes myotoniques associés à un déficit musculaire progressif et atrophiant : myotonies dystrophiques de type I (maladie de Steinert) et de type II (myopathie myotonique proximale ou PROMM).

Les paralysies périodiques constituent la deuxième catégorie de canalopathies musculaires. On distingue aujourd'hui les paralysies périodiques hypokaliémiques (de type 1, de type 2), les paralysies hyper/normokaliémiques, et le syndrome d'Andersen-Tawil caractérisé par la triade paralysie périodique, troubles du rythme cardiaque et dysmorphie.

Une base physiopathologique commune

Toutes les canalopathies musculaires sont liées à des mutations de gènes qui codent des canaux ioniques dits « voltage-dépendants », car sensibles aux variations du potentiel de membrane. Ces protéines transmembranaires confèrent aux cellules musculaires leur propriété d'excitabilité. Chaque canal permet l'entrée et la sortie de la cellule musculaire d'un ion spécifique : chlore (Cl⁻), sodium (Na⁺), calcium (Ca²⁺) ou potassium (K⁺). Les myotonies se caractérisent par une hyperexcitabilité des fibres musculaires, tandis que les paralysies périodiques traduisent une inexcitabilité de celles-ci.

Le tableau fonctionnel oriente le diagnostic

En cas de paralysie périodique, les patients décrivent classiquement des crises de paralysie complète, mais aussi parfois des accès moindres de « faiblesse » musculaire. Ceux atteints d'un syndrome myotonique non dystrophique rapportent des difficultés à relâcher les muscles après une contraction volontaire (myotonie), souvent décrites comme une « raideur » musculaire. Cette myotonie peut céder à la répétition d'efforts doux (phénomène d'échauffement, caractéristique des myotonies congénitales) ou au contraire s'accroître (paramyotonie congénitale) à l'exercice. Dans tous les cas, l'interrogatoire, essentiel à l'orientation diagnostique, précise les antécédents familiaux, les circonstances et les horaires de survenue, la durée des symptômes et leur localisation, ainsi que les facteurs aggravants : le froid pour les paramyotonies, les aliments riches en hydrates de carbone pour les paralysies périodiques hypokaliémiques ou le syndrome d'Andersen-Tawil...

Une implication multiple

Les canaux ioniques voltage-dépendants sont impliqués dans d'autres maladies que les canalopathies musculaires : la mucoviscidose (canal chlore), le syndrome du QT long (canal potassium et sodium), l'hyperthermie maligne, certains syndromes épileptiques ou encore la migraine hémiplégique familiale.

Un examen clinique souvent pauvre

- En dehors des accès : l'examen est souvent normal dans les paralysies périodiques, si ce n'est pour le syndrome d'Andersen-Tawil où il peut exister un syndrome dysmorphique le plus souvent discret et des troubles du rythme cardiaque d'origine ventriculaire. A long terme, un déficit musculaire permanent peut s'installer, avec l'évolution possible vers une atteinte myopathique (myopathie vacuolaire). Dans les myotonies non dystrophiques, l'examen peut retrouver une myotonie soit spontanée, soit uniquement d'action ou de percussion quand elle est plus discrète.
- Pendant les accès : l'examen clinique recherche des signes de gravité que sont une

Canal chlore (Cl ⁻) (gène <i>CLCN1</i>)	Canal sodium (Na ⁺) (gène <i>SCN4A</i>)	Canal calcium (Ca ²⁺) (gène <i>CACNA1S</i>)	Canal potassium (K ⁺) (gène <i>KCNJ2</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • Myotonie congénitale de Thomsen • Myotonie congénitale de Becker 	<ul style="list-style-type: none"> • Paramyotonie congénitale • Myotonies du canal sodium • Paralysie périodique hyper/normokaliémique • Paralysie hypokaliémique de type 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Paralysie périodique hypokaliémique de type 1 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome d'Andersen-Tawil

