

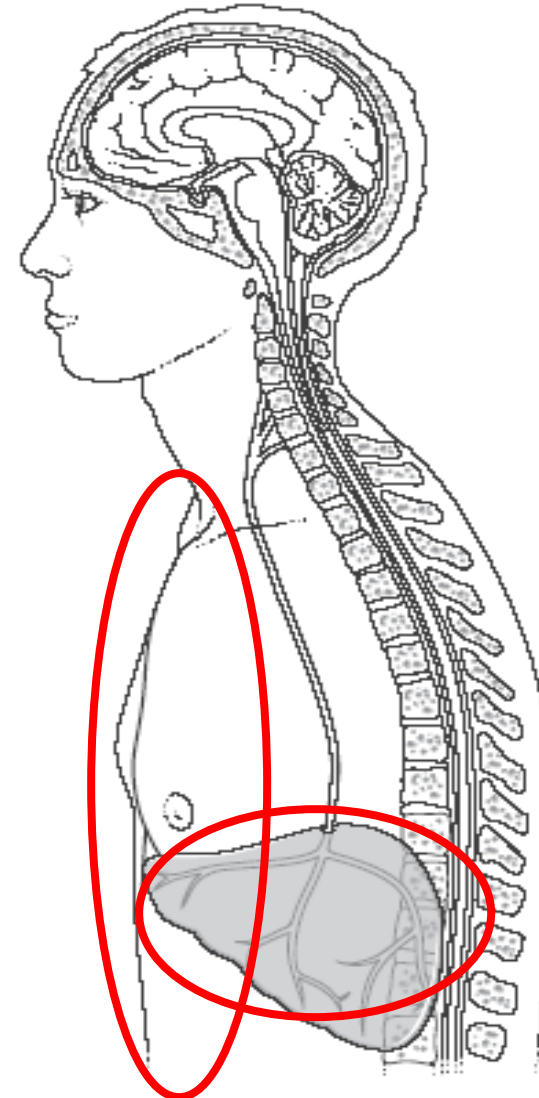
Manifestations respiratoires inaugurales des maladies neuromusculaires



Dr Stojkovic
Institut de Myologie
Centre de référence des maladies
neuromusculaires Ile de France Nord Est

PRINCIPALES MALADIES NEUROMUSCULAIRES SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER UN HANDICAP RESPIRATOIRE SUBAIGU OU CHRONIQUE

<p>Accidents vasculaires cérébraux Maladie de Parkinson Sclérose en plaques (SEP)</p>	<p>Système nerveux central</p>
<p>Traumatismes médullaires (C2-C4 pour l'inspiration, T6-T12 pour l'expiration) Syringomyélie SEP</p>	
<p><i>Atteinte du motoneurone :</i> - sclérose latérale amyotrophique - poliomyélite amyotrophie spinale</p>	<p>Système nerveux périphérique</p>
<p><i>Lésion du nerf phrénique :</i> - lésion traumatique ; - lésion chirurgicale (cœur/médiastin) - neuromyopathies de réanimation - polyradiculonévrite de Guillain-Barré ...</p>	
<p><i>Jonction neuromusculaire :</i> - myasthénie</p>	
<p><i>Atteintes musculaires :</i> - myopathies, myosites, myotonie de Steinert - hernies diaphragmatiques</p>	<p>Muscles</p>



Les maladies de la corne antérieure et du nerf périphérique

- **Syndrome de Guillain Barré (nombreuses publications)**

- **Green C et al.** Predictors of respiratory failure in patients with Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Med J Aust.*, 2018

(Installation des symptômes <7 jours, Att. Bulbaire, axiale, mbs sups++)

- **La sclérose latérale amyotrophique**

- *Chen et al, 1996. Motor neuron disease presenting as acute respiratory failure: a clinical and pathological study*
- *Lad, 2011. An 'acute' presentation of motor neuron disease*

- **Plus rarement les CIDP (PRN chroniques)**

- *Zivkovic et al, 2011: décompensation respiratoire dans 7 cas (5 formes rémittentes et 2 formes progressives)*
- *Stojkovic et al, 2003. Phrenic nerve palsy as a feature of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*

- **POEMS:**

- *Cao et al., POEMS syndrome presentation with progressive weakness in upper and lower limbs: A case report. Oncol Lett. 2017*
- *Delalande et al, Bilateral phrenic nerve paralysis, dysautonomia and restrictive cardiomyopathy in a case of POEMS syndrome, Rev. Neurol. 2012*

Causes and Outcomes of Acute Neuromuscular Respiratory Failure

Serrano et Rabinstein, Etude Mayo Clinic, 2010

- Etude menée de 2003 à 2009
 - Les auteurs ont colligé tous les patients admis en urgence pour détresse respiratoire nécessitant une intubation et ventilation
 - Exclusion de tous les patients ayant une pathologie cardiaque (décompensation OAP), une pathologie traumatique, un sepsis généralisé, une neuromyopathie de réanimation..
 - Deux groupes de patients
 - Maladie neuromusculaire connue
 - Maladies neuromusculaires identifiées suite aux investigations en réanimation ou en soins intensifs

Résultats de cette étude

- 85 patients inclus
- Age = 20 ans à 88 ans
- Facteurs de co-morbidité
 - Diabète, surpoids, apnée du sommeil connue.
- Facteurs déclenchant de la détresse respiratoire:
 - surinfection bronchique,
 - pneumopathie...(33% des cas)

Premier groupe de patients avec maladies neuromusculaires connues, n= 38 (45%)

- **Myasthénie:** 27 (32%)
- **Guillain-Barré:** 12 (14%)
- **SLA :** 12 (14%)
- **Myopathies :** 12 (14%)
 - Dermatomyosite
 - Myopathie nécrosante (anti-SRP)
 - Steinert
 - Dystrophies musculaires..
- **Post polio syndrome:** 3 (4%)
- **CIDP (PRNc) :** 2 (2%)
- **West Nile PRN:** 2 (2%)

Deuxième groupe de patients avec maladies neuromusculaires non connues, n= 47 (55%)

- **Guillain-Barré :** 12 (25%)
- **SLA :** 8 (14%)
- **Myasthénie :** 4 (0.08 %)
- **Myopathies :** 4 (0.08 %)
 - Dermatomyosite
 - Myopathie nécrosante (anti-SRP)
 - Steinert
 - Dystrophies musculaires..
- **CIDP (PRNc) :** 2 (0.04%)
- **West Nile PRN:** 2 (0.04%)
- **Post polio syndrome:** 1
- **Botulisme :** 1

- **Sans diagnostic:** 10 (21 %)

