

MALADIE "RIPPLING MUSCLE DISEASE"

Autres appellations : cavéolinopathie

Mise à jour : Juin 2006. Rédaction : TN Brignol (M.D.), validation : J. Andoni Urtizbera (M.D.), copyright AFM

Qu'est-ce que la maladie "rippling muscle disease" ?

La maladie "rippling muscle disease" est une myopathie rare, le plus souvent héréditaire, ainsi appelée en référence à un mouvement anormal d'ondulation (« rippling ») d'un muscle ou groupe musculaire. Décrite la première fois en 1975 dans une famille américaine dont 5 membres étaient atteints sur trois générations, elle se traduit par des signes d'hyperexcitabilité musculaire, c'est-à-dire que le muscle se met en activité à la moindre excitation mécanique. C'est en 1989 que le terme "rippling muscle disease" a été utilisé pour désigner cette maladie dans deux familles allemandes.

Dans la grande majorité des cas, le mode de transmission est autosomique dominant. Quelques cas de transmission autosomique récessive et des cas sporadiques ont été rapportés.

Il est difficile d'estimer la fréquence réelle de la maladie car les signes, souvent peu gênants, ne nécessitent pas en général de consultation médicale.

La maladie "rippling muscle disease" est désormais classée dans les cavéolinopathies. En effet, des mutations du gène codant la cavéoline-3 ont été identifiées dans 5 grandes familles allemandes et norvégiennes atteintes de "rippling muscle disease"). Ces mutations entraînent une réduction de l'expression de la cavéoline-3 au niveau de la membrane de la fibre musculaire (sarcolemme). Les mécanismes conduisant ensuite à une atteinte du sarcomère, l'unité contractile du muscle, sont moins connus. Il a également été démontré que les déficits en cavéoline-3 sont responsables de deux autres tableaux cliniques ou maladies : une forme de myopathie des ceintures autosomique dominante (LGMD 1C) et des élévations isolées des enzymes musculaires (hyperCKémie).

En dehors de la description classique de la maladie avec uniquement des signes d'hyperexcitabilité musculaire, d'autres formes avec association à la myasthénie et au thymome, ou à un retard osseux et une petite taille ont été publiées.

Comment se manifeste-t-elle ?

L'histoire de chaque patient est singulière.

La description présentée ici n'est pas nécessairement celle de votre propre cas ou de celle de votre enfant. Il s'agit plutôt d'une compilation de tous les signes susceptibles d'être rencontrés dans une forme ou une autre de la maladie "rippling muscle disease". Ils ne sont pas forcément tous présents chez une même personne : l'évolution d'une même maladie est particulière à chacun et diffère d'une personne à l'autre.

La maladie "rippling muscle disease" se manifeste dans la première ou la deuxième décennie. Elle se traduit par une contracture musculaire et un ralentissement des mouvements après le repos.

La contracture musculaire, légèrement douloureuse avec présence de crampes, est plus prononcée dans les cuisses. Elle peut aussi survenir lors d'un effort physique.

Une hypertrophie musculaire au niveau des cuisses et des jambes est souvent décrite.

Une excitation mécanique (percussion du muscle) entraîne la propagation de vagues ondulantes visibles sous la peau. Parfois, on peut observer des contractions involontaires mettant le muscle " en boule " suite à un choc minime ou à un étirement au niveau du muscle.

Certaines études ont rapporté que la marche sur la pointe des pieds a été observée de façon passagère chez certaines personnes après une période d'inactivité ou le matin au réveil.

Chez l'enfant, la maladie débute par des chutes fréquentes, des myalgies, une hypertrophie des mollets avec marche sur la pointe des pieds et impossibilité de se déplacer sur les talons.

Une discrète faiblesse musculaire au niveau des muscles du visage et des muscles proximaux (proches de l'axe du corps) est observée dans une famille dont 11 membres sont malades. Cinq membres de cette famille se plaignent d'une faiblesse au niveau des orteils après une période prolongée d'inactivité, traduisant ainsi l'atteinte des muscles du mollet.

Une équipe a rapporté une forme de la maladie avec atteinte cardiaque (arythmie) et retard osseux.

Dans les rares cas de transmission autosomique récessive, les symptômes sont plus graves, avec parfois une atteinte cardiaque.

Dans les cas sporadiques, la maladie débute en général plus tard.

Comment fait-on le diagnostic ?

Le médecin (pédiatre, neuropédiatre ou neurologue), à la suite d'un examen minutieux, se fait une idée du(des) diagnostic(s) possibles(s) en observant certains signes évocateurs.

Il demande des examens complémentaires pour préciser, confirmer ou infirmer son(ses) hypothèse(s) diagnostique(s).