.../... p. 5

	SIGNES OU SYMPTÔMES	PENSER À RECHERCHER
Paralysies périodiques hyper/normo-kaliémiques (adynamie épisodique de Gamstorp)	<ul style="list-style-type: none"> • Âge de début : 1^{re} décennie • Épisodes transitoires de paralysie ou de faiblesse musculaire, de quelques minutes à quelques heures, souvent diurnes et de fréquence variable • Parfois myotonie paradoxale 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes intercritiques : myotonie le plus souvent discrète et constatée au visage (paupières, langue), possible déficit moteur permanent à long terme (myopathie vacuolaire) • Facteurs aggravants : repos après un effort intense ou inhabituel, immobilité prolongée, jeûne, aliments riches en potassium, froid, humidité, fièvre, stress, cycle menstruel, grossesse, anesthésie • Hérédité autosomique dominante
Paralysies périodiques hypokaliémiques	<ul style="list-style-type: none"> • Âge de début : 1^{re} ou plus souvent 2^e décennie • Épisodes de paralysie ou de faiblesse musculaire, de quelques heures à quelques jours, souvent nocturnes 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes intercritiques : jamais de myotonie, possible déficit moteur permanent à long terme (myopathie vacuolaire) • Facteurs aggravants : repos après un effort intense ou inhabituel, immobilité prolongée, repas riches en hydrates de carbone, fièvre, stress, cycle menstruel, grossesse, anesthésie • Hérédité autosomique dominante
Syndrome d'Andersen-Tawil	<ul style="list-style-type: none"> • Âge de début : 1^{re} ou 2^e décennie • Épisodes de paralysie ou de faiblesse musculaire, de quelques heures à quelques jours, souvent nocturnes • Dysmorphie le plus souvent discrète et non spécifique • Palpitations, syncopes 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes intercritiques : possible déficit moteur permanent à long terme (myopathie vacuolaire) • Dysmorphie (subtile) avec le plus fréquemment : micro-rétrognathisme, hypertélorisme, implantation basse des oreilles, clinodactylie des 5^e doigts, syndactylie des 2^e et 3^e orteils, petite taille, anomalies dentaires (absence de certaines dents définitives, anomalie de l'émail) • Troubles du rythme cardiaque variable • Facteurs aggravants : repos après un effort intense ou inhabituel, immobilité prolongée, repas riches en hydrates de carbone, fièvre, stress, cycle menstruel, grossesse, anesthésie • Hérédité autosomique dominante
Myotonies congénitales	<ul style="list-style-type: none"> • Âge de début : 1^{re} décennie • Accès de raideur musculaire ou de difficultés à relâcher les muscles, d'intensité modérée à sévère, touchant les muscles des membres inférieurs > membres supérieurs > face, apparaissant dès l'initiation d'un mouvement et disparaissant de façon progressive avec la poursuite de l'exercice (échauffement) 	<ul style="list-style-type: none"> • Accès de faiblesse possible en début de mouvement, disparaît avec la poursuite de l'exercice • Hypertrophie musculaire prédominante aux membres inférieurs, parfois généralisée • Facteurs aggravants : repos ou inactivité prolongée, stress, émotions, cycle menstruel, grossesse, froid dans une moindre mesure • Hérédité autosomique dominante (Thomsen) ou récessive (Becker)
Paramyotonie congénitale	<ul style="list-style-type: none"> • Âge de début : 1^{re} décennie • Accès de raideur musculaire ou de difficultés à relâcher les muscles, s'intensifiant avec la poursuite de l'exercice et lors de l'exposition au froid, d'intensité modérée à sévère, touchant les muscles de la face > membres supérieurs > membres inférieurs • Myalgies 	<ul style="list-style-type: none"> • Accès de faiblesse musculaire possible au décours des accès de raideur • Hypertrophie musculaire le plus souvent généralisée • Facteur aggravants : froid, effort, jeûne, grossesse • Hérédité autosomique dominante
Myotonies du canal sodium	<ul style="list-style-type: none"> • Âge de début : 1^{re} décennie • Raideur musculaire ou difficultés à relâcher les muscles, intermittentes ou permanentes, ne s'accompagnant jamais d'épisodes de faiblesse musculaire, s'améliorant (échauffement) ou s'aggravant (myotonie paradoxale) lors de la poursuite de l'exercice, touchant les muscles de la face > membres supérieurs = membres inférieurs, avec une sensibilité au froid inconstante • Myalgies 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'accès de faiblesse musculaire • Hypertrophie musculaire généralisée • Facteurs aggravants : froid (inconstant), jeûne, grossesse, potassium • Hérédité autosomique dominante