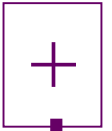


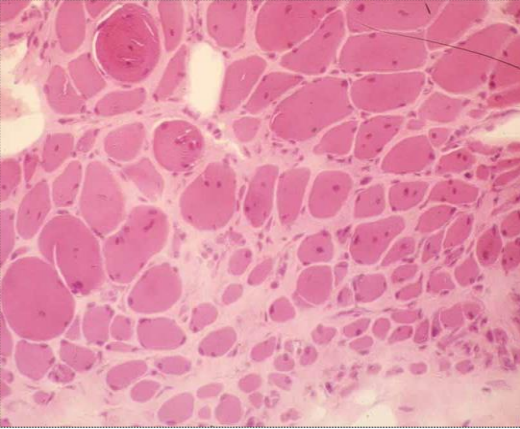
Pronostic

- Ventilation nécessaire, poursuivie
 - SLA
 - Steinert
 - Myopathies
 - Dystrophies
 - L'absence de maladie neuromusculaire connue
 - Facteur de mauvais pronostic
 - Ventilation plus longue
 - Hospitalisation longue en réanimation \Rightarrow complications

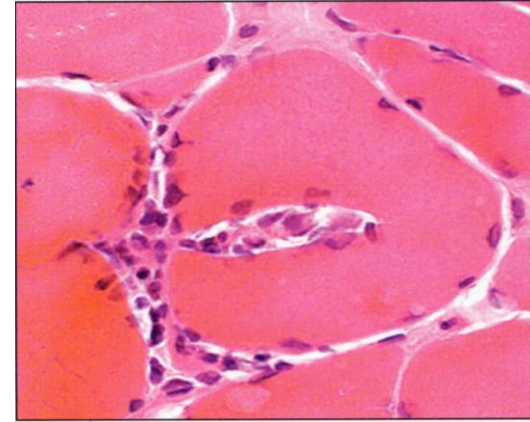
Muscle/Jonction Neuromusculaire

- Affections acquises de la jonction neuromusculaire:
 - Myasthénie auto-immune
- Affections musculaires acquises:
 - Polymyosites et dermatomyosites
 - Paralysie « hypokaliémique » (fuite K^+) associée à une paralysie diaphragmatique
- Affections génétiques:
 - Déficit en maltase acide
 - Myasthénies congénitales
 - Dystrophie myotonique de type 1
 - Myopathies congénitales
 - Mitochondriopathies



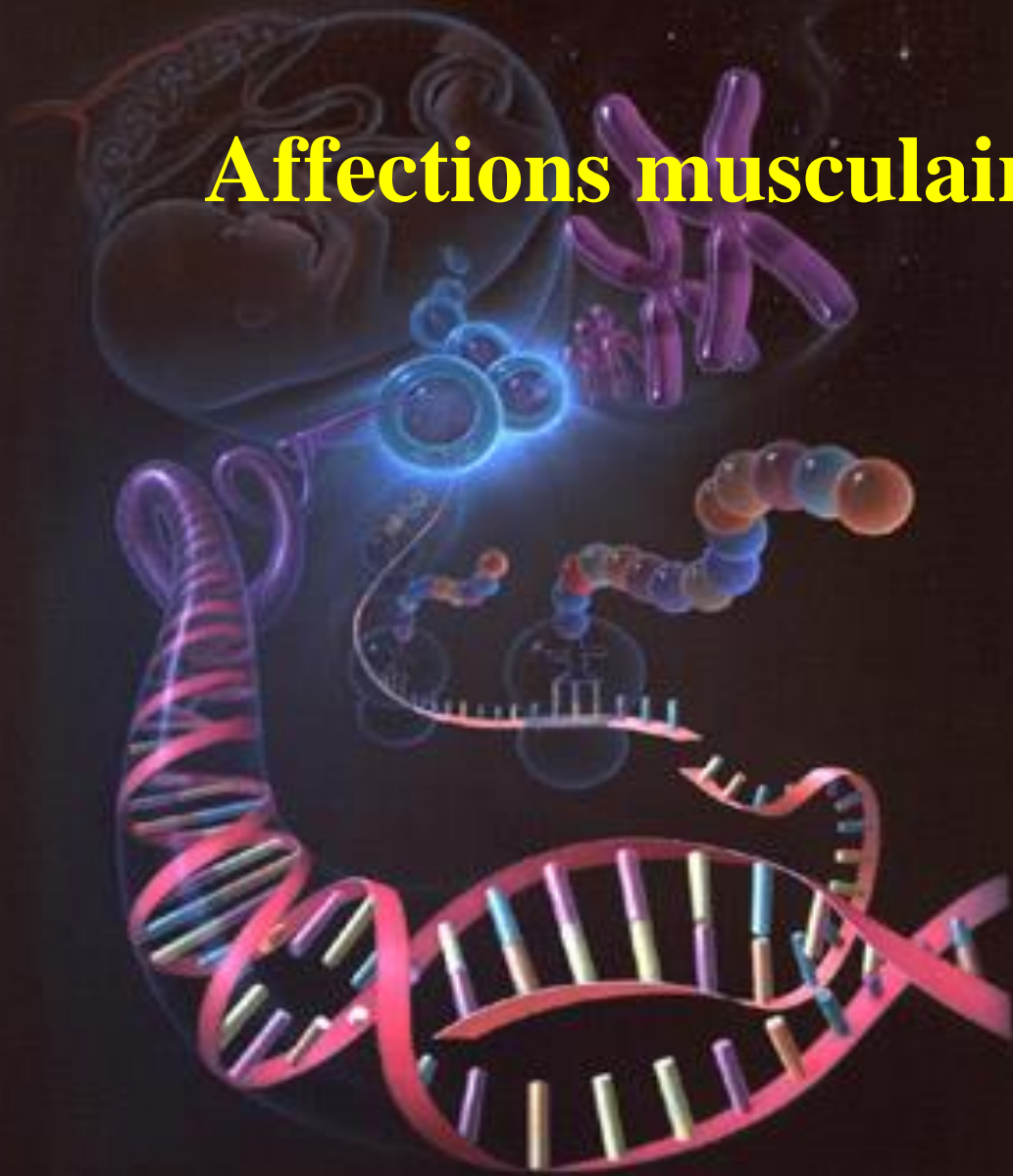


Myopathies inflammatoires



- PM et DM et myosites (induites par les TTT checkpoint inhibiteur)
 - Episodes respiratoires sévère aigües révélateurs de la maladie
 - Takase *et al*, 1989, Blanco *et al*, 1992, Cohen *et al*, 1993, Dauriat *et al*, 2002
 - Haddox *et al*. Pembrolizumab induced bulbar myopathy and respiratory failure with necrotizing myositis of the diaphragm. *Ann Oncol*. 2017
 - 1) **Atteinte diaphragmatique (étude sur 12 PM, 5 DM et 6 IBM):**
 - Teixeira *et al*, 2005
 - Observée dans 75% des cas, méconnue, latente
 - Hypoventilation nocturne
 - Parfois associée à une myosite des autres muscles respiratoires
 - 2) **Pneumopathie intersticielle:**
 - Notée dans 40 des DM et PM
 - Complication grave avec décès par I. Resp. dans 30 à 66 % des cas