Les signes caractéristiques de l'hyperexcitabilité musculaire sont retrouvés à l'examen, suite à une percussion, une pression mécanique ou un étirement : " mise en boule " ou saillie du muscle, propagation de contractions musculaires visibles au niveau de la peau.

Bien que la contraction musculaire provoquée de façon mécanique soit persistante, elle n'est pas décelable au point de vue électrique sur le tracé de l'électromyogramme.

Le taux de créatine kinase (CPK) est moyennement élevé.

La biopsie musculaire est un examen indispensable chez les personnes atteintes de "rippling muscle disease". L'étude de la cavéoline-3 par méthode immunohistochimique affirme le diagnostic et est un préalable à la recherche de mutations dans le gène CAV-3.

Comment évolue-t-elle ?

D'après les publications de la littérature médicale internationale, la maladie « rippling muscle disease » est une myopathie peu ou pas évolutive.

Que peut-on faire ?

Les troubles ressentis par les personnes malades sont en général relativement peu gênants et ne nécessitent pas de consultation médicale.

Une surveillance régulière permet d'évaluer la gêne fonctionnelle et de déceler les signes de gravité.

Au niveau des membres, le traitement doit être préventif par une kinésithérapie passive d'assouplissement.

Une étude a rapporté une amélioration par des immunosuppresseurs chez deux personnes atteintes de la maladie associée à une myasthénie.

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

La maladie « muscle rippling disease » est le plus souvent génétique. Le mode de transmission de la maladie « « rippling muscle disease » est autosomique dominant. Des cas sporadiques (c'est-à-dire sans caractère familial) et quelques cas à transmission autosomique récessive ont été rapportés.

La première étude génétique sur la maladie a été réalisée en 1994, chez 44 membres d'une famille américaine. Le gène en relation avec la maladie (PK428) a été localisé sur le chromosome 1, en 1q41-42. Des études sur d'autres familles atteintes de la maladie n'ont pas confirmé cette localisation.

En 2001, quatre mutations du gène codant la cavéoline-3 ont été identifiées sur le chromosome 3 (en 3p25) dans 5 grandes familles allemandes et norvégiennes atteintes de "rippling muscle disease". Ces mutations sont liées à une réduction de l'expression de la cavéoline-3 au niveau de la membrane de la fibre musculaire (sarcolemme).

Des mutations du même gène ont été retrouvées chez des personnes atteintes de deux autres types de maladies : dystrophie des ceintures de type C (LGMD1C) et hyperCKémie. C'est pour cette raison que la maladie « rippling muscle disease » est classée parmi les cavéolinopathies.

Les mécanismes pathologiques qui sous-tendent la maladie « rippling muscle disease » ne sont pas encore bien connus.

La contraction musculaire provoquée de façon mécanique n'est pas décelable au point de vue électrique sur le tracé de l'électromyogramme. Ceci suggère que le trouble n'est pas dû à une dépolarisation de la membrane de la fibre musculaire. Une étude chez les personnes malades a montré que la contraction se produit localement sur une portion de la fibre musculaire, impliquant seulement quelques unités contractiles (ou sarcomères). La vitesse de ces contractions est plus lente (approximativement 10 fois moindre) que la vitesse de dépolarisation normale de la fibre musculaire.

D'après une étude allemande (décembre 2001), l'hyperactivité de l'enzyme nNOS (monoxyde d'azote synthétase) jouerait un rôle dans l'hyperexcitabilité mécanique du muscle.

Pour d'autres auteurs, les anomalies du transport de calcium au niveau de la membrane musculaire (réticulum sarcoplasmique) seraient probablement la cause de la maladie. Toutefois, les études réalisées n'ont pas pu mettre en évidence l'existence de troubles dans les échanges ioniques au niveau cellulaire.

Enfin, d'après une équipe australienne (mai 2002), les mutations de la cavéoline-3 pourraient entraîner l'inhibition d'un signal lié au cholestérol.

Selon les auteurs d'une étude rapportant une association de la maladie à une myasthénie (1999), la maladie « rippling muscle disease » serait causée par un processus immunologique dans lequel les anticorps agiraient directement sur la fonction des canaux calcium.

Que sont les cavéolines ?

Les cavéolines jouent un rôle dans le contrôle de l'activation ou de l'inhibition des signaux au niveau de la membrane cellulaire. Elles constituent une famille de protéines qui sont associées à des invaginations de la membrane cellulaire : les caveolae. Ces caveolae sont des vésicules rondes ouvertes vers l'extérieur, qui contribuent à augmenter la surface membranaire de 60 à 80%. La cavéoline-3 est la forme spécifique de cavéoline au niveau du tissu musculaire.