

Orientation diagnostique devant une myopathie

Dr Céline Tard

U1172, centre de référence des maladies neuromusculaires
Nord/Est/Ile-de-France, CHU de Lille

16/06/23

Principales causes

- Maladies musculaires
 - Dystrophies musculaires
 - Myopathies auto-immunes
 - Myopathies métaboliques et mitochondriales
 - Myosites infectieuses
- Toxiques et médicamenteuses
 - Alcool, Ecstasy, cocaïne
 - Statines...
- Troubles endocriniens
 - Hypothyroïdie, hypoparathyroïdie
 - Acidocétose, myonécrose diabétique
 - IRA
 - Hypokaliémie, hyponatrémie
- Rhabdomyolyse
 - Myalgies, déficit musculaire ±myoglobinurie
 - Coup de chaleur

Myosites infectieuses

- Phénomène aigu
- Sepsis (CRP)
- Signes digestifs
- Déficit moteur proximal
- Sérologies VIH, VHB, VHC, EBV, CMV, Coxsackie, AdV, Toxoplasmose +/- parasitoses
 - HTLV-1, trichine, Borrelia burgdorferi...

Myopathies auto-immunes

- Aigu, subaigu, poussées
- Déficit proximal
- Signes d'accompagnement
 - Cutanés, pneumologiques...
 - Cancer
 - Fièvre
- AAN
 - DOT-myosite
 - AAHMG

Dystrophies musculaires

- Plutôt chronique
- Arbre généalogique++ (cardio-respi)
- Signes d'orientation
 - Myotonie, cataracte, diabète, alopécie... : DM
 - Age de la marche, retard des acquisitions motrices... myopathie congénitale / dystrophie musculaire congénitale
- Topographie du déficit
 - Proximal : LGMD
 - Distal : myopathie distale
 - Syndrome scapulo-péronier...
- Rétractions, déformations

Myopathies congénitales

- Retard des acquisitions
- Lésions morphologiques en anapath
 - Cores
 - Batônnetts

Myopathie par anomalie métabolique

- ⦿ TSH ++
- ⦿ Calcémie, phosphorémie
- ⦿ OH

Myopathie iatrogène

- Chronologie et sémiologie (critères pharmacodynamiques)
- Cas particulier des statines et myopathies auto-immunes nécrosantes

Myopathies métaboliques

- Circonstances déclenchement (fièvre, effort...)
- Variations CPK ++
- Second souffle : glycogénose
- Décompensation par le jeûne : lipidoses

Rappel sur les sources d'énergie du muscle au cours de l'exercice

- <3 sec : ATP
- <1min :
 - phosphocréatine
 - glucides
- < 5 sec : glycolyse anaérobie
- ~90 min :
 - glycolyse aérobie
 - lipides, jusque plusieurs heures

Glycogène : 80%
musculaire, 20%
hépatique

Lipides : tissu
adipeux, TG
intramusculaires

Myopathies métaboliques

- Glycogénoses
 - MacArdle GSD V
 - Pompe GSD II
 - Déficit enzyme branchante GSD III
 - Anomalies glycolyse
- Lipidoses
 - Troubles béta-oxydation AG (déficit VLCAD, déficit CPT2)
 - Défaut capture carnitine,
 - Anomalies de dégradation des AG (Neutral Lipid Storage Diseases)...
- Anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale

Rhabdomyolyse et intolérance à l'effort, un mode de révélation

- Jeûne décompense surtout lipidoses
- MacArdle ++
- Déficit CPT2 ++
- Troubles de la bêta-ox ++ (VLCAD, déficit multiple en acyl-CoA déshydrogenase, MAD, protéine trifonctionnelle mito)
- (Mito)

MacArdle

- La plus fréquente (plusieurs centaines France)
- Début dans l'enfance
- Intolérance à l'effort:
 - – Myalgies et crampes lors des efforts
 - – Phénomène du « second souffle » après 10 minutes (augmentation d'apport des AG et une meilleure consommation du glucose)
- Myoglobinurie (Insuffisance rénale dans 50% cas)
- CK élevés au repos
- Faiblesse musculaire et atrophie après 40 ans dans 30 % des cas
- Grip-test: absence d'élévation du lactate après effort + élévation de l'ammoniémie (adénylate désaminase)
- Analyse génétique: mutation récurrente: (R50X sur myophosphorylase un allèle chez 2/3 des patients) - Ar

La maladie de Pompe

- Myopathie métabolique
 - À évolution lentement progressive (myopathie des ceintures)
- Déficit d'une enzyme lysosomale (maltase acide = α glucosidase acide) impliquée dans le métabolisme glucidique
- 3 formes
 - Infantile
 - début avant 3 mois; décès avant 2 ans
 - hypotonie, cardiomyopathie, hépatomégalie
 - activité enzymatique résiduelle < 1%
 - juvénile
 - début : enfance, adolescence
 - myopathie \pm hépatomégalie
 - activité enzymatique résiduelle : 2 à 6%
 - forme de l'adulte
 - début après 20 ans
 - Myopathie + insuffisance respiratoire
 - activité enzymatique résiduelle : 7 à 23%

Cas particulier de la maladie de Pompe

- Seule myopathie des ceintures traitable, en plus des auto-immunes
- Dosage maltase acide facile
- Tableau typique LOPD :
 - Faiblesse pelvienne débutant après 30 ans
 - Insuffisance respiratoire fréquente (atteinte diaphragmatique – orthopnée)
 - Insuffisance respiratoire aiguë inaugurale chez certains patients
 - CPK 200-1000
- Tableaux plus frustes : myalgies chroniques ; camptocormie...
- Autosomique récessif

Cytopathies mitochondriales

- « Association illégitime de symptômes »
- Arbre généalogique (maternel mais pas que...)