Affections musculaires génétiques



Observation

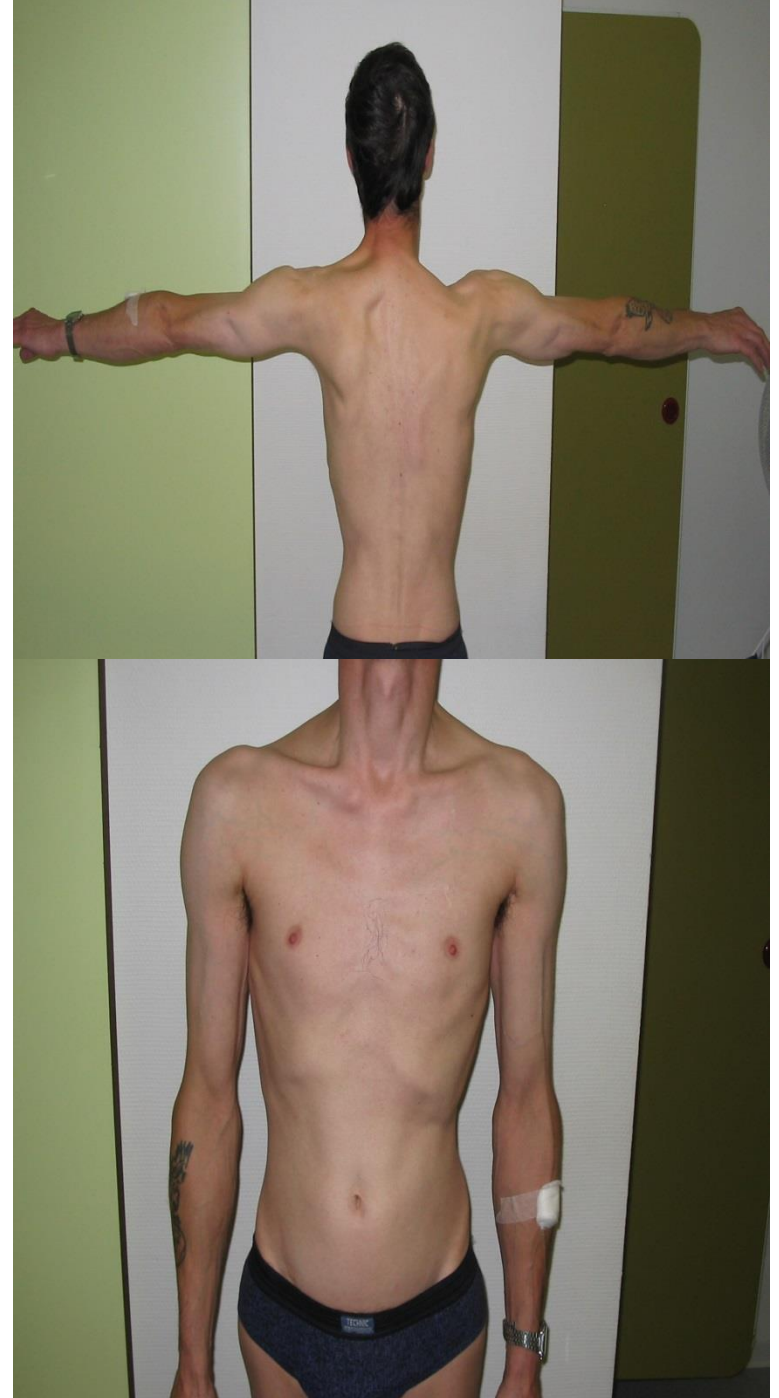
- Homme âgé de 41 ans, chauffeur de bus
 - Antécédents personnels et familiaux : aucun
 - Adressé par les confrères pneumologues en juin 2001
 - Dyspnée à l'effort depuis l'âge de 38 ans
-
- Habitudes: Tabac: 30 PA (arrêté en 2001)

Histoire

- Début 2001
 - Asthénie importante
 - Somnolence diurne, céphalées
 - Pneumopathie à Legionnella en Fev. 2001
 - Hospitalisation pour décompensation respi.
Intubation, ventilation pendant 7 jours
 - Explorations respiratoires au décours:
 - CV à 60% de la théorique, couché à 40%
 - VEMS à 58% de la théorique
 - Réduction très importante des P_Imax et P_emax
 - Hypoxie, hypercapnie
 - Désaturation nocturne avec nadir < 50%

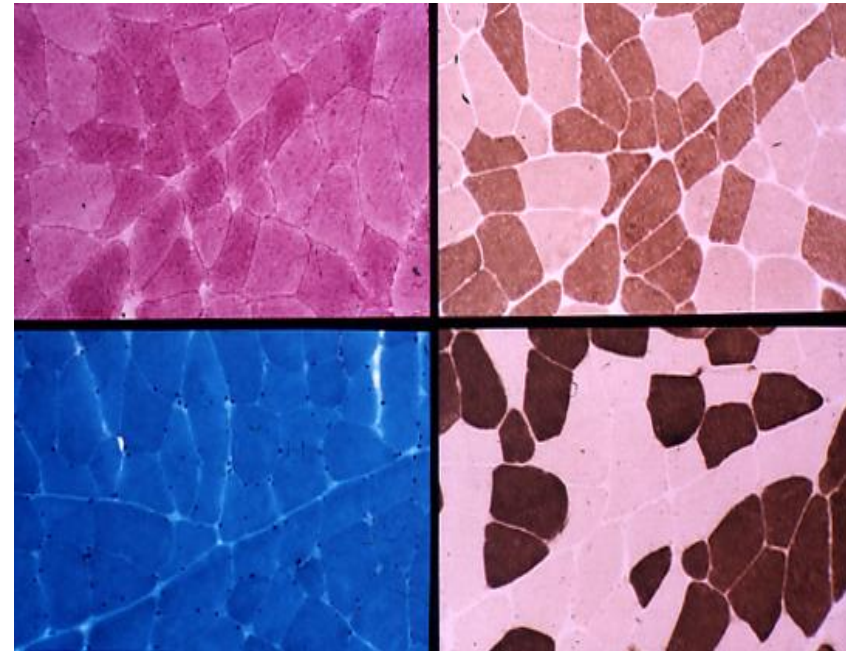
- Explorations complémentaires:
 - Scanner thoracique: pleurésie (*Légionnella*) en voie de régression
 - EMG, IRM cérébrale normales
 - Echographie cardiaque normale
 - CPK à 400 U/L
- Absence d'arguments pour une pathologie pulmonaire primitive
- Problématique:
 - hypoventilation alvéolaire
 - paralysie diaphragmatique non expliquée

- Amyotrophie des fixateurs de l'omoplate
- Aux membres sups: amyotrophie sus épineux, sous épineux, trapèzes, grand dentelé prédominant à droite
- Décollement des omoplates
- Aux mbs inf: déficit des fessiers, psoas et quadriceps
- Absence d'atteinte faciale, oculomotrice ou bulbaire



Examens complémentaires

- CPK: 600 U/l (nal < 170)
- Biopsie de muscle: accumulation modérée du glycogène
- Métabolisme du glycogène sur le muscle:
 - Maltase acide: effondrée
 - 16 nkat/kg (Nal: 160 à 750)
- Génétique: 2 mutations
 - Intron 1: Transversion of acceptor splice site (IVS1-13T>G)
 - Exon 10: mutation faux sens A486P



