

Mise au point

## Cœur et myotonie de Steinert

*Heart and Steinert's disease*

A. Fayssoil<sup>a,\*</sup>, O. Nardi<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *University of medicine and dentistry of New Jersey, Camden, États-Unis*

<sup>b</sup> *Intensive care medicine, Raymond Poincaré university hospital, 92380 Garches, France*

Reçu le 5 avril 2007 ; accepté le 21 décembre 2010

Disponible sur Internet le 11 janvier 2011

---

### Résumé

La myotonie de Steinert est une maladie autosomique dominante caractérisée par une myotonie avec atteinte multisystémique. C'est la plus fréquente des dystrophies musculaires de l'adulte. L'atteinte cardiaque peut se révéler par la présence de cardiomyopathie mais surtout par la présence de troubles de conduction et d'arythmies ventriculaires.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Myotonie de Steinert ; CTG ; Mort subite ; Troubles de conduction ; Arythmie ventriculaire

### Abstract

Myotonic dystrophy type 1 (Steinert disease) is an autosomal dominant disease characterized by myotonia and multiorgan damage. This latter is the most frequent of the adult-onset muscular dystrophies. Heart involvement is often associated, including cardiomyopathies, atrioventricular block, atrial and ventricular arrhythmias.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

*Keywords*: Steinert's disease; CTG; Sudden death; Conduction abnormalities; Ventricular arrhythmia

---

## 1. Introduction

La dystrophie myotonique de Steinert est une maladie génétique de transmission autosomique dominante. Elle est due à une expansion du triplet cytosine-thymine-guanine (CTG) dans le gène codant pour une protéine kinase « *myotonic dystrophy protein kinase* », DMPK, située sur le bras long du chromosome 19 (19q13-3) [1]. L'incidence de la maladie est estimée à un pour 8000 naissances [2]. La forme classique associe une atteinte musculaire plutôt distale à type de myotonie avec une atteinte du visage et une calvitie précoce, une atteinte respiratoire, des troubles du sommeil à type de syndrome d'apnées du sommeil, une atteinte endocrinienne avec hypogonadisme et intolérance glucidique, une atteinte oculaire (cataracte), des troubles neurologiques à type de retard intellectuel, des troubles digestifs et une atteinte cardiaque. Cette dernière est infraclinique ini-

tialement et elle est présente chez 89 % des sujets à des stades avancés de la maladie [3]. Il s'agit principalement de troubles de conduction et d'arythmies. La mortalité cardiovasculaire est estimée à 30 %, due à la combinaison de dysfonction progressive du ventricule gauche, d'infarctus du myocarde de complications thromboemboliques pulmonaires et de mort subite [2,3].

## 2. Génétique et physiopathologie

La protéine DMPK, une « sérine/thréonine » kinase, est exprimée essentiellement au niveau musculaire squelettique et cardiaque [4]. Le gène codant pour la protéine DMPK est localisé au niveau du bras long du chromosome 19 en 19q13.3 [1]. L'amplification du triplet CTG peut atteindre 50 à 2000 chez les sujets malades [5]. La transmission de la myotonie de Steinert est autosomique dominante avec un phénomène d'anticipation. En effet, il existe une tendance à l'aggravation et à l'apparition précoce de la maladie à chaque génération descendante. Ce phénomène d'anticipation serait lié à une amplification du gène

---

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : fayssoil2000@yahoo.fr (A. Fayssoil).

CTG. Le nombre de répétition du triplet CTG semble aussi influencer la survenue de complications cardiaques [6].

La physiopathologie sous-jacente dans la pathologie est encore mal élucidée. L'accumulation intranucléaire d'ARN complémentaire des CTG est toxique pour la cellule musculaire ; en effet, elle entraîne des défauts d'épissage de l'ARNm de nombreuses autres protéines [7]. Ce phénomène physiopathologique lié à l'accumulation d'ARN complémentaire des CTG est plus délétère pour la cellule que les anomalies liées à la protéine *DMPK*.

La protéine *DMPK* interviendrait dans l'homéostasie calcique [8]. En effet, l'expression de cette protéine au niveau des cardiomyocytes est très élevée dans le réticulum sarcoplasmique à côté des récepteurs à la ryanodine et du phospholamban [8]. Le calcium joue un rôle important dans la régulation de la contraction – relaxation des cardiomyocytes. Le phospholamban contrôle l'activité du SERCA 2a, protéine impliquée dans la recapture du calcium pendant la relaxation des cardiomyocytes. L'absence de phosphorylation du phospholamban inhibe l'activité de SERCA2a ; à l'inverse, la phosphorylation du phospholamban active l'activité de SERCA2a, entraînant la recapture du calcium au niveau du réticulum sarcoplasmique [9]. Il a été retrouvé chez les souris *DMPK*–/– une hypophosphorylation du phospholamban au niveau du réticulum sarcoplasmique à l'origine d'une relaxation anormale au niveau musculaire [8].