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	ORIENTATIONS THÉRAPEUTIQUES	
<ul style="list-style-type: none"> • Kaliémie percritique : normale ou modérément élevée • EMG : <i>pattern V</i> • Génétique : mutations du gène <i>SCN4A</i> 	<p>Traitement des accès</p> <p>Traitement préventif</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Régression le plus souvent spontanée et rapide des accès • Ingestion de boissons sucrées ou inhalation de salbutamol (Ventoline®) en début d'accès permet de les écourter • Règles hygiéno-diététiques : repas fréquents, bien se couvrir avant toute exposition au froid. • Acétazolamide (Diamox®) ou diurétiques thiazidiques
<ul style="list-style-type: none"> • Kaliémie percritique : basse • EMG : <i>pattern IV</i> • Génétique : mutations du gène <i>CACNA1S</i> ou du gène <i>SCN4A</i> 	<p>Traitement des accès</p> <p>Traitement préventif</p>	<p>Supplémentation potassique (KCl) orale ou IV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Règles hygiéno-diététiques : régime pauvre en sel (2 à 3 g/j) et en hydrates de carbone (50 à 60 g/j) • Supplémentation potassique (KCl) orale régulière, acétazolamide (Diamox®) ou diurétiques épargneurs de potassium
<ul style="list-style-type: none"> • Kaliémie percritique : le plus souvent basse, parfois normale ou élevée • EMG : <i>pattern IV</i> • ECG : onde U, aspect de QT allongé, troubles du rythme ventriculaire • Génétique : mutations du gène <i>KCNJ2</i> 	<p>Traitement des accès</p> <p>Traitement préventif</p>	<p>Supplémentation potassique (KCl) orale ou intraveineuse en cas de paralysie périodique hypokaliémique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Règles hygiéno-diététiques : régime pauvre en sel (2 à 3 g/j) et en hydrates de carbone (50 à 60 g/j) • Acétazolamide (Diamox®) • Supplémentation potassique (KCl) orale régulière en cas de paralysie périodique hypokaliémique
<ul style="list-style-type: none"> • EMG : <i>pattern II</i> • Génétique : mutations du gène <i>CLCN1</i> 	<p>Prescription médicamenteuse lorsque la myotonie est gênante</p> <p>Kinésithérapie</p>	<p>Mexilétine (Mexitil®) ou carbamazépine (TégrétoI®)</p> <p>Massages décontractants et lutte contre les rétractions tendineuses</p>
<ul style="list-style-type: none"> • EMG : <i>pattern I</i> • Génétique : mutations du gène <i>SCN4A</i> 	<p>Prescription médicamenteuse lorsque les symptômes sont gênants</p> <p>Kinésithérapie</p> <p>Bien se couvrir avant toute exposition au froid</p>	<p>Mexilétine (Mexitil®) ou carbamazépine (TégrétoI®) +/- acétazolamide (Diamox®) si crises de paralysie associées</p> <p>Massages décontractants et lutte contre les rétractions tendineuses</p>
<ul style="list-style-type: none"> • EMG : <i>pattern III</i> • Génétique : mutations du gène <i>SCN4A</i> 	<p>Prescription médicamenteuse lorsque les symptômes sont gênants</p> <p>Kinésithérapie</p>	<p>Mexilétine (Mexitil®) ou carbamazépine (TégrétoI®) ou acétazolamide (Diamox®)</p> <p>Massages décontractants et lutte contre les rétractions tendineuses</p>



.../... suite de la p. 2

dyspnée par myotonie des muscles pharyngés et respiratoires dans certaines myotonies du canal sodium, une gêne respiratoire et/ou des troubles de la déglutition dans les paralysies périodiques, ainsi que des troubles du rythme en cas de dyskaliémie profonde.