Déficit maltase acide

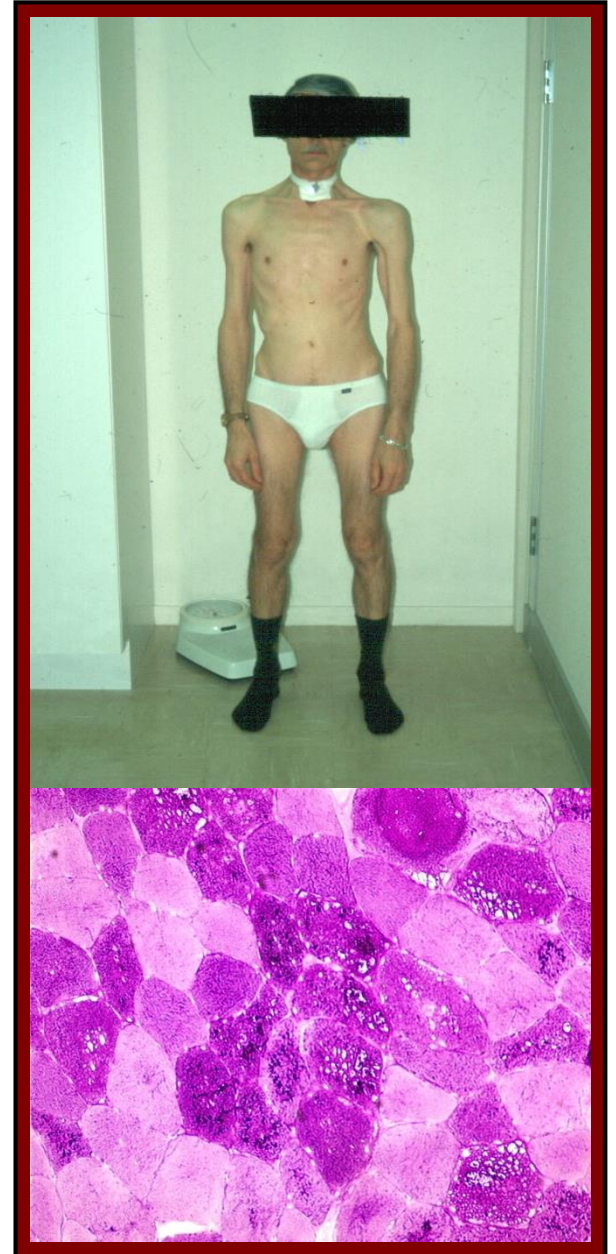
Glycogénose la plus fréquente de l'adulte après la maladie de McArdle

Diagnostic à évoquer devant un déficit pelvien et axial \pm associé à une insuffisance respiratoire (inaugurale dans 25% des cas)

Myopathie vacuolaire inconstante

Importance du dosage de l'activité leucocytaire de la maltase acide

Fréquence et valeur pronostique de l'insuffisance respiratoire par atteinte diaphragmatique, parfois au premier plan



Myopathies congénitales avec mutation de la Sélénoprotéine (AR)

Début: petite enfance
Atteinte axiale, bulbaire, faciale
Rachis raide ++, scoliose

**I Respi. Sévère, contrastant
avec le déficit musculaire
Arrêt respiratoire parfois**

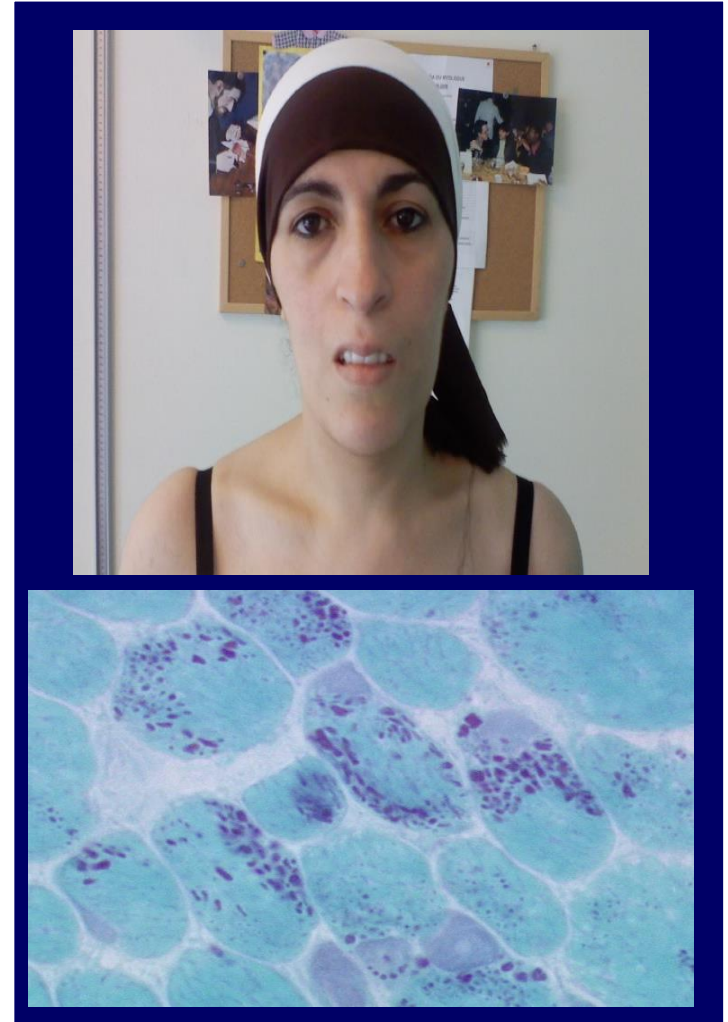
Atteinte cardiaque possible
BAV
cardiomyopathie



**Cores latéralisés,
bavures stries Z**

Myopathies congénitales: formes avec atteinte respiratoires inauguraux

- **Myopathies à bâtonnets**
 - Formes congénitales:
Paralysie diaphragmatique à la naissance (J. Ped. Surg, 2007)
 - Formes adultes (26 ans):
Atteinte respiratoire révélatrice de la myopathie
CV à 43%, désaturation nocturne ++
⇒ VNI (Rev Neurol 2006)



Thérèse, 63 ans

- Naissance à terme, acquisitions psychomotrices normales
- Épilepsie myoclonique juvénile entre 10 et 15 ans, puis crises d'épilepsies généralisées.