Enfin sur le plan histologique, Nguyen et al. [10], dans une étude portant sur l'analyse du tissu de conduction dans la myotonie de Steinert, ont retrouvé une grande incidence d'hypertrophie des myocytes et une fibrose interstitielle.

### 3. Diagnostic

Il existe trois formes de myopathie de Steinert : une forme congénitale, une forme classique et une forme bénigne. La forme congénitale est la plus grave. Cliniquement, il existe une grande hypotonie avec des troubles de la déglutition associés à une détresse respiratoire. Le risque de décès est important en période néonatale. La forme bénigne est d'apparition tardive. Elle se caractérise cliniquement par un tableau de cataracte et une calvitie.

La forme classique se manifeste parfois vers l'adolescence mais le plus souvent à l'âge adulte vers 30 à 40 ans. Elle se caractérise par une atteinte multi systémique avec une atteinte musculaire, cardiaque, oculaire, endocrinien, neurologique avec souvent une calvitie précoce.

L'atteinte musculaire associe une faiblesse et une atrophie surtout distales et il existe aussi une atteinte des muscles du visage. La lèvre inférieure est souvent inversée. La myotonie se caractérise par une lenteur anormale à la décontraction musculaire. Le suivi de l'atteinte musculaire se fait à l'aide du score MDRS (Tableau 1).

Il existe souvent aussi une atteinte respiratoire. Une hypersomnie diurne est souvent présente avec des troubles du sommeil ; il est important de réaliser une polysomnographie à la recherche de syndrome d'apnée du sommeil. L'atteinte endocrinienne est marquée par une intolérance glucidique, parfois une

Tableau 1  
Score MDRS muscular disability Rating Scale [2].

Grade	Description
1	Pas de faiblesse musculaire
2	Signes minimes (myotonie, atteinte faciale. . .)
3	Atteinte musculaire distale modérée
4	Atteinte musculaire proximale modérée
5	Atteinte musculaire sévère (fauteuil roulant)

hypothyroïdie et surtout un tableau d'hypogonadisme lié à une diminution de la réponse à la FSH. L'atteinte digestive est liée à une diminution de la mobilité du tube digestif avec dysphagie, constipation chronique et lithiase biliaire. L'atteinte neurologique est marquée par un léger déficit intellectuel. L'atteinte oculaire est quasiment constante avec une cataracte sous capsulaire postérieure. Enfin il faut faire attention à l'anesthésie des patients car il existe une sensibilité particulière à certains produits d'anesthésie.

Des examens complémentaires sont nécessaires pour affirmer le diagnostic :

- un électromyogramme (EMG) à la recherche des décharges myotoniques ;
- une biopsie musculaire à la recherche de centralisations nucléaires et d'hypertrophie des fibres de type I ;
- la biologie moléculaire à la recherche d'expansion anormale du triplet CTG.

En effet, il existe une amplification de répétition du triplet CTG situé dans la région 3' non codante du gène codant pour la protéine *DMPK*. Ce nombre est supérieur à 50 et peut atteindre 2000 chez les sujets malades [11]. L'analyse de l'ADN est réalisée soit par *polymerase chain reaction* (PCR), soit par technique de Southern Blot [11].

### 4. Atteintes cardiaques

Plusieurs types de complications cardiaques ont été rapportés dans la littérature. Cette atteinte peut se révéler par une dysfonction diastolique mais surtout par des complications rythmiques avec un risque non négligeable de mort subite.

Dans un travail ayant inclus 367 patients atteints de myotonie de Steinert et sur un suivi de dix ans, Mathieu et al. [2] ont retrouvé un taux de mortalité 7,3 plus élevé chez les sujets atteints de la maladie. La moyenne d'âge au moment du décès était de 53 ans. Quarante pour cent des décès étaient liées à des complications respiratoires et 30 % à des complications cardiaques à type de dysfonction du VG, cardiopathie ischémique, embolie pulmonaire et mort subite. Des troubles de conduction et des arythmies supra ventriculaires et ventriculaires sont souvent retrouvés chez les patients. Il semble exister une corrélation entre le score MDRS et l'atteinte cardiaque [6]. Il existe surtout un risque de mort subite d'origine rythmique [6,12] et la survie est inversement corrélée à la répétition du triplet CTG [12].

La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) reste habituellement longtemps conservée dans la myopathie de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2869141>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2869141>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)