- Diabète, surdité, ptosis, ophtalmoparésie
- Rétinite pigmentaire
- Cardiopathie
- Néphropathie
- SNC : épilepsie, syndrome cérébelleux, SPG...
- Neuropathie-myopathie

- Lactates, CPK
- (hyperammoniémie)

CAT

- Anamnèse ++
- Arbre généalogique policier
- Examen clinique neuromusculaire

Outils diagnostiques 1^{ère} intention

- SANG
 - CPK (repos ?)
 - Glycémie, iono, TSH
 - Lactates (mais souvent normal adulte, L/P peu intérêt adulte)
 - Profil acylcarnitines à jeûn depuis 12 heures, carnitine sérique
- URINES
 - CAO

Outils diagnostiques 2^e intention

- IRM masses musculaires
- (EMG)

- AAN, DOT-myosite, AAHMG

- Maltase acide
- Grip test (glycogénoses)
- EE métabolique

- Biopsie musculaire (\pm étude chaîne respiratoire mitochondriale)

- Béta-oxydation des AG

- Biologie moléculaire ciblée

Bilan complications

- ECG- troponine (BNP)
- ETT – IRM cardiaque
- Holter ECG

- EFR

Questions ?

La problématique des myalgies

- Clinique
- EMG
- CPK

- (IRMmm)

Interrogatoire capital !!!

- Caractéristiques de la douleur
 - Aiguë / chronique / mode évolutif
 - Circonstances déclenchement : repos / effort
 - Second souffle ?
 - Topographie : muscle en exercice, diffuses...
 - Tonalité de la douleur (difficile ++)
 - Traitements déclenchants ? efficaces ?
 - Contexte (médico-légal, professionnel...)
 - Retentissement

Composantes multiples

- Sensori-discriminative
- Affective et émotionnelle
- Cognitive
- Comportementale

Douleurs

- Faire préciser les caractéristiques des douleurs
- Mode d'installation ? Permanentes ? Diffuses ?
- Hyperthermie initiale ? Contexte grippal ? Signes digestifs associés (brucellose...) Contage ? Zone d'endémie (chikungunya, dengue, zika...) ?

- Signes associés ?
 - Dépression - Anxiété
 - Fatigue

- **CPK +++**
 - **Tableau de myopathie frustes et aspécifiques (Pompe, PROMM, DM1)**

- Diagnostic différentiel **NPF**

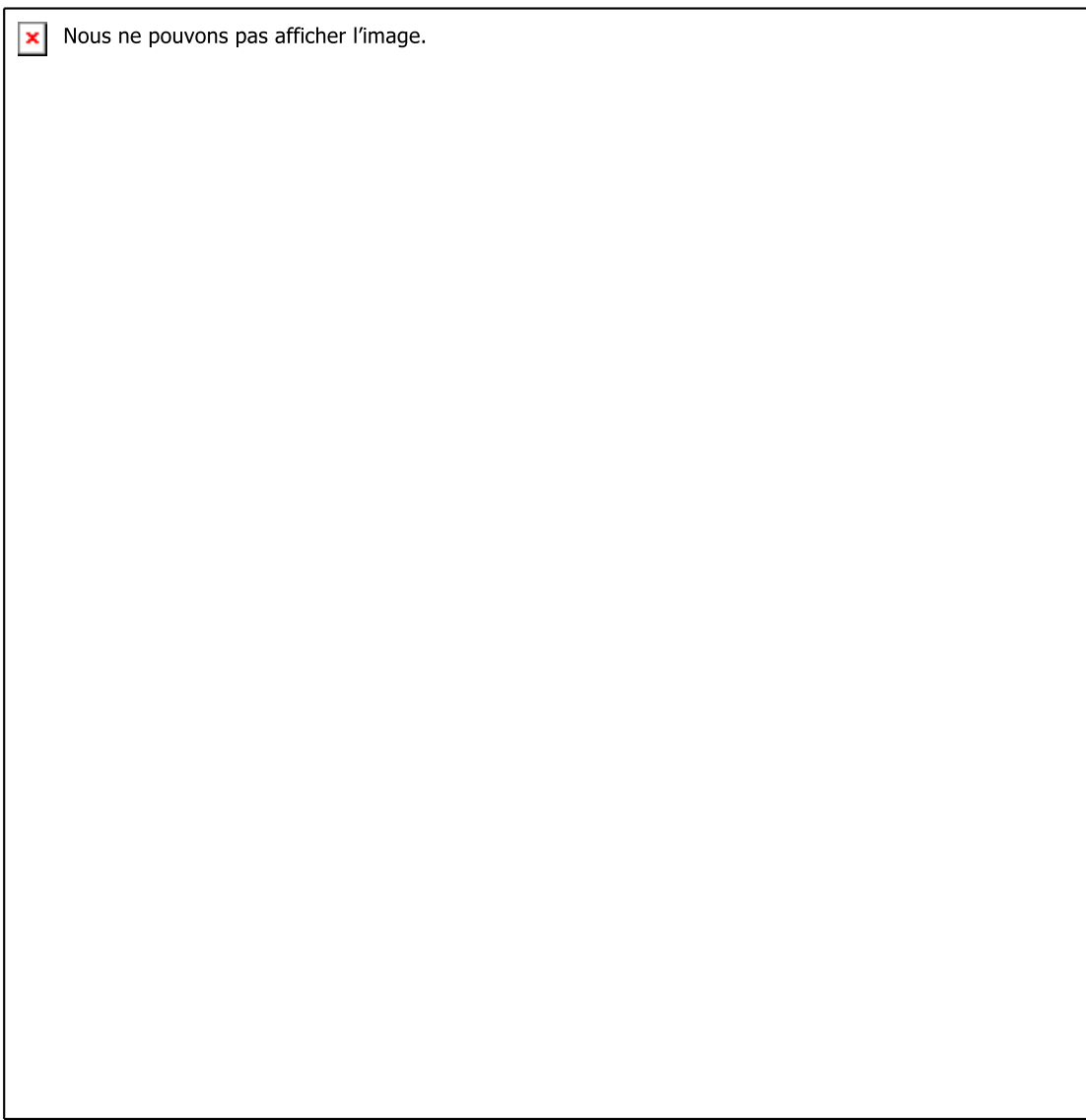
Quel bilan paraclinique ?