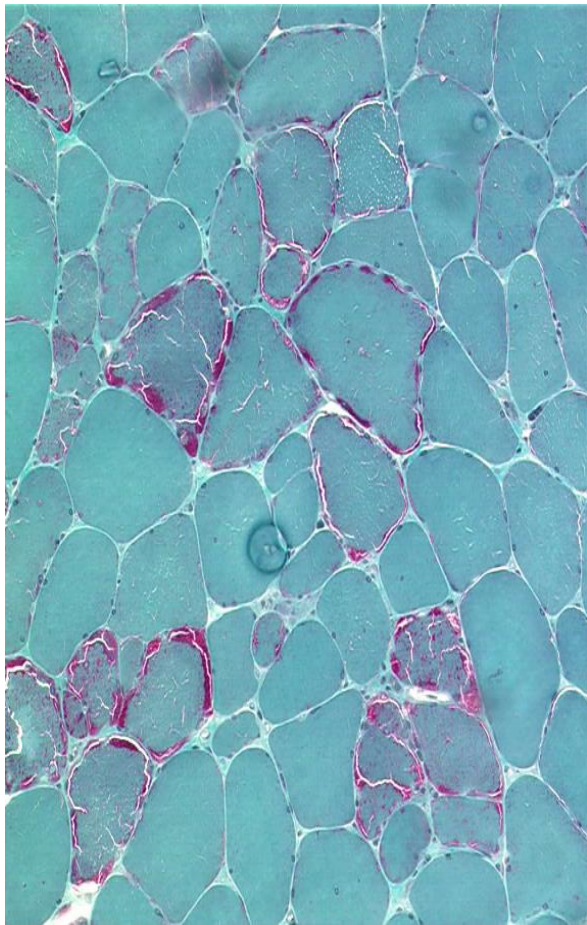
Traitement par DEPAKINE à partir de 1984

- Vers 60 ans : hypoacousie
- Neuropathie axonale sensitive découverte à 63 ans

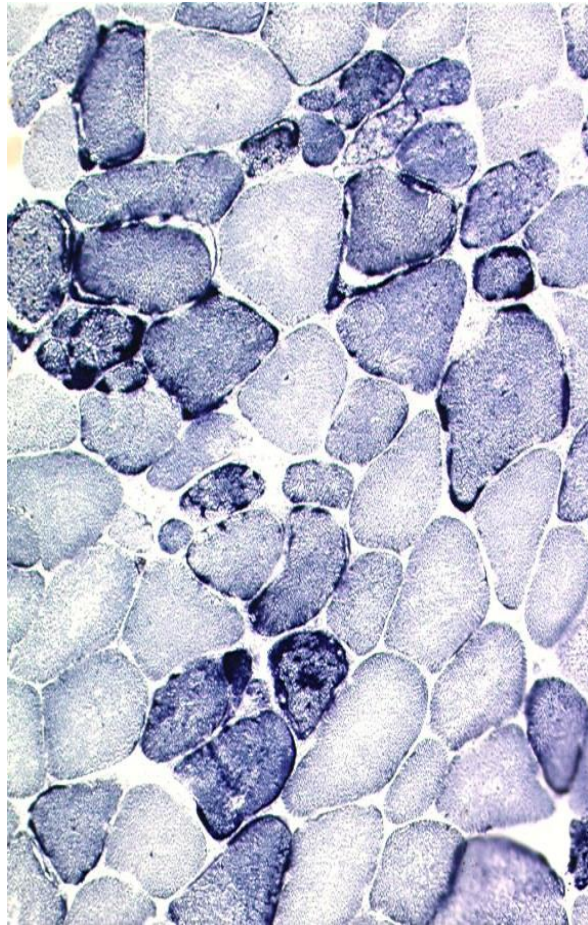
=> Consulte à l'institut de myologie pour une myopathie proximale des MI associé à un déficit axial.

Examen clinique





Trichrome de Gomori : RRF



SDH : accumulation de mitochondrie



COX, fibres I, II et cox -

**Mutation 8344A>G dans le gène de l'ARN de transfert de la lysine
MERRF**

...Aggravation

- 12 mois plus tard, Troubles de la vigilance, fièvre à 38°
 - => hospitalisation
- Hypoventilation alvéolaire aux GDS
 - PO₂= 60 mmHg, PCO₂ : 62.5, pH : 7.34
- VNI non efficace

=> coma hypercapnique : intubation, ventilation mécanique

- Pneumopathie basale droite. Traitement antibiotique adapté.
- Amélioration en quelques jours de l'état respiratoire, et de l'état neurologique.
- Sevrage, extubation.
- Bonne évolution, retour à domicile
- Polysomnographie..**Désaturation nocturne: VNI**

Décompensation respiratoire

- Diaphragme et muscles respiratoires => **insuffisance respiratoire restrictive**

- Muscles abdominaux => **toux inefficace**

- Muscles oropharyngés => **fausses routes**

=> risque accru d' hypoventilation alvéolaire, de pneumopathie d'inhalation, d'encombrement, d'atélectasie

- **Clinique frustrée, symptômes discrets, signes tardifs (>50% déficit ventilatoire)**

Pronostic cardiaque

- Atteinte cardiaque chez 45% des patients :
- Cardiomyopathie , arythmie, dysfonction ventriculaire, sd de Wolf parkinson white, troubles de la conduction, dysfonction VG
- Risque élevé d'arrêt cardiaque

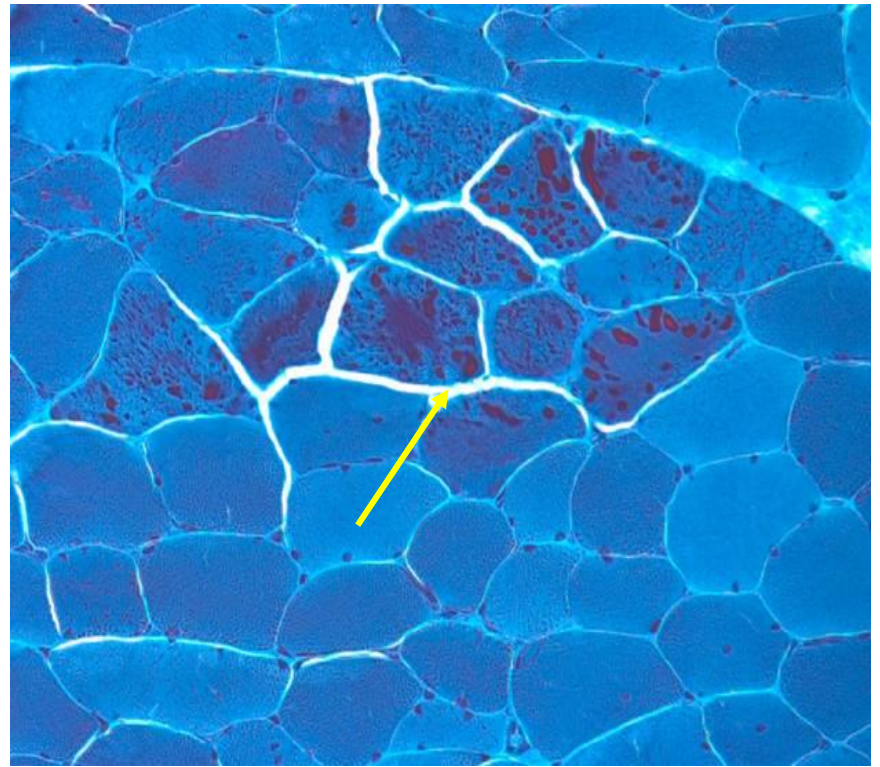
- Surveillance cardiaque rapprochée (annuelle)
- ECG, holter ECG, ETT réguliers
- Exploration du faisceau de His
(troubles de la conduction, démasquer susceptibilité aux troubles du rythme grave)
- Stimulateur cardiaque

