

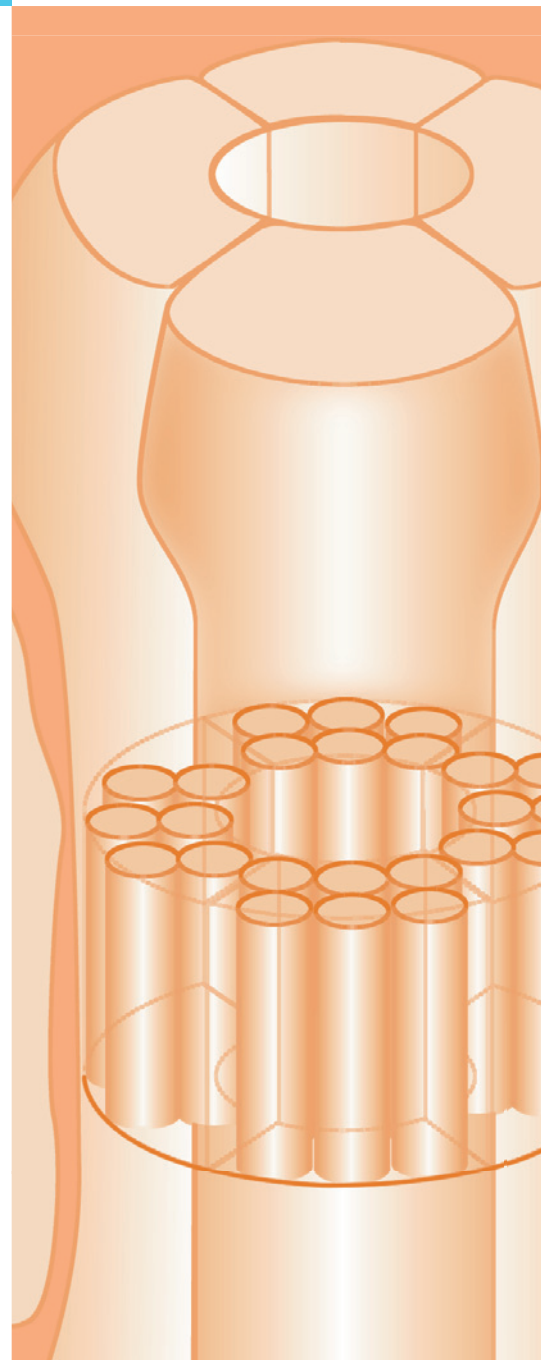


FICHE TECHNIQUE

Paramyotonie congénitale

La paramyotonie congénitale est une affection génétique rare. Elle fait partie des canalopathies musculaires, une famille de maladies caractérisées par une atteinte des canaux ioniques voltage-dépendants. Ces structures protéiques transmembranaires jouent un rôle dans l'excitabilité des fibres musculaires. Dans la paramyotonie congénitale, des mutations du gène *SCN4A* altèrent le fonctionnement du canal sodium musculaire, entraînant une hyperexcitabilité des fibres musculaires. La paramyotonie congénitale se manifeste par l'apparition, dans les premières années de vie, d'une lenteur anormale au relâchement musculaire (myotonie) survenant au décours d'une contraction volontaire. Cette myotonie est dite « paradoxale » car elle s'aggrave à l'effort et à la répétition des contractions musculaires. Elle présente une extrême sensibilité au froid. La maladie n'engage pas le pronostic vital, mais elle peut avoir un retentissement fonctionnel important. Sa transmission se fait sur un mode autosomique dominant. La pénétrance est en général complète : tous les porteurs du gène muté sont symptomatiques. L'interrogatoire, l'examen clinique et l'électromyogramme orientent les tests génétiques, qui confirment le diagnostic. La gêne ressentie guide le traitement.

NOVEMBRE 2010





Appareil musculaire

Grossesse

Anesthésie

	SIGNES OU SYMPTÔMES	PENSER À RECHERCHER
	<ul style="list-style-type: none">• Âge de début le plus souvent dès les 1^{res} années de vie• Épisodes de raideur musculaire, de crampes ou de difficultés à relâcher les muscles<ul style="list-style-type: none">- prédominants au visage et aux mains (face > membres supérieurs > membres inférieurs)- déclenchés par un mouvement et/ou l'exposition au froid- s'aggravant avec la poursuite de l'effort• Accès de « paralysie » ou de « faiblesse » musculaire : au décours des accès de raideur, pouvant durer plusieurs heures	<ul style="list-style-type: none">• Lenteur anormale du relâchement musculaire au décours d'une contraction musculaire provoquée (myotonie) prédominant au visage et aux mains (face > membres supérieurs > membres inférieurs), avec, par exemple, dans la petite enfance la notion de fermeture prolongée des yeux lors des pleurs, des éternuements et après une photo avec flash, de chutes fréquentes à l'apprentissage de la marche/course• Caractère paradoxal de la myotonie : exagération avec la poursuite de l'exercice, à rechercher par des mouvements répétés d'ouverture-fermeture des paupières ou des mains• Déclenchement ou aggravation par le froid : caractère saisonnier des symptômes, ingestion d'aliments froids, baignade en eau froide...• Autres facteurs aggravant la myotonie : le jeûne, la grossesse• Force musculaire : accès de faiblesse transitoire possible au décours des accès de raideur• Rétractions tendineuses en cas de myotonie marquée depuis la petite enfance• Hypertrophie musculaire généralisée (nuque et membres) fréquente• Hérédité autosomique dominante
	<ul style="list-style-type: none">• Aggravation possible de la myotonie	

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	ORIENTATIONS THÉRAPEUTIQUES	
<ul style="list-style-type: none"> • Dosage sanguin des CPK : normal, ou modérément élevé • EMG : <i>pattern I</i> <ul style="list-style-type: none"> - au repos : salves myotoniques - test d'effort bref répété : réduction significative de l'amplitude du potentiel d'action musculaire (PA) après la fin du 1^{er} effort bref, de plus en plus importante avec la répétition de l'effort ; pas de retour à la normale du PA lors des périodes de repos ; décharges répétitives post-exercice dès la fin du 1^{er} exercice bref ; le refroidissement du muscle accentue la réduction du PA - test d'effort long : diminution progressive et prolongée de l'amplitude du PA • Tests génétiques : mutations du gène de la sous-unité α du canal sodium (<i>SCN4A</i>), localisé en 17q13.1-q13.3 • Biopsie musculaire : sans intérêt pour le diagnostic ; le plus souvent normale, parfois myopathie vacuolaire 	<p>Contrôle des facteurs aggravants</p> <p>Traitement médicamenteux lorsque les symptômes sont gênants, au long cours ou parfois seulement pendant l'hiver</p> <p>Kinésithérapie</p> <p>Activités sportives d'entretien</p> <p>Dispense de sports</p>	<p>Éviter les efforts en milieux froids (risque de noyade si baignade en eau froide) Éviter le jeûne</p> <p>En 1^{re} intention</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez l'adulte : mexilétine (Mexitil®) après avis cardiologique, introduction par paliers de 200 mg/semaine en fonction de la tolérance et de l'efficacité, jusqu'à un maximum de 600 mg/j en 3 prises, au moment des repas. • Chez l'enfant : carbamazépine (Tégréto®) 10 mg/kg/j à atteindre de façon progressive, sous surveillance cutanée et biologique, à la fois hématologique (risque d'agranulocytose) et hépatique (hépatite), tous les 15 jours les deux 1^{ers} mois, puis tous les 3 à 6 mois • En cas d'accès de faiblesse musculaire invalidants : ajouter de l'acétazolamide (Diamox®) 250 mg/j, sous surveillance du ionogramme, de la fonction rénale et de l'uricémie tous les 3 mois et échographie rénale annuelle <p>En 2^e intention</p> <p>Si mexilétine contre-indiquée ou mal tolérée chez l'adulte : carbamazépine (Tégréto®) à introduire progressivement jusqu'à 200 mg 3x/j, sous surveillance cutanée, hématologique et hépatique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Massages décontracturants, étirements, balnéothérapie lors des périodes d'exacerbation (hiver, grossesse...) ou pour lutter contre l'installation des rétractions tendineuses en cas d'atteintes sévères • 2 séances par semaine, en fonction de la sévérité de la maladie et de la présence ou non de rétractions <p>Sports n'exposant pas au froid</p> <p>À la demande, selon les sports et la période de l'année</p>
	<p>Interrompre le traitement de fond, les médicaments habituellement utilisés étant déconseillés (Mexitil®, Tégréto®, Diamox®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prendre le relais par des séances de kinésithérapie (massages décontracturants et étirements) • Favoriser un accouchement sans poussée active
	<p>Précautions anesthésiques</p>	<p>Pas de contre-indication à une anesthésie générale ou par péridurale, mais des précautions doivent être prises :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les agents dépolarisant la membrane musculaire (potassium, succinylcholine...) peuvent provoquer des difficultés pour l'intubation et la ventilation mécanique (risque de spasmes des masséters, des muscles respiratoires et laryngés) • en per et postopératoire : maintenir la température corporelle et le taux de potassium dans les normes habituelles, éviter le jeûne prolongé (survenue possible au réveil d'une détresse respiratoire et/ou d'épisode de faiblesse musculaire généralisée) • éviter l'utilisation d'anesthésiques volatils et de suxaméthonium (risque d'hyperthermie discuté)



La paramyotonie congénitale concerne moins d'une personne sur 100 000. Sa première description date de 1886. Le gène en lien avec la maladie a été identifié près d'un siècle plus tard. Transmise sur le mode autosomique dominant, la paramyotonie congénitale est une maladie chronique, qui nécessite un suivi médical spécialisé en moyenne deux à quatre fois par an, selon sa gravité. Les symptômes évoluent peu au cours de la vie et le pronostic vital n'est pas engagé. Néanmoins, la raideur musculaire et les éventuels accès paralytiques peuvent avoir un retentissement fonctionnel sur certaines activités quotidiennes et être responsables d'une situation de handicap important.

Aspects génétiques et physiopathologie

Le gène en cause (*SCN4A*) est localisé sur le chromosome 17, en 17q13.1-q13.3. Plusieurs mutations faux-sens ont été identifiées. Ce gène code la sous-unité α du canal sodium musculaire, une protéine qui facilite le passage des ions sodium à travers la membrane cellulaire des fibres musculaires. Dans la paramyotonie congénitale, il existe une hyperexcitabilité membranaire. La phase d'inactivation rapide des canaux sodium, qui suit normalement la contraction musculaire, est altérée. Les canaux sodium sont réactifs plus rapidement et de nouveaux potentiels d'action sont générés, d'où les salves myotoniques.

Tableau fonctionnel et traitement

La symptomatologie s'avère très variable d'un patient à l'autre. Chez certains patients, l'exercice ou l'exposition au froid suffit à déclencher les symptômes. Pour d'autres, les symptômes apparaissent uniquement lorsque ces deux facteurs sont présents de façon simultanée (effort réalisé au froid). De même, la myotonie peut être discrète, avec un retentissement fonctionnel faible, ou au contraire entraîner une contraction musculaire quasi permanente avec risque de rétractions tendineuses à terme. La symptomatologie évolue peu avec les années. Sa sévérité guide la prise en charge thérapeutique. Un traitement médicamenteux ne sera entrepris qu'en cas de gêne fonctionnelle majeure. Les médicaments bloquant les canaux sodiques se montrent efficaces dans la paramyotonie congénitale. Ils réduisent le nombre de canaux

sodium disponibles à la dépolarisation. Chez l'adulte, le Mexitil® (mexilétine) est celui qui présente le meilleur rapport bénéfices/risques. Le Tégréto® (carbamazépine) lui sera préféré chez l'enfant en première intention, compte tenu d'une forme galénique pédiatrique plus maniable. En cas d'accès de paralysie invalidants, le Diamox® (acétazolamide) sera ajouté. En acidifiant le pH intracellulaire, ce médicament modifie la cinétique des canaux ioniques.

Mise en évidence clinique d'une myotonie

- Percussion avec un marteau à réflexe du corps charnu d'un muscle (quel qu'il soit, langue comprise) : elle provoque une indentation, qui persiste au-delà de quelques secondes
- Répétition soutenue d'un mouvement de fermeture-ouverture de la main ou des yeux : elle entraîne une difficulté à la décontraction musculaire
- Mouvement brusque des yeux vers le bas : il entraîne un découverture de la sclère (signe de *lid-lag*) en cas de myotonie palpébrale

Un syndrome de chevauchement à connaître

Un *overlap syndrome* entre la paramyotonie congénitale et la paralysie périodique hyperkaliémique familiale (HYP) a été rapporté, sous le nom de « paralysie périodique hyperkaliémique avec myotonie paradoxale » (*periodica paramyotonica*). Les patients qui en sont atteints présentent, comme dans la paramyotonie congénitale, des accès de paralysie au décours des accès de raideur. Ils présentent également des accès isolés de paralysie, déclenchés par l'immobilité prolongée, le repos après les efforts intenses, le froid, l'ingestion d'aliments riches en potassium et le jeûne, comme dans la paralysie périodique hyperkaliémique familiale. La myotonie n'est souvent retrouvée qu'à l'EMG. L'analyse moléculaire met en évidence des mutations du gène *SCN4A*.

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

Canalopathies musculaires

Fiche Technique Savoir et Comprendre, AFM, 2010

Myotonies congénitales

Fiche Technique Savoir et Comprendre, AFM, 2010

Paralysies périodiques

Fiche Technique Savoir et Comprendre, AFM, 2010

Myotonies du canal sodium

Fiche Technique Savoir et Comprendre, AFM, 2010