- CPK
- Maltase acide ?
- AAN ?
- IRMmm
- ENMG
- Biopsie musculaire (+azote liquide)
- Grip test
- Epreuve d'effort métabolique

Critères diagnostiques de fibromyalgie


- Nombre zones douloureuses
 - Sur la semaine précédente
 - > ou égal 7/19
 - (11/18 points Yunus)
- Sévérité symptômes associés
 - Fatigue
 - Troubles du sommeil
 - Troubles cognitifs
 - Symptômes somatiques

Symptômes somatiques



Fibromyalgie

- $>5/6$

 Nous ne pouvons pas afficher l'image.

Fibromyalgie

- Recouvrement avec la dépression et les troubles somatoformes
- Sensibilité ++ des critères diagnostiques
- Prévalence élevée : 1,4 à 2,2% en France
- Enjeu : savoir diagnostiquer mais se méfier des diagnostics différentiels
 - Caractère familial
 - CPK élevées
 - Atypies : coping++, absence de bénéfices secondaires...

Principales avancées thérapeutiques dans les MNM

Dr Céline Tard

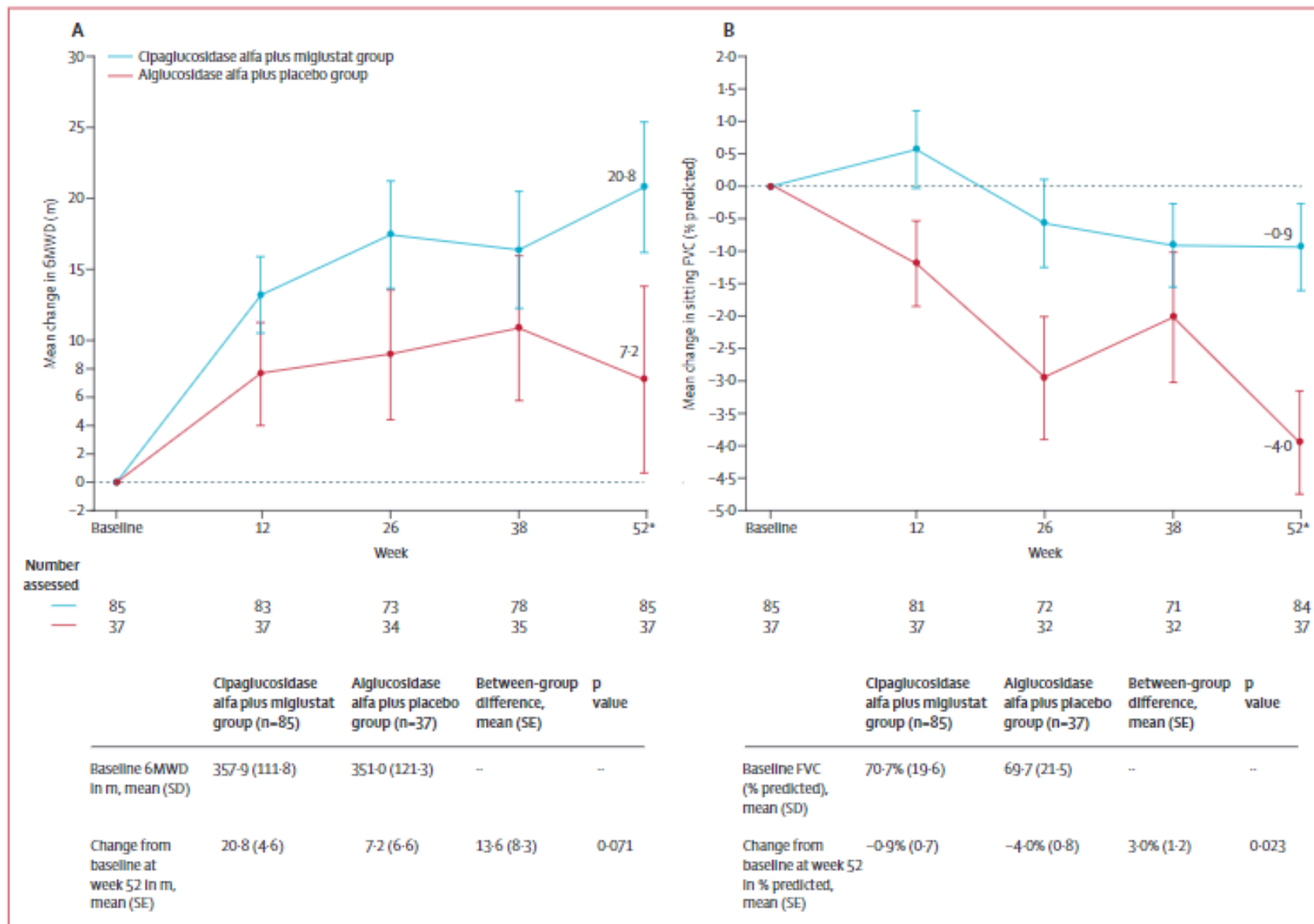
U1172, centre de référence des maladies neuromusculaires
Nord/Est/Ile-de-France, CHU de Lille