Autre myopathie congénitale avec révélation respiratoire

- Patiente de 55 ans:
 - Adressé en pneumologie pour dyspnée évoluant depuis l'âge de 54 ans
 - Hypercapnie (50 mmHg), Hypoxie (70 mmHg)
 - EFR: Syndrome restrictif
 - CV à 43% assis et 23% couché (Atteinte du diaphragme)
 - RX de thorax: ascension des 2 coupes diaphragmatiques
 - Examen clinique normal hormis un déficit des fléchisseurs du cou
 - EMG: pas de trouble de la conduction phrénique, pas d'anomalie de la transmission neuromusculaire
détection: potentiels brefs

Suite

- IRM cérébrale normale
- Dosage maltase acide normale et AC anti-RAch et Musk négatifs
- CPK: 220 U/L



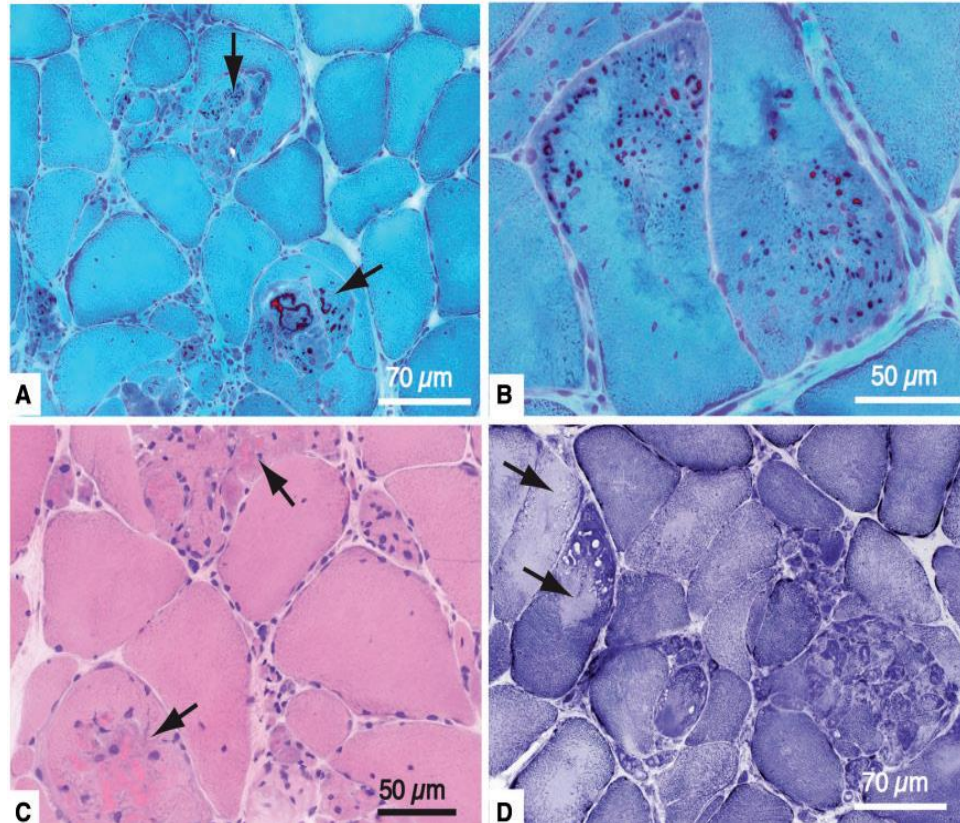
Biopsie de muscle: présence
d'inclusions groupées en foyer:
corps cytoplasmiques

Hereditary myopathy with early respiratory failure (HMERF) associated with a mutation in A-band titin

Ohlsson,.....Oldfors

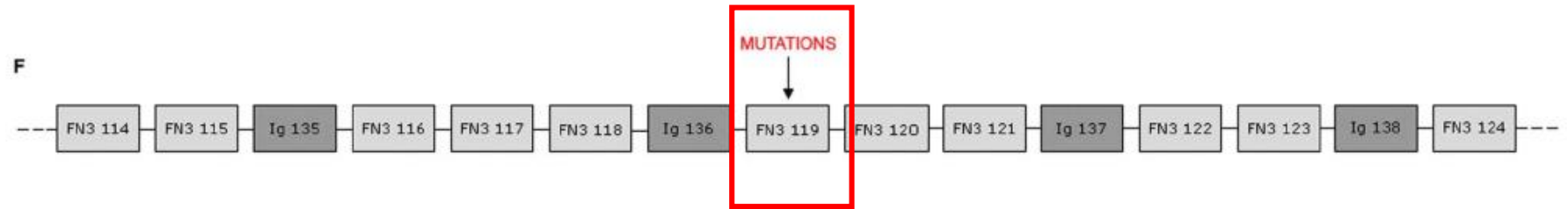
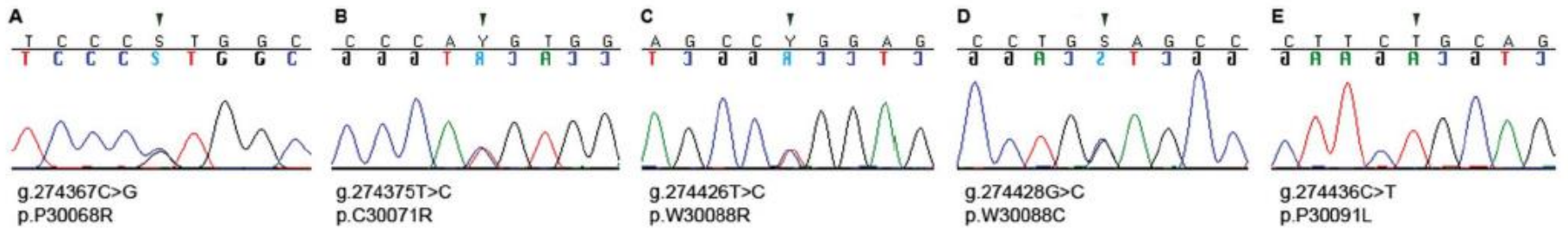
Brain, 2013

- Trois familles Suédoises
- Transmission AD
- Déficit moteur axial, pelvien
- Age de début des signes respiratoires
20 à 55 ans
- Ventilation nocturne nécessaire++,
contrastant avec une marche conservée
- Atteinte respiratoire initiale: 1/3 des cas



HMERF = A Band TITINE
Hot spot= exon 292

AD= mutation hétérozygote
 A-récessive= mutation homozygote,
 phénotype atténué chez le parent porteur



H

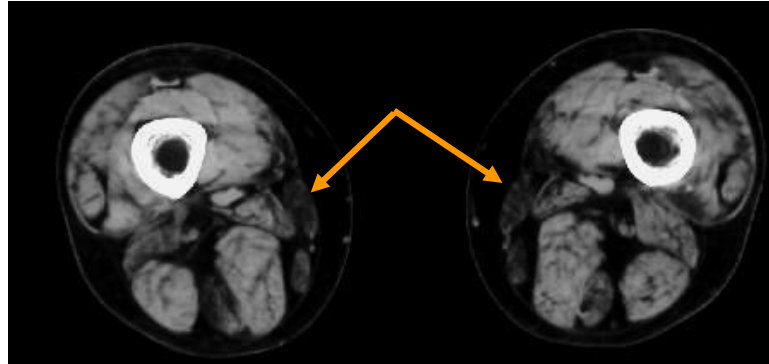
S	P	G	F	C	G	K	L	T	V	S	R	V	T	Q	E	K	C	T	L	A	H	S	L	P	Q	E	Human
S	P	G	F	C	G	K	L	T	V	S	R	V	T	E	E	K	C	T	L	A	H	S	L	P	Q	E	Rhesus
S	P	G	F	C	G	K	L	T	V	S	R	V	T	E	E	K	C	T	L	A	H	S	L	P	Q	E	Mouse
S	P	G	F	C	G	K	L	T	V	S	R	V	T	E	E	K	C	T	L	A	H	S	L	P	Q	E	Cow
S	P	G	F	C	G	K	L	T	V	S	R	V	T	E	E	K	C	T	L	A	H	S	L	P	Q	E	Dog
S	P	G	F	C	G	K	L	T	V	S	R	V	T	E	E	K	C	T	L	A	H	S	L	P	Q	E	Shrew
S	P	G	F	C	G	K	L	T	V	S	R	V	T	E	E	K	C	T	L	A	H	S	L	P	Q	E	Elephant
S	P	G	F	C	G	K	L	T	V	S	R	V	T	E	E	K	C	T	L	A	H	S	L	P	Q	E	Opussum
S	P	G	F	C	G	K	L	T	V	S	R	V	T	E	E	K	C	T	L	A	H	S	L	P	Q	E	Platypus
S	P	G	F	C	G	K	L	T	V	S	R	V	T	E	E	K	C	T	L	A	H	S	L	P	Q	E	Chicken
S	P	G	F	C	G	K	L	T	V	S	R	V	T	E	E	K	C	T	L	A	H	S	L	P	Q	E	Lizard
T	P	G	F	C	G	K	L	T	V	S	R	V	T	E	E	K	C	T	L	A	H	S	L	P	Q	E	X_tropicalis
S	P	G	F	C	G	K	L	T	V	S	R	V	T	E	E	K	C	T	L	A	H	S	L	P	Q	E	Lamprey

Une patiente Haïtienne prise pour une myopathie inflammatoire (âge actuel = 62 ans)

- 18-20 ans: Dyspnée d'effort (activités sportives)
- A 35 ans crampes musculaires, gêne pour descendre les escaliers.
- 40 ans: dyspnée pour un effort minime.
 - Insuffisance respiratoire restrictive (CPT 43%, VEMS 35%, VEMS / CV 86%, Ph 7.37, PaO₂ = 79 mmHg, Pa CO₂= 55 mm Hg)
- A 53 ans: aggravation de la dyspnée d'effort et orthopnée:
 - VNI au masque 18h/24h. Association d'une HTAP. A même époque, présence des myalgies et détection d'une augmentation modérée des CPK (500 UI/L)
- EMG= neuropathie (diabète , obésité) et syndrome myogène
- 60 ans= I Respi. Majeure: ventilation au masque narinaire (24h/24h)
- Marche 50 mètres
- Déficit moteur scapulopéronier
- Pas d'atteinte cardiaque

Suite

- A été traitée par corticoïde et IVIG sans efficacité
- Avis dans notre centre:



- Biopsie musculaire:

Nombreuses vacuoles bordées

Des agrégats marqués par l'anticorps anti-p62, peu d'éléments inflammatoires



DESMINOPATHIES

Caractéristiques cliniques (28 patients)

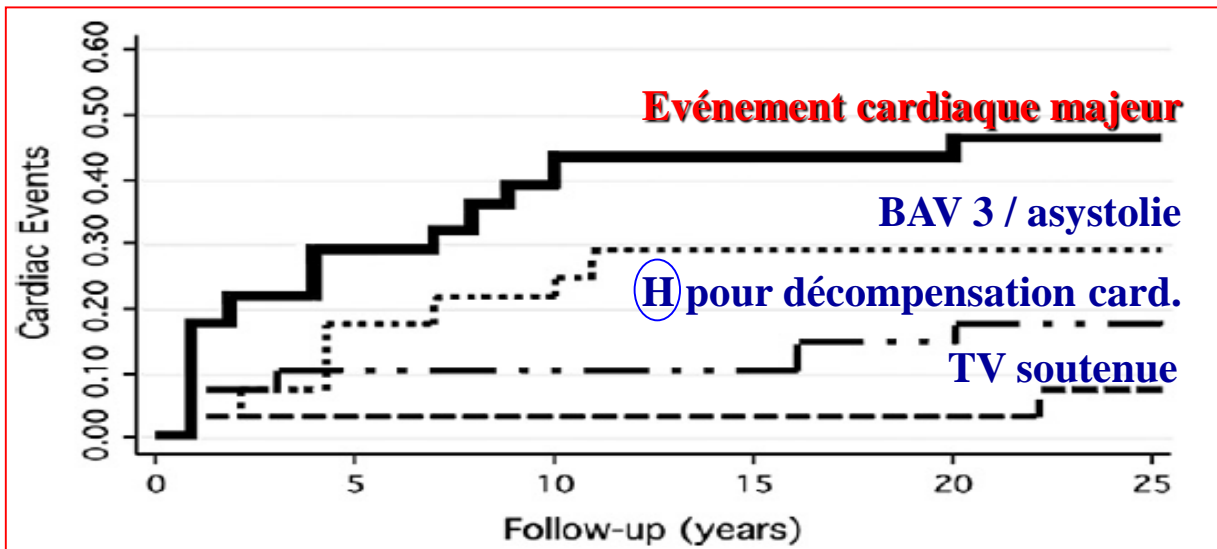
- Age de début moyen : vers **30 ans** (ext. adolescence à 47 ans)
- Premiers symptômes **variables**

déficit musculaire	11 pts/28	(40%)
signes cardiaques	16 pts/28	(57%)
patiente asymptomatique	1 pt /28	(3%)
- La plupart des patients développent ensuite des signes cardiaques ou musculaires dans un délai moyen de 6 à 7 ans.
- **CPK de 1 à > 10 N**
- **Variabilité phénotypique considérable**, inter- et intrafamiliale (y compris chez des jumeaux homozygotes).

Une atteinte cardiaque très sévère

(28 pts)

- décès d'origine cardiaque 3 cas
- décès lié aux traitements de la cardiopathie 2 cas
- survenue de événement cardiaque grave 13 cas
- pacemaker/défibrillateur 10/1 cas
- transplantation cardiaque 3 cas



Dépistage et suivi
annuel sont
impératifs +++

DESMINOPATHIES

Autres caractéristiques

- **Atteinte respiratoire fréquente, parfois sévère, pouvant nécessiter la ventilation** (Dagvadorj et al, 2003).
- **Rétractions des doigts possibles** (Olivé et al, 2005).
- **Possibilité d'atteinte cardiaque précoce** (avant 20 ans), liée à certaines mutations, **p.R406W** et **p.R454W**
(Dagvadorj et al, 2004, Olivé et al, 2004, Wahbi et al., 2012; Béhin A et al. 2015)

MEGF10 Myopathy

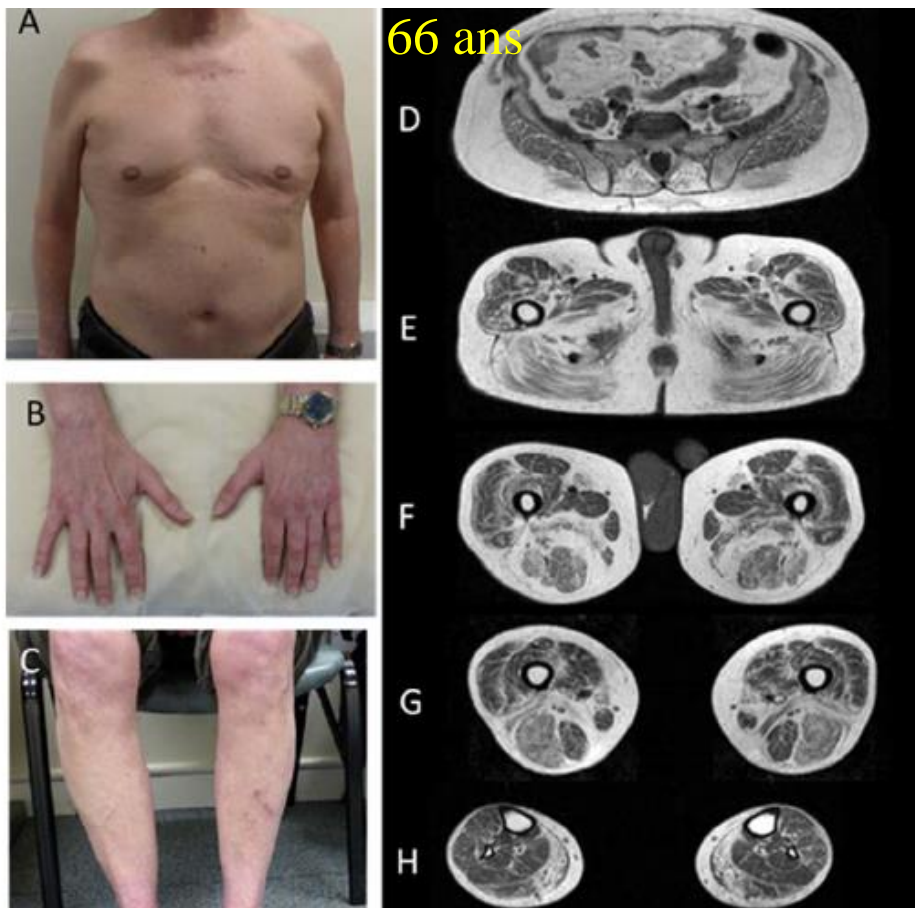
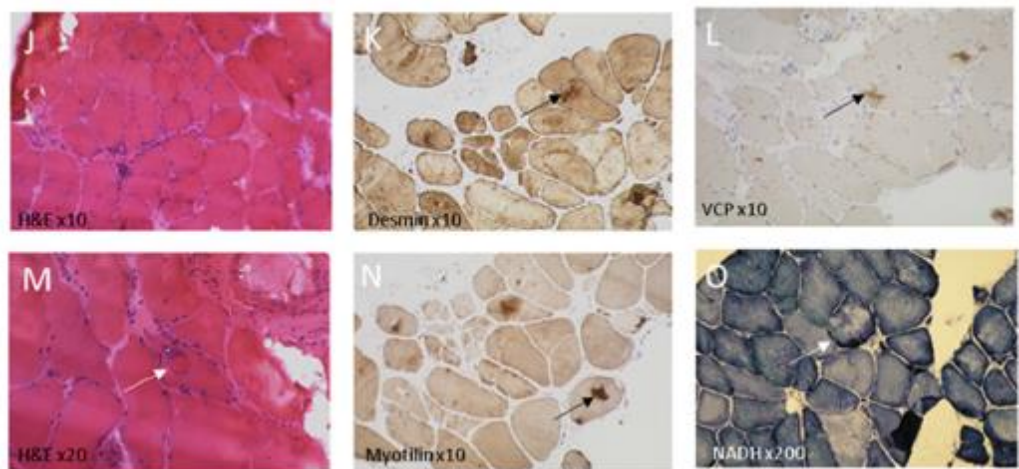


Table 2

Most frequently observed clinical features of *MEGF10* related myopathies.

	Clinical feature	All (n = 20)	EMARDD (n = 13)	Minicore myopathy (n = 7)
Respiratory*	Respiratory insufficiency requiring ventilation	20	13	7
	Death from respiratory failure prior to commencing ventilation	2	2	0
	Permanent ventilation	9	9	0
	Nocturnal ventilation	7	2	5
	Maximum achieved motor function			
	Non sitting	0	6	0
	Sits	1	1	0
	Stands	1	1	0
	Walks or runs [†]	11	4	7
Weakness	Hypotonia	14	13	1
	Facial weakness	14	8	6
	Pronounced neck weakness	5	0	5
Skeletal findings	Scoliosis	16	10	6
	Finger contractures or equinovarus [†]	10	9	1
Areflexia	Reduced or absent reflexes	14	10	4
Dysphagia	Swallowing or early feeding difficulties	16	13	3



Early myopathy and Resp. Distress and Dysphagia

Devant une insuffisance respiratoire subaiguë ou aiguë

Evoquer une maladie musculaire même si l'atteinte du muscle squelettique est modérée ou absente

- Etude de la CV assis et couché (diaphragme), GDS et polysomnographie, *étude de la conduction du nerf phrénique*
 - **Explorations minimales:**
 - Biologie usuelle, CPK, dosage maltase acide leucocytaire, Ac anti- RAch et Musk
 - EMG (étude des paravertébraux) avec étude de la jonction neuromusculaire
 - **Biopsie de muscle**
- **Myasthénie**
 - **Maladie de Pompe**
 - **Steinert**
 - **Myopathies inflammatoires**
 - **Myopathies congénitales**
 - **Mitochondriopathies...**

Paralysie hypokaliémique

- Secondaire: diurétiques, laxatifs, fuite K^+ , thyrotoxicose carence d'apports K^+
- Clinique: pseudo-Guillain-Barré associée à une **atteinte respiratoire dans les formes sévères menant à la ventilation (20 citations)**
- **Récupération en règle rapide après recharge K^+**

↑ CPK
↑ Transaminases
Hypo K^+
Hyperlactatémie