

## MYOPATHIE CONGÉNITALE A CENTRAL CORE

**Autres appellations** : myopathie à cores centraux, maladie à central core, Central core disease, myopathie à axe central

**Mise à jour** : Juin 2006, J. Andoni Urtizberea (M.D.), copyright AFM

### **Qu'est-ce que la myopathie congénitale à central core ?**

La myopathie congénitale à central core est une maladie musculaire d'origine génétique. C'est une maladie congénitale. Souvent détectée durant l'enfance et parfois à la naissance, elle peut apparaître plus tardivement, voire à l'âge adulte.

C'est une maladie génétique héréditaire qui se transmet selon le mode autosomique dominant et exceptionnellement sur le mode récessif.

### **Comment se manifeste-t-elle ?**

La myopathie congénitale à central core se manifeste différemment selon l'âge auquel elle apparaît.

Habituellement, elle se traduit à la naissance par une hypotonie généralisée (enfant mou), puis par un retard du développement moteur, des déformations orthopédiques (luxation de hanche, thorax ou pieds déformés).

Chez l'adulte, elle se manifeste par une faiblesse musculaire diffuse, avec aussi, parfois, des déformations orthopédiques.

Elle peut aussi être découverte à l'occasion d'une crise d'hyperthermie maligne lors d'une anesthésie.

A noter que les individus atteints appartenant à la même famille et ayant donc la même anomalie génétique peuvent présenter des degrés de sévérité très différents des uns aux autres.

### **Comment évolue-t-elle ?**

La myopathie congénitale à central core est en principe non évolutive comme la plupart des myopathies congénitales. Il s'agit en effet d'anomalies structurelles et non dégénératives de la fibre musculaire. Dans ce cas, cette affection est compatible avec une scolarité et une vie sociale normales. On connaît aussi des formes beaucoup plus sévères restreignant la marche et requérant parfois une assistance ventilatoire. Le risque majeur consiste dans la survenue de complications lors de n'importe quel geste anesthésique.

Les personnes atteintes de myopathie congénitale à central core présentent fréquemment une susceptibilité à l'hyperthermie maligne, contracture musculaire généralisée associée à une élévation de la température du corps survenant à l'occasion d'une anesthésie générale avec certains produits.

### **Comment fait-on le diagnostic ?**

Le diagnostic de myopathie congénitale à central core repose actuellement sur l'analyse de quelques fragments de muscle (biopsie musculaire) sur lesquels sont mis en évidence des aspects caractéristiques de cores en position centrale et parcourant toute la longueur de la fibre. Les enzymes musculaires sont normales ou très peu élevées. En complément de ces aspects histologiques, il est toujours recommandé de pratiquer un test de susceptibilité à l'hyperthermie maligne. Des études génétiques sont désormais possibles et cherchent à identifier des mutations dans le gène RYR1 (codant pour un récepteur à la ryanodine).

### **Que peut-on faire ?**

Une kinésithérapie régulière permet de prévenir les déformations orthopédiques en maintenant la souplesse des muscles et des articulations.

Si une anesthésie générale est envisagée, il est important de prévenir l'anesthésiste afin qu'il prenne les mesures particulières propres à éviter la survenue d'un épisode d'hyperthermie maligne. En l'occurrence, le dantrolène injectable, dont la présence est obligatoire dans toutes les salles d'opération, sert d'antidote.

## **À quoi est-elle due et où en est la recherche ?**

La myopathie congénitale à central core est due à une anomalie génétique située sur le chromosome 19 (région 19q13.1). Le gène en cause est le gène RYR1. Il code le récepteur à la ryanodine, un canal calcique qui permet de faire transiter, à travers la membrane de la cellule musculaire, le calcium indispensable au muscle squelettique. C'est l'état d'ouverture ou de fermeture du canal calcique qui conditionne la contraction du muscle.

Les mutations de ce même gène RYR1 sont aussi en cause dans la susceptibilité à l'hyperthermie maligne.

Il existe cependant d'autres formes de myopathie congénitale à central core qui ne sont pas dues à une anomalie de ce gène, ce qui rend difficile tout diagnostic génétique. Ainsi, une biopsie du muscle chez certaines personnes atteintes de cardiomyopathie hypertrophique liée à une mutation du gène MYH7 (localisée sur le chromosome 14) a mis en évidence l'existence d'une myopathie à central core.

Une forme de myopathie à central core a été trouvée associée à la présence d'inclusions avec " empreinte digitale " chez deux personnes d'une même famille.

En décembre 2003, deux équipes françaises (Institut de myologie et Grenoble) ont publié une étude portant sur une série d'enfants atteints d'une forme sévère de myopathie à central core (dominant et récessive). Cette étude a conduit à élargir le phénotype clinique de cette myopathie congénitale.

L'observation au microscope d'un muscle atteint de myopathie congénitale à central core fait apparaître au centre des fibres musculaires des zones claires arrondies ne fixant pas le colorant habituellement utilisé pour caractériser les différents types de fibres musculaires. Ces zones fréquemment centrales et de bords arrondies sont les "cores" centraux ou central cores en anglais.

En Janvier 2001, s'est tenu le "1er Atelier du Centre européen d'étude des maladies neuromusculaires (ENMC) sur la myopathie à central core" qui a rassemblé 17 médecins et scientifiques de différentes disciplines. Les critères diagnostiques établis lors d'un précédent atelier de l'ENMC sur les myopathies congénitales ont été reconsidérés et révisés en vue des études génétiques collaboratives à venir. Les participants se sont mis d'accord sur le principe d'une base de données européenne rassemblant les observations médico-scientifiques de cas de myopathie à central core.

Le récepteur à la ryanodine (RYR1) agit à la fois comme un canal de largage du calcium ( $Ca^{++}$ ) et comme un pont entre certaines structures membranaires de la fibre musculaire. Des études récentes sur le gène RYR1 ont montré que la majorité des mutations responsables de la myopathie congénitale à central core et/ou d'hyperthermie maligne (HM) sont liées à la régulation du canal calcique. Néanmoins, il existe une particularité, les mutations associées à HM sont localisées préférentiellement dans la région N-terminal (initiale) et centrale du gène, tandis que celles de CCD sont localisées préférentiellement dans la région C-terminal (finale) du gène. A ce jour, plus de 30 mutations non-sens et de mini-délétions ont été identifiées.

Des chercheurs ont montré, dans un poster au VI<sup>e</sup> Congrès de la World Muscle Society (Septembre 2001), une accumulation de gamma-filamine/filamine2 dans les cores des différentes pathologies multi-minicore et central core.