16/06/23

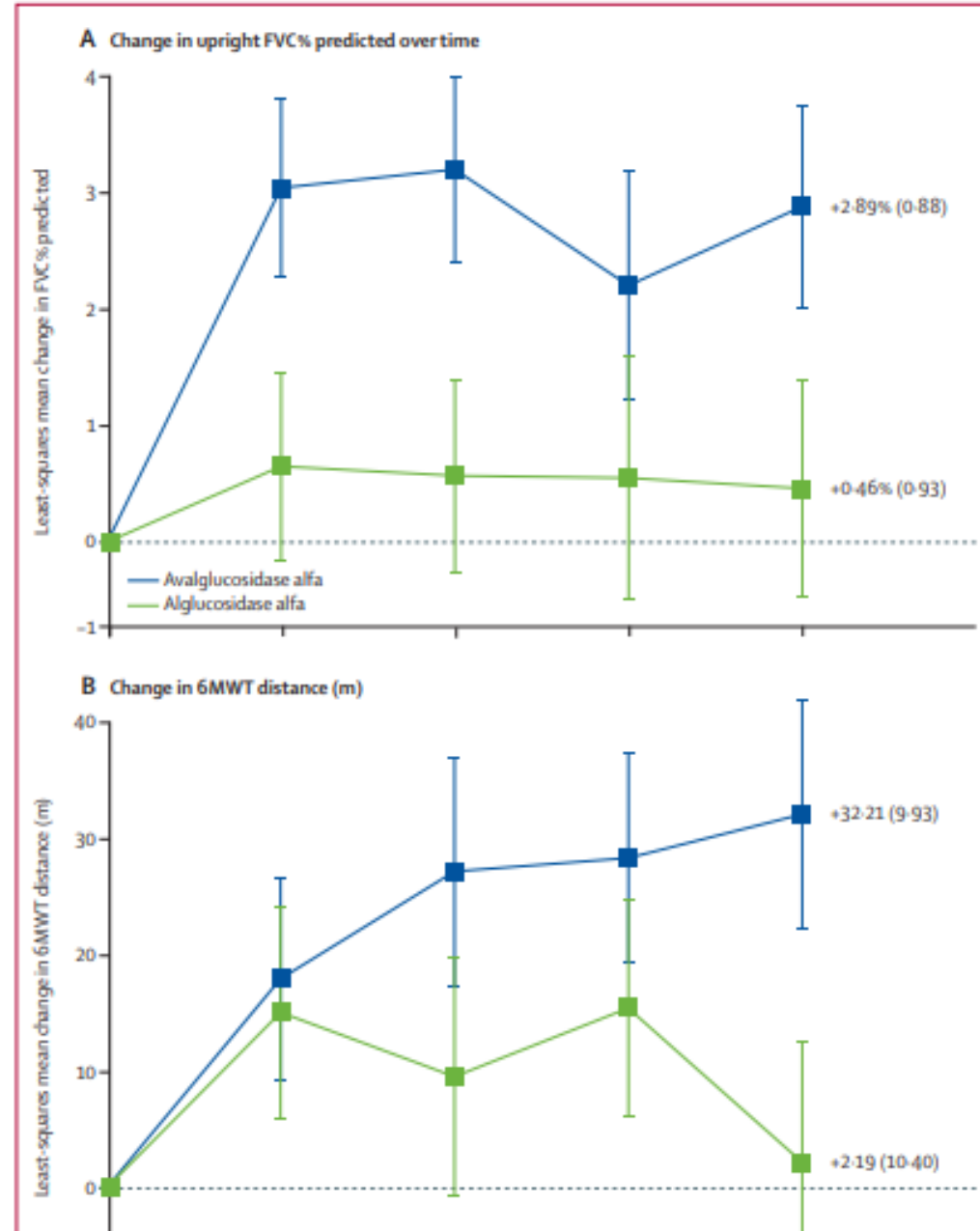
Pompe

- 2 phases 3 publiées
 - COMET
 - PROPEL

PROPEL

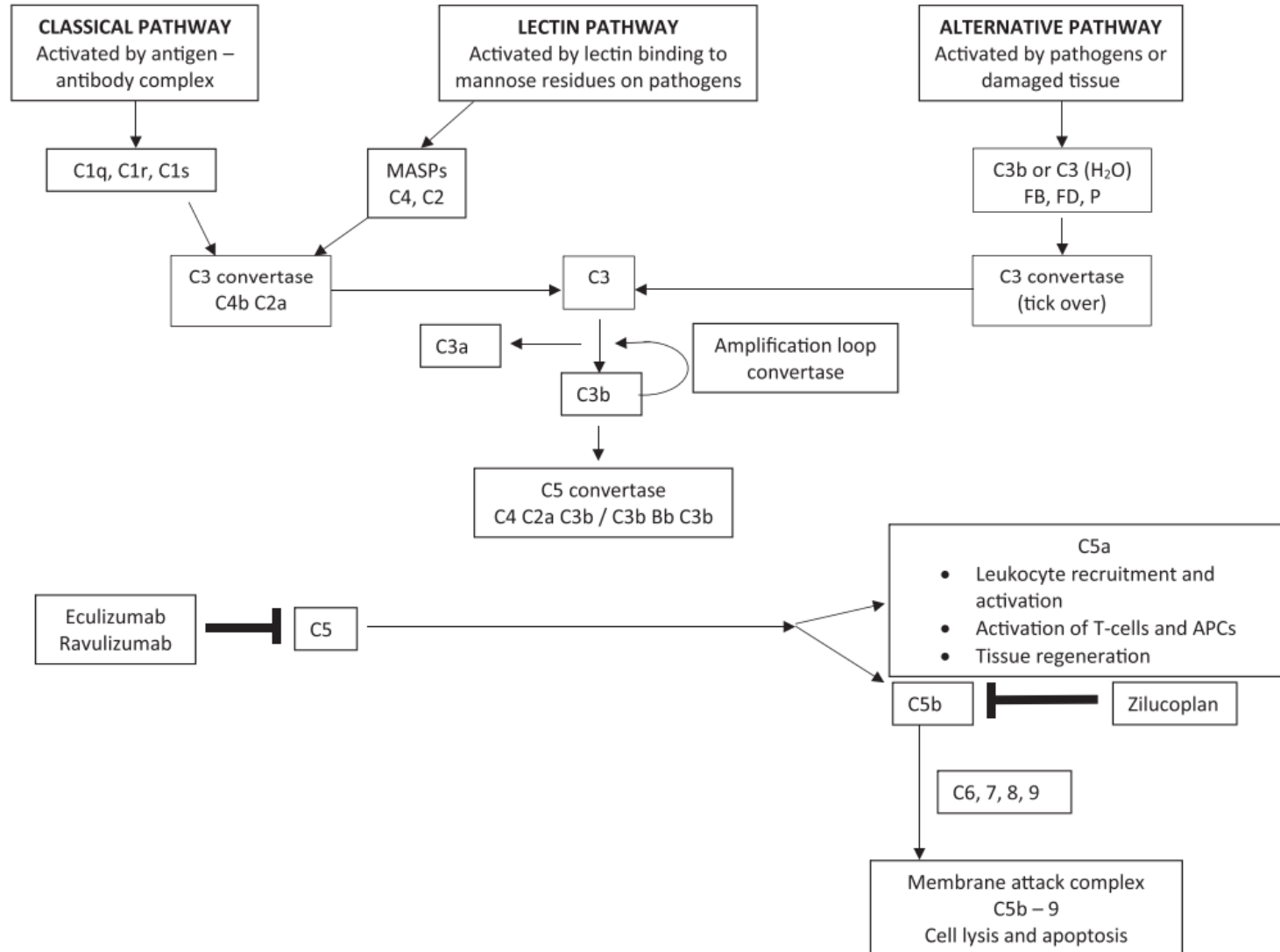


COMET



La myasthénie auto-immune

Les inhibiteurs de complément dans la MG



ORIGINAL ARTICLE

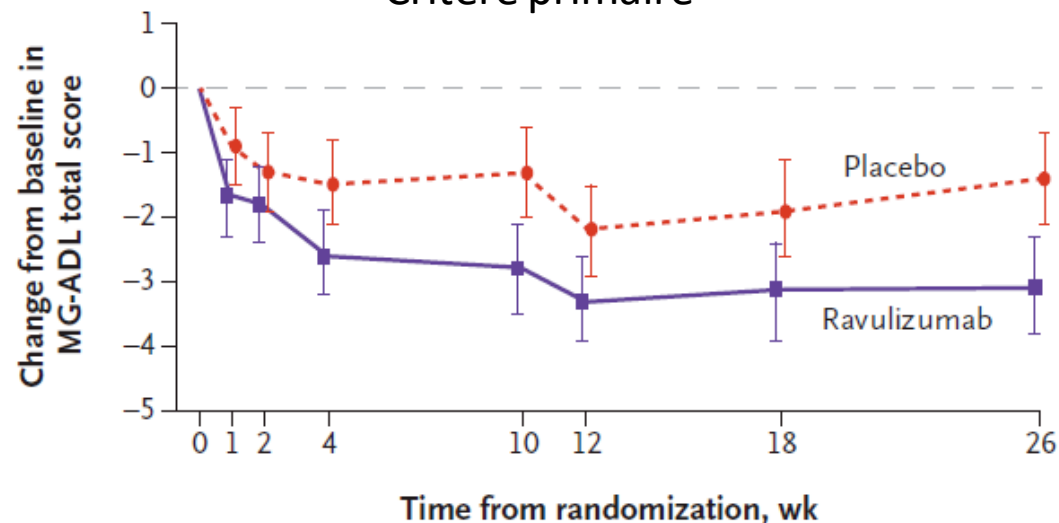
Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis

Tuan Vu, M.D.,¹ Andreas Meisel, M.D.,² Renato Mantegazza, M.D.,³ Djillali Annane, M.D.,⁴ Masahisa Katsuno, M.D.,⁵ Rasha Aguzzi, M.S.,⁶ Ahmed Enayetallah, M.D., Ph.D.,⁶ Kathleen N. Beasley, Pharm.D.,⁶ Nishi Rampal, M.D.,⁶ James F. Howard, Jr., M.D.,⁷ for the CHAMPION MG Study Group*

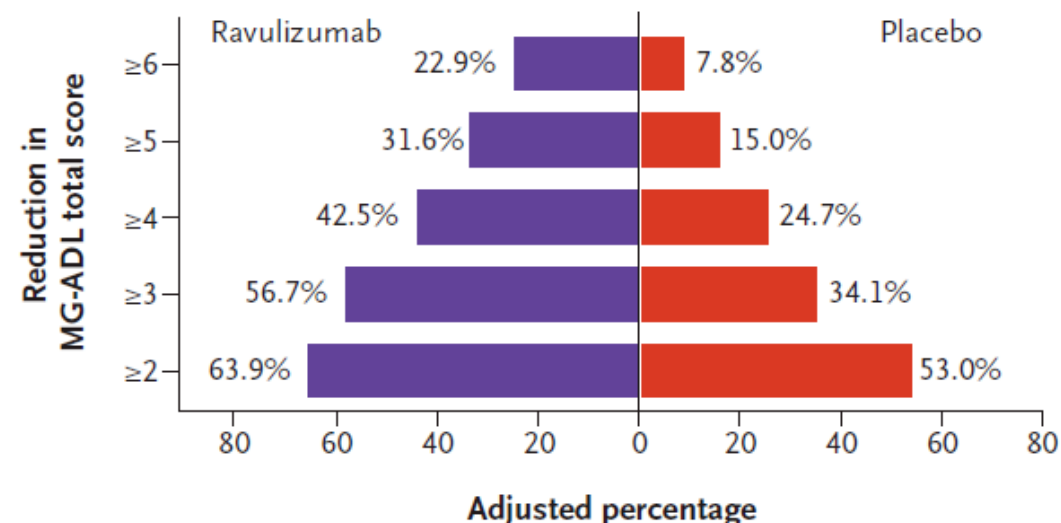
Characteristic	Ravulizumab (n=86)	Placebo (n=89)	All Patients (N=175)
Use of any immunosuppressive therapy at baseline	76 (88)	81 (91)	157 (90)
Glucocorticoids	56 (65)	65 (73)	121 (69)
Other immunosuppressive therapies	56 (65)	63 (71)	119 (68)
≥2 immunosuppressive therapies	36 (42)	47 (53)	83 (47)

A

Critère primaire

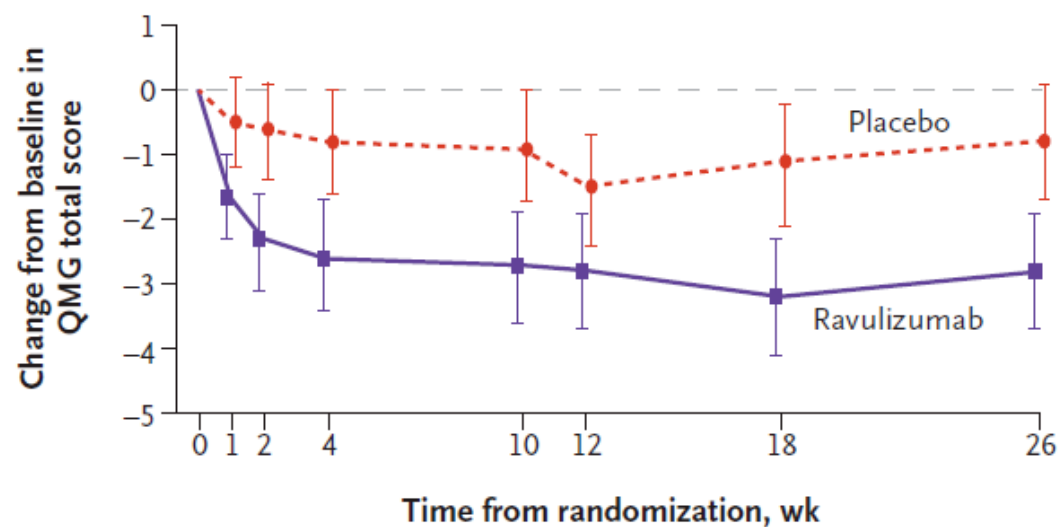


B

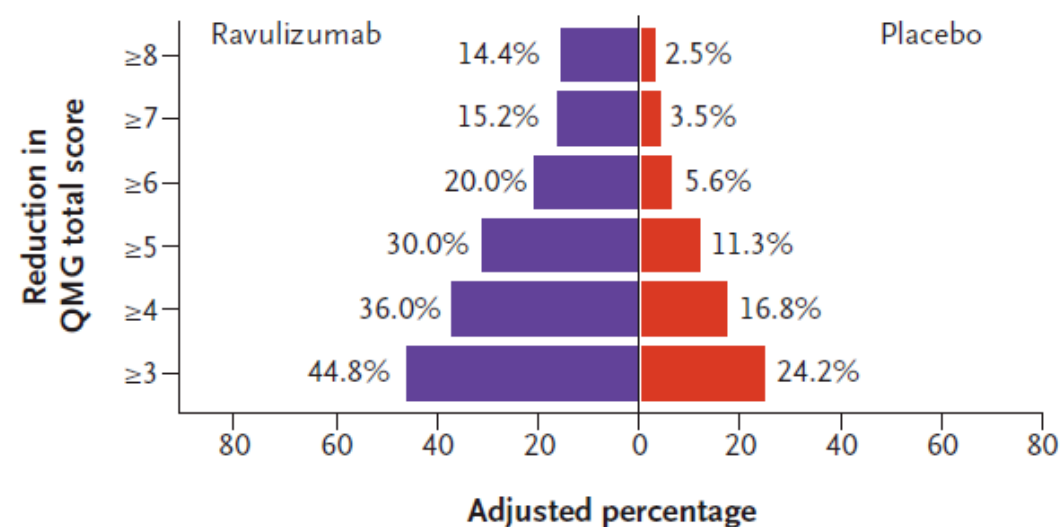


C

Critère secondaire



D



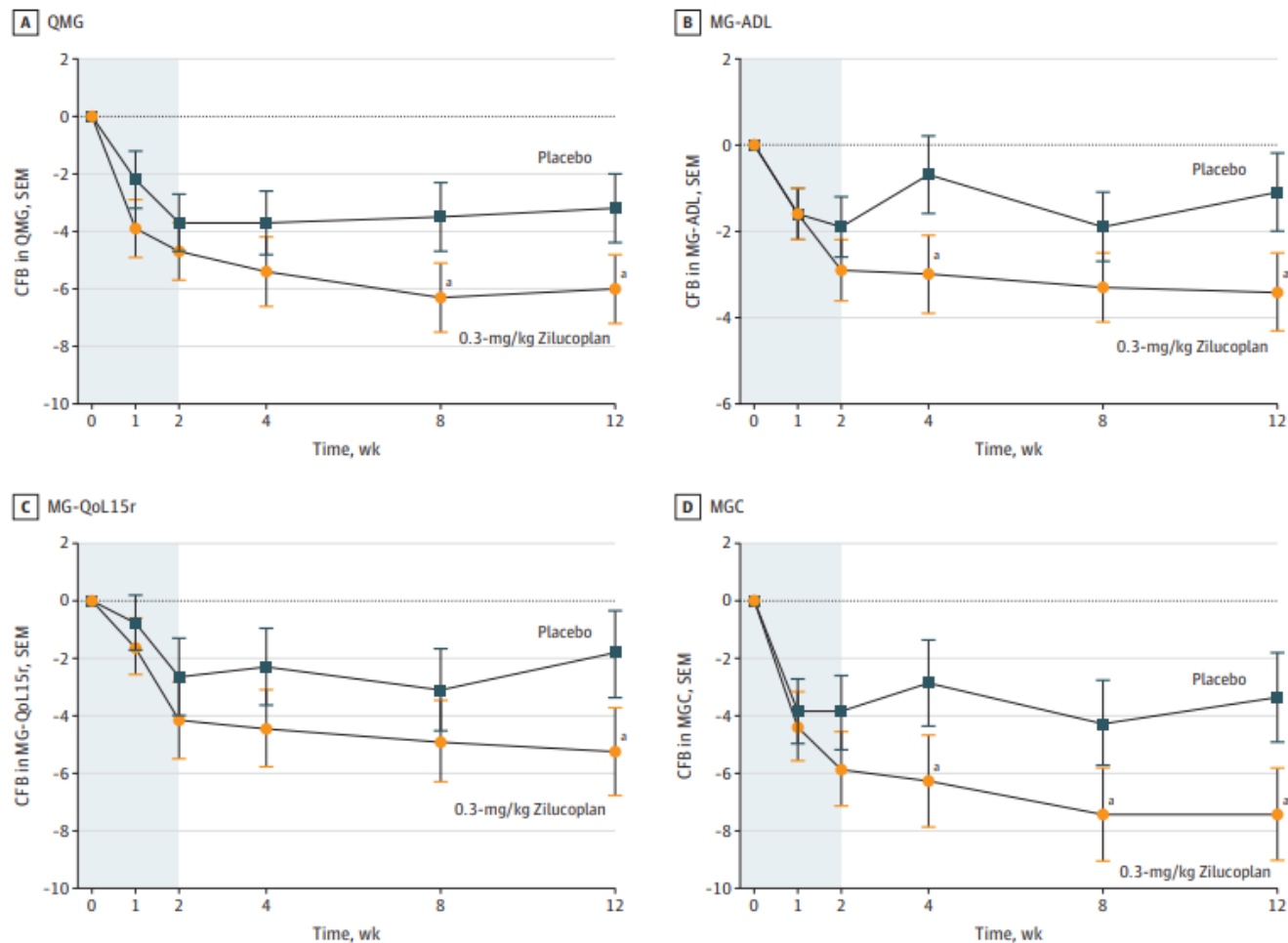
Tolérance ravulizumab

Adverse Event*	Ravulizumab (n=86)		Placebo (n=89)	
	No. of Events	No. of Patients (%)	No. of Events	No. of Patients (%)
Any adverse event	350	78 (91)	341	77 (87)
Related to trial agent, as determined by investigator	56	29 (34)	61	30 (34)
Any adverse event, by severity grade†				
1	223	65 (76)	250	66 (74)
2	85	39 (45)	70	30 (34)
3	36	19 (22)	20	14 (16)
4	4	4 (5)	1	1 (1)
5	2	2 (2)	0	0
Any serious adverse event	35	20 (23)	16	14 (16)
Myasthenia gravis crisis	1	1 (1)	0	0
Myasthenia gravis‡	0	0	3	3 (3)
Related to trial agent, as determined by investigator§	2	2 (2)	4	4 (4)
Death	2¶	2 (2)	0	0
Adverse event leading to discontinuation of agent		2 (2)		3 (3)
Adverse event reported in ≥10% of patients in either group				
Headache	19	16 (19)	27	23 (26)
Diarrhea	14	13 (15)	15	11 (12)
Nausea	13	9 (10)	10	9 (10)

Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis

Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial

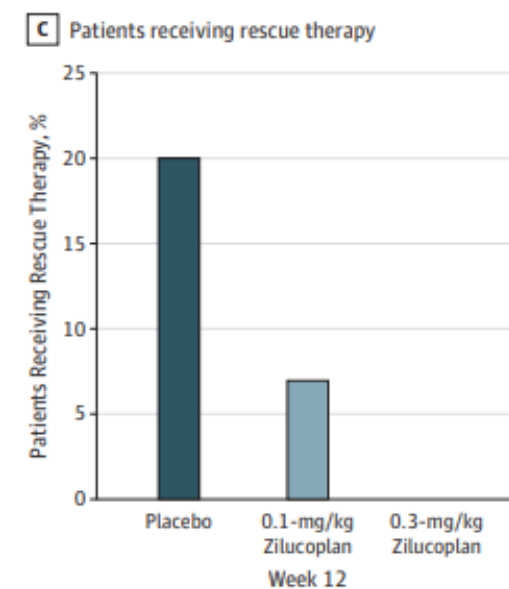
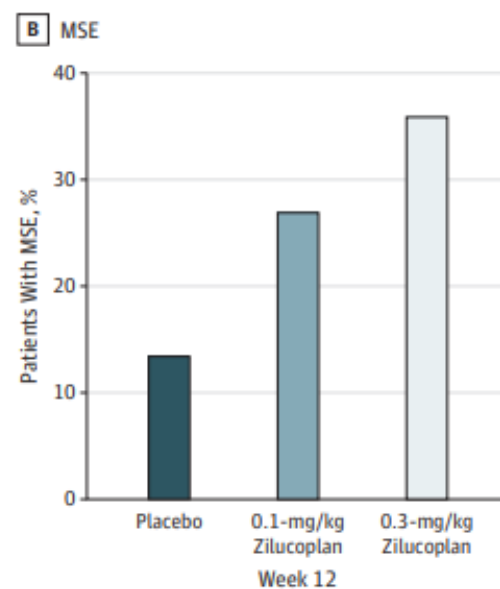