Examens complémentaires : l'EMG avant tout

L'examen histologique (biopsie musculaire) ne révèle ni anomalie significative, ni anomalie spécifique dans la plupart des canalopathies musculaires. *A contrario*, les tests électromyographiques (EMG) sont très contributifs. Leur objectif est diagnostique (diagnostic positif et différentiel). Les tests EMG visent aussi à affiner le typage phénotypique, afin de guider le diagnostic génétique. L'exploration comporte un enregistrement à l'aiguille de l'activité électrique au repos, avec recherche de salves myotoniques (caractéristiques des myotonies). L'exploration se poursuit par différents tests (efforts brefs répétés avant et après refroidissement, effort long) avec enregistrement du potentiel d'action musculaire (PA). En combinant les résultats des différents tests fonctionnels, cinq profils EMG principaux ont été définis. Chacun est fortement corrélé à un groupe de canalopathies musculaires.

Un diagnostic génétique parfois difficile

L'exploration génétique est guidée par le tableau fonctionnel et clinique, et par l'EMG. Néanmoins, un diagnostic moléculaire n'est pas disponible pour tous les patients. Dix à vingt pour cent des paralysies périodiques demeurent « non étiquetées ».

	Myotonie de Becker	Myotonie de Thomsen	Paramyotonie congénitale	Myotonies du canal sodium	Paralysie périodique hyper/normokaliémique	Paralysie périodique hypokaliémique	Syndrome d'Andersen-Tawil
Transmission	Autosomique récessive	Autosomique dominante	Autosomique dominante	Autosomique dominante	Autosomique dominante	Autosomique dominante	Autosomique dominante
Pénétrance*	Complète	Incomplète	Complète	Incomplète	Complète	<ul style="list-style-type: none"> • 100% chez le garçon • 50% chez la fille 	Incomplète

* Pourcentage de sujets porteurs d'un gène muté et qui expriment la maladie en lien avec cette mutation.

Pour les myotonies congénitales, l'interprétation des résultats du diagnostic génétique (explorations des régions codantes du gène *CLCN1*) peut être difficile. En effet, une nette majorité des mutations caractérisées n'a pas été rapportée auparavant, ce qui signifie

qu'aucune donnée antérieure n'est disponible, en particulier sur leur caractère pathogène et leur effet récessif ou dominant. De plus, la détection d'une seule mutation hétérozygote ne permet pas à elle seule de conclure à un mode de transmission dominant : une deuxième mutation peut avoir échappé à l'analyse. Le statut (sain ou atteint) du parent hétérozygote pour la mutation détectée permettra de statuer entre effet récessif ou effet dominant de la mutation. Le conseil génétique dans les myotonies congénitales repose donc, en premier lieu, sur une enquête familiale aussi complète que possible, pour trancher entre forme dominante (Thomsen) et forme récessive (Becker) de la maladie.

Le diagnostic différentiel

- **Syndromes myotoniques non dystrophiques** : le diagnostic différentiel se pose avec les dystrophies myotoniques (maladie de Steinert, PROMM), mais aussi avec d'autres pathologies qui peuvent se traduire par une raideur musculaire mimant une myotonie (syndrome de Schwartz-Jampel, syndrome de l'homme raide ou *stiff-man syndrome*, neuromyotonies acquises auto-immunes, ataxie épisodique de type 1, syndrome de Brody). La sensibilité au froid fait aussi parfois évoquer, à tort, un syndrome de Raynaud.
- **Paralysies périodiques** : le diagnostic différentiel peut se poser avec une myasthénie ou avec des accès de paralysie liés à une hypo/hyperkaliémie secondaire à un certain nombre de pathologies (endocriniennes, rénales, digestives...) ou à la prise de toxiques/médicaments. Face à un cas sporadique de paralysie périodique hypokaliémique, *a fortiori* débutant après l'âge de 30 ans, il faut éliminer une origine thyrotoxique, rapportée de façon plus fréquente chez les Asiatiques. Un dosage de la TSH permet de l'évoquer. La poursuite des accès paralytiques après traitement de la thyroïde fera soupçonner une canalopathie musculaire sous-jacente, révélée par la thyrotoxicose.
- **Pour tous** : le caractère épisodique des manifestations et la pauvreté de l'examen clinique entre les crises entraînent très souvent un retard diagnostique. Dans l'attente, les patients peuvent se voir attribuer un diagnostic de spasmophilie ou d'hystérie.

Un traitement guidé par la gêne fonctionnelle

- **Syndromes myotoniques non dystrophiques** : un traitement médicamenteux de fond est entrepris en cas de myotonie gênante. Il peut reposer sur la mexilétine (Mexitil®), la carbamazépine (Tégréto®) ou plus rarement



l'acétazolamide (Diamox®) dans certains cas de myotonies du canal sodium, avec une surveillance stricte des effets indésirables.

• **Paralysies périodiques** : un traitement des crises peut être nécessaire, de même qu'un traitement de fond lorsque les crises

sont fréquentes et/ou gênantes (mesures hygiéno-diététiques, Diamox®, supplémentation potassique si nécessaire). Le syndrome d'Andersen-Tawil nécessite par ailleurs une prise en charge cardiologique spécialisée.

Les profils EMG des canalopathies musculaires

	Repos	Test d'effort bref et répété	Test d'effort long
Pattern I Évocateur de paramyotonie congénitale	Salves myotoniques	<ul style="list-style-type: none"> • Décharges répétitives post-exercice dès la fin du premier exercice bref (PEMPs) • Décrément de l'amplitude du PA s'accroissant à la répétition de l'effort et avec le refroidissement du muscle • Pas de retour à la normale du PA lors des périodes de repos 	Diminution progressive et prolongée de l'amplitude du PA après effort long
Pattern II Évocateur de myotonies congénitales (myotonie de Thomsen et myotonie de Becker)	Salves myotoniques	<ul style="list-style-type: none"> • Décrément de l'amplitude du PA après le premier effort bref, s'atténuant à la répétition des efforts • Le refroidissement majeure la chute d'amplitude du PA dans la myotonie de Thomsen 	Pas d'anomalie significative
Pattern III Évocateur de myotonies du canal sodium	Salves myotoniques	Pas d'anomalie	Pas d'anomalie
Pattern IV Évocateur de paralysie périodique hypokaliémique , de syndrome d'Andersen-Tawil	Pas de salve myotonique	Pas d'anomalie	Décrément (> 20 - 30%) de l'amplitude du PA au cours du repos post-exercice
Pattern V Évocateur de paralysie périodique hyper/normokaliémique	Salves myotoniques possibles	Incrément de l'amplitude du PA juste après l'exercice, s'accroissant avec sa répétition	Décrément (> 20 - 30%) de l'amplitude du PA au cours du repos post-exercice

PEMPs : *post-exercice myotonic potentials* PA : potentiel d'action musculaire

Un centre de référence national

Le centre de référence des Canalopathies Musculaires est situé à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris). Il assure des consultations spécialisées (diagnostic, suivi, traitement) et développe des essais thérapeutiques. Il propose également une permanence téléphonique en cas d'urgence pour les professionnels de santé non spécialisés qui participent à la prise en charge.

Département de Neurologie

CHU Hôpital Pitié-Salpêtrière - 47-83 boulevard de l'Hôpital - 75651 Paris Cedex 13
Téléphone : 01 42 16 16 91 - Site Internet : <http://asso.orpha.net/CRCM/>



Association reconnue d'utilité publique
1, rue de l'Internationale - BP 59 - 91002 Evry cedex
Tél. : 01 69 47 28 28 - Fax : 01 60 77 12 16
Siège social : AFM - Institut de Myologie
47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13
www.afm-telethon.fr

Sites Internet AFM

www.afm-telethon.fr

Rubrique "Médiathèque" : publications médico-scientifiques de l'AFM, rédigées et validées par une équipe de rédacteurs spécialisés (PDF téléchargeables)

www.myobase.org

Base documentaire sur les maladies neuromusculaires et le handicap moteur éditée par le service documentation de l'AFM

Avancées médico-scientifiques neuromusculaires

Fiche Technique Savoir et Comprendre, AFM, 2010

Principales maladies neuromusculaires

Fiche Technique Savoir et Comprendre, AFM, 2010

Paramyotonie congénitale

Fiche Technique Savoir et Comprendre, AFM, 2010

Paralysies périodiques

Fiche Technique Savoir et Comprendre, AFM, 2010

Myotonies congénitales

Fiche Technique Savoir et Comprendre, AFM, 2010

Myotonies du canal sodium

Fiche Technique Savoir et Comprendre, AFM, 2010