

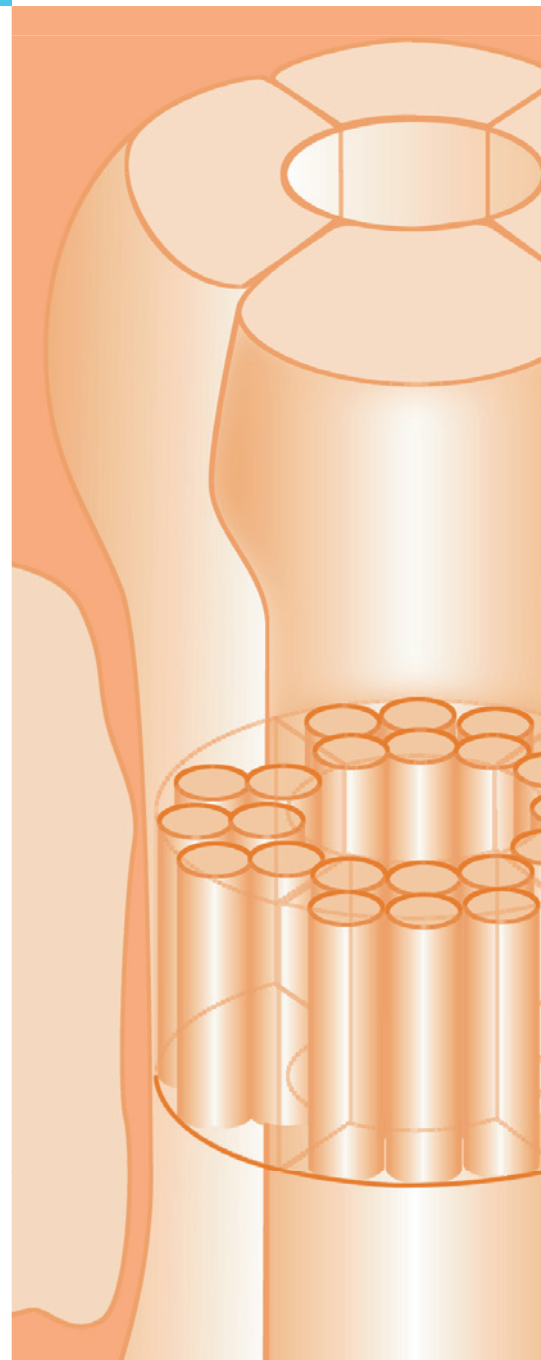


FICHE TECHNIQUE

Paralysies périodiques

Les paralysies périodiques sont des affections génétiques rares. Elles font partie des canalopathies musculaires, une famille de maladies caractérisées par une atteinte des canaux ioniques voltage-dépendants. Ces protéines transmembranaires jouent un rôle dans l'excitabilité des fibres musculaires. Pour les paralysies périodiques, des mutations du gène codant le canal calcium, le canal sodium ou le canal potassium musculaire, sont à l'origine d'un état d'inexcitabilité des fibres musculaires. Elles se manifestent par l'apparition, dans l'enfance ou l'adolescence, d'accès de faiblesse musculaire concomitants à des variations de la kaliémie. La fréquence de survenue, la durée et la sévérité des épisodes de paralysie sont variables. On distingue la paralysie périodique hypokaliémique (de type 1 ou de type 2), la paralysie périodique hyper/normokaliémique, et le syndrome d'Andersen-Tawil, une paralysie périodique le plus souvent hypokaliémique avec troubles du rythme cardiaque et signes dysmorphiques. Dans les trois cas, le mode de transmission de la maladie est autosomique dominant. L'interrogatoire, l'examen clinique et l'électromyogramme guident les tests génétiques, qui confirment le diagnostic. Le traitement est symptomatique.

NOVEMBRE 2010





Paralysie périodique hypokaliémique, type 1 (maladie de Westphal) et type 2

SIGNES OU SYMPTÔMES	PENSER À RECHERCHER
<ul style="list-style-type: none"> • Âge de début : en général dans la 2^e décennie, parfois dans la 1^e • Épisodes de paralysie ou de faiblesse musculaire <ul style="list-style-type: none"> - durée de quelques heures à plusieurs jours - classiquement déclenchés par le repos après un effort intense ou inhabituel, ou après une immobilité prolongée (trajet en voiture, en train ou en avion, après 2 à 3 heures de cours...) - localisés à un ou plusieurs membres - survenant plus souvent la nuit, constatés le matin au réveil • Vers la 3^e - 4^e décennie : possible disparition des épisodes de paralysie et/ou apparition d'une gêne motrice ou d'un déficit musculaire permanent, à prédominance pelvienne (difficultés pour monter les escaliers, se lever d'une chaise, courir...) 	<ul style="list-style-type: none"> • Para/tétraparésie ou para/tétraplégie ou plus rarement monoparésie transitoire, flasque, progressant des ceintures vers les extrémités et régressant en sens inverse de façon spontanée • Signes de gravité : gêne respiratoire et/ou troubles de la déglutition • Prévalence nocturne des crises, durée en règle supérieure à 2 heures • Facteurs déclenchant les crises : repos après un effort intense ou inhabituel, immobilité prolongée, repas riche en sucres (lents ou rapides), froid, stress, fièvre, grossesse, glucocorticoïdes, cycle menstruel, anesthésie • Hypokaliémie percritique : gravité si $\leq 2,5$ mmol/l • Troubles du rythme ou de la conduction cardiaque en cas d'hypokaliémie sévère (rares) • Entre les crises : absence de myotonie, déficit moteur permanent possible à long terme (myopathie vacuolaire) • Hérédité autosomique dominante

Paralysie périodique hyper/normokaliémique (adynamie épisodique de Gamstorp)

<ul style="list-style-type: none"> • Âge de début : souvent dans la 1^{re} décennie, de façon exceptionnelle très tôt (nourrisson) • Épisodes de paralysie ou de faiblesse musculaire <ul style="list-style-type: none"> - durée de quelques minutes à quelques heures - classiquement déclenchés par le repos après un effort intense ou inhabituel, ou après une immobilité prolongée (trajet en voiture, train, avion ou après 2 à 3 h de cours...) - localisés à un ou plusieurs membres - survenant plutôt dans la journée • Vers la 3^e - 4^e décennie : possible disparition des épisodes de paralysie et/ou apparition d'une gêne motrice ou d'un déficit musculaire permanent, à prédominance pelvienne (difficultés pour monter les escaliers, se lever d'une chaise, courir...) 	<ul style="list-style-type: none"> • Para/tétraparésie ou para/tétraplégie ou plus rarement monoparésie transitoire, flasque, parfois asymétrique • Signes de gravité : gêne respiratoire et/ou troubles de la déglutition (rares) • Prévalence diurne des crises, durée en général inférieure à 2 h • Facteurs déclenchant les crises : jeûne, aliments riches en potassium, repos après un exercice, immobilité prolongée, froid, glucocorticoïdes, grossesse, fièvre, stress, cycle menstruel, anesthésie • Hyperkaliémie percritique (jamais majeure), voire normokaliémie • Entre les crises : myotonie possible, déficit moteur permanent possible à long terme (myopathie vacuolaire) • Hérédité autosomique dominante
---	---

Syndrome d'Andersen-Tawil (paralysie périodique avec dysrythmie cardiaque, sensible au potassium)

<ul style="list-style-type: none"> • Âge de début : 1^{re} ou 2^e décennie • Épisodes de paralysie ou de faiblesse musculaire <ul style="list-style-type: none"> - durée de quelques heures à quelques jours - classiquement déclenchés par le repos après un effort intense ou inhabituel, ou après une immobilité prolongée (trajet en voiture, en train ou en avion, après 2 à 3 heures de cours...) - localisés à un ou plusieurs membres - survenant plutôt la nuit • Palpitations, syncopes • Difficultés d'apprentissage 	<ul style="list-style-type: none"> • Para/tétraparésie ou para/tétraplégie ou monoparésie plus rare transitoire, flasque, progressant des ceintures vers les extrémités et régressant en sens inverse de façon spontanée • Signes de gravité : gêne respiratoire et/ou troubles de la déglutition et/ou trouble du rythme ventriculaire • Prévalence nocturne des crises, durée en règle supérieure à 2 heures • Facteurs déclenchant les crises : repos après un effort, immobilité prolongée, repas riches en hydrates de carbone, fièvre, stress, cycle menstruel, grossesse, anesthésie • Trouble du rythme cardiaque à l'ECG • Syndrome dysmorphique non spécifique et inconstant, très souvent discret, touchant la face et les extrémités : 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) • Entre les crises : déficit moteur permanent possible à long terme (myopathie vacuolaire) • Hérédité autosomique dominante
--	--

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

ORIENTATIONS

- **Dosage sanguin des CPK** : normal ou élevé en percritique
- **Ionogramme sanguin** : hypokaliémie percritique d'intensité variable
- **EMG** : *pattern IV*
 - au repos : pas de salve myotonique
 - test d'effort bref répété : pas d'anomalie
 - test d'effort long : diminution progressive (décrément) et importante (20 à 30%) de l'amplitude du potentiel d'action musculaire (PA) au cours du repos post-exercice
- **ECG** : signes d'hypokaliémie, troubles du rythme ou de la conduction (rares)
- **Biopsie musculaire** : sans intérêt pour le diagnostic, normale ou parfois myopathie vacuolaire
- **Tests génétiques** : mutations du gène *CACNL1A3* (canal calcium) localisé sur le chromosome 1 (paralysie périodique hypokaliémique de type 1) ou du gène *SCN4A* (canal sodium), localisé sur le chromosome 17 (type 2)

Traitement des crises

Traitement préventif

Anesthésie générale

Prise en charge du déficit moteur permanent

- **Dosage sanguin des CPK** : normal ou élevé pendant les crises
- **Ionogramme sanguin** : hyperkaliémie percritique modérée (inconstante)
- **EMG** : *pattern V*
 - au repos : salves myotoniques possibles
 - test d'effort bref répété : augmentation de l'amplitude du potentiel d'action (PA) (incrément) juste après l'exercice, s'accroissant avec sa répétition
 - test d'effort long : diminution progressive (décrément) et importante (20 à 30%) de l'amplitude du PA au cours du repos post-exercice
- **ECG** : signes d'hyperkaliémie en percritique
- **Biopsie musculaire** : sans intérêt pour le diagnostic, normale ou parfois myopathie vacuolaire
- **Tests génétiques** : mutations du gène *SCN4A* (canal sodium) localisé sur le chromosome 17

Traitement des crises

Traitement préventif

Anesthésie générale

Prise en charge du déficit moteur permanent

- **Dosage sanguin des CPK** : normal ou élevé pendant les crises
- **Kaliémie percritique** : le plus souvent basse, parfois normale ou élevée
- **EMG** : *pattern IV* le plus souvent
 - au repos : pas de salve myotonique
 - test d'effort bref répété : pas d'anomalie
 - test d'effort long : diminution progressive (décrément) et importante (20 à 30%) de l'amplitude du potentiel d'action musculaire (PA) au cours du repos post-exercice
- **ECG** : onde U, aspect QT long, troubles du rythme ventriculaire

Traitement des crises si hypokaliémie

Traitement préventif de fond

Gestion du risque cardiaque

Malposition et/ou agénésie dentaire

Clinodactylie

Troubles d'apprentissage

Anesthésie

- **Tests génétiques** : mutations du gène *KNJ2* (canal potassium) localisé sur le chromosome 17

THÉRAPEUTIQUES

- Recharge potassique orale : 3g d'un sel de chlorure de potassium en comprimé (Kaléorid®), gélule (Diffu-K®) ou solution aqueuse contenant 10 à 20% de KCl, renouvelable 3 à 4 h après si insuffisant

Attention :

- éviter tout apport sucré concomitant
- le déficit moteur peut empêcher la prise médicamenteuse si le/la patient(e) est tout(e) seul(e)
- Persistance des signes et/ou signes de gravité clinique et/ou kaliémie $\leq 2,5$ mmol/l :
 - recharge potassique IV à la seringue électrique branchée en Y sur une perfusion de sérum physiologique (pas de sérum glucosé) : KCl ≤ 40 mEq/l et débit $\leq 0,3$ mmol/kg/h
 - transfert en réanimation éventuel
 - surveillance ECG
- Régime pauvre en sel (2 à 3 g/j) et en hydrates de carbone (50 à 60 g/j)
- En cas de crises fréquentes et/ou gênantes :
 - Diffu-K® : 3 à 12 gel/j en fonction des symptômes, en 3 prises minimum
 - si effet insuffisant : acétazolamide (Diamox®) 250mg/j, sous surveillance du ionogramme, de la fonction rénale et de l'uricémie tous les 3 mois et échographie rénale annuelle
 - si aggravation sous Diamox® ou intolérance : spironolactone (Aldactone®)
- Proscrire les perfusions de sérum glucosé
- Maintenir constantes la température corporelle, la kaliémie et la glycémie en per et postopératoire
- Éviter les anesthésiques volatils, le suxaméthonium et les agents dépolarisant la membrane musculaire

Kinésithérapie : travail de la statique lombaire et lutte contre les rétractions (mobilisations passives, actives aidées...), apprentissage d'aides techniques si nécessaire

- Abstention : les crises régressent le plus souvent de façon rapide et spontanée
- Pour écourter l'épisode : maintien d'une activité physique légère (marche), ingestion d'une boisson ou d'un aliment sucré, ou inhalation de salbutamol (Ventoline®)
- Éviter le jeûne et le froid
- Exercice musculaire modéré sans arrêt brutal
- Traitement médicamenteux :
 - Acétazolamide (Diamox®) 1 cp/j (ou $\frac{1}{2}$ cp x 2/j) pour réduire la fréquence et/ou la gravité des crises sous surveillance du ionogramme, de la fonction rénale et de l'uricémie tous les 3 mois et échographie rénale annuelle
 - si contre-indiqué : diurétique thiazidique, furosémide (Lasilix®)
- Maintenir constantes la température corporelle, la kaliémie et la glycémie en per et postopératoire
- Les agents dépolarisant la membrane musculaire (potassium, succinylcholine...) peuvent provoquer des difficultés d'intubation et de ventilation mécanique
- Éviter les anesthésiques volatils, le suxaméthonium et les agents dépolarisant la membrane musculaire

Kinésithérapie : travail de la statique lombaire et lutte contre les rétractions (mobilisations passives, actives aidées...), apprentissage d'aides techniques si nécessaire

- Recharge potassique orale : 3g d'un sel de chlorure de potassium en comprimé (Kaléorid®), gélule (Diffu-K®) ou solution aqueuse contenant 10 à 20% de KCl, renouvelable 3 à 4 h après si insuffisant

Attention :

- éviter tout apport sucré concomitant
- le déficit moteur peut empêcher la prise médicamenteuse si le/la patient(e) est tout(e) seul(e)
- Persistance des signes et/ou signes de gravité clinique et/ou kaliémie $\leq 2,5$ mmol/l :
 - recharge potassique IV à la seringue électrique branchée en Y sur une perfusion de sérum physiologique (pas de sérum glucosé) : KCl ≤ 40 mEq/l et débit $\leq 0,3$ mmol/kg/h
 - transfert en réanimation éventuel
 - surveillance ECG
- Régime pauvre en sel (2 à 3 g/j) et en hydrates de carbone (50 à 60 g/j)
- Traitement médicamenteux : supplémentation potassique par Diffu-K® 3 à 12 gel/j en fonction des symptômes, en 3 prises minimum ET acétazolamide (Diamox®) 250 à 500 mg/j, sous surveillance du ionogramme, de la fonction rénale et de l'uricémie tous les 3 mois et échographie rénale annuelle
- Surveillance cardiologique
- Défibrillateur cardiaque implantable si nécessaire
- Médicaments contre-indiqués ou déconseillés : les mêmes que pour les syndromes du QT long familial (voir le site <http://asso.orpha.net/CRCM/>)

Orthodontie

Attelle de maintien nocturne

Bilan neuropsychologique et éventuelle prise en charge

- Proscrire les perfusions de sérum glucosé
- Maintenir constantes la température corporelle, la kaliémie et la glycémie en per et postopératoire
- Éviter les anesthésiques volatils, le suxaméthonium et les agents dépolarisants la membrane musculaire
- Éviter les anesthésiques halogénés (allongement de QT)



Les différentes paralysies périodiques ont été décrites pour la première fois entre 1956 et 1979. Les gènes en lien avec ces maladies et les protéines qu'ils codent ont été identifiés entre 1990 et 2001. On estime qu'il existe aujourd'hui en France une centaine de familles atteintes de paralysie périodique hypokaliémique ou hyper/normokaliémique, et une vingtaine de familles concernées par le syndrome d'Andersen-Tawil. Les paralysies périodiques sont des maladies chroniques, qui nécessitent un suivi médical spécialisé (une consultation 1 à 2 fois par an). Le syndrome d'Andersen-Tawil réclame de surcroît un suivi cardiologique spécialisé.

Attention aux corticoïdes

La prescription de corticoïdes chez les patients atteints de paralysies périodiques, quelle qu'en soit la forme, doit être bien pesée du fait du risque accru d'accès paralytiques sévères et ce dès la première prise médicamenteuse.

Les paralysies périodiques, en bref

Aspects génétiques et physiopathologie

Le gène en cause diffère suivant le type de paralysie périodique, mais il code toujours un canal ionique (sodium, potassium ou calcium). Ces canaux ioniques sont des protéines transmembranaires qui permettent le passage des ions à travers la membrane de la cellule musculaire. Ce faisant, ils jouent un rôle dans la dépolarisation et la repolarisation de la cellule musculaire. Des mutations du gène *SCNA4*, qui code la sous-unité α du canal sodium, peuvent provoquer une paralysie périodique hyper/normokaliémique ou une paralysie hypokaliémique de type 2. Ce gène se trouve sur le chromosome 17 en 17q13.1-q13.3. Des mutations du gène *KCNJ2*, qui code la sous-unité α du canal potassium, sont responsables du syndrome d'Andersen-Tawil. Ce gène se trouve sur le chromosome 17 en 17q-23. Des mutations du gène *CACNL1A3*, qui code la sous-unité α du canal calcium, provoquent une paralysie hypokaliémique de type 1. Ce gène se trouve sur le chromosome 1 en 1q31-32. Les différentes mutations en cause ont un effet identique : elles conduisent à un état d'inexcitabilité de la fibre musculaire, par dépolarisation excessive ou par hyperpolarisation. À noter que l'hypokaliémie qui accompagne les paralysies périodiques hypokaliémiques est liée à une entrée du potassium dans les cellules (hypokaliémie de transfert) et non à une déplétion potassique.

Tableau clinique et traitement

Dans les paralysies périodiques hypokaliémiques, les crises sont plus longues mais moins fréquentes que dans les paralysies hyperkaliémiques. Pour le syndrome d'Andersen-Tawil, le risque cardiaque est indépendant de la gravité de l'atteinte musculaire. Il exige donc une prise en charge cardiologique spécifique et spécialisée. Dans toutes les formes de paralysies périodiques, il peut apparaître, au cours de la 3^e ou 4^e décennie de vie, parfois plus tôt, un déficit musculaire permanent à prédominance pelvienne, qui se présente comme une myopathie des ceintures. Il conduit rarement à une impotence nécessitant l'usage d'un fauteuil roulant. Une téléalarme peut être utile pour les patients atteints d'une paralysie périodique vivant seuls car ils peuvent avoir du mal à prendre un traitement en cas de crise.

Conseil génétique

Les paralysies périodiques se transmettent sur un mode autosomique dominant. La pénétrance est complète pour les formes hyperkaliémiques. Elle est incomplète pour le syndrome d'Andersen-Tawil (existence de porteurs asymptomatiques du gène muté) ainsi que pour les paralysies périodiques hypokaliémiques (pénétrance de 100% chez les hommes, de 50% chez les femmes). Hormis le syndrome d'Andersen-Tawil, il n'est pas réalisé systématiquement de diagnostic pré-symptomatique (DPS) avant l'âge de 18 ans. Néanmoins, en amont, des précautions anesthésiques doivent être prises de façon systématique chez tous les enfants et les adolescents potentiellement porteurs du gène muté. Dans le syndrome d'Andersen-Tawil, compte tenu du risque cardiaque et de la possibilité de suivre un traitement dédié, un DPS est possible chez l'enfant.

Grossesse

Le Diamox® est déconseillé pendant la grossesse. La grossesse et l'accouchement sont des situations à risque de recrudescence des épisodes de paralysie. L'accouchement est en général possible par voie basse, sous anesthésie péridurale. Il faut cependant s'efforcer de limiter les efforts d'expulsion (poussée active) et d'éviter les facteurs déclenchant potentiels (perfusion de sérum glucosé pour les formes hypokaliémiques, variation de la kaliémie et de la glycémie,...).

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/>



En savoir +

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

Paramyotonie congénitale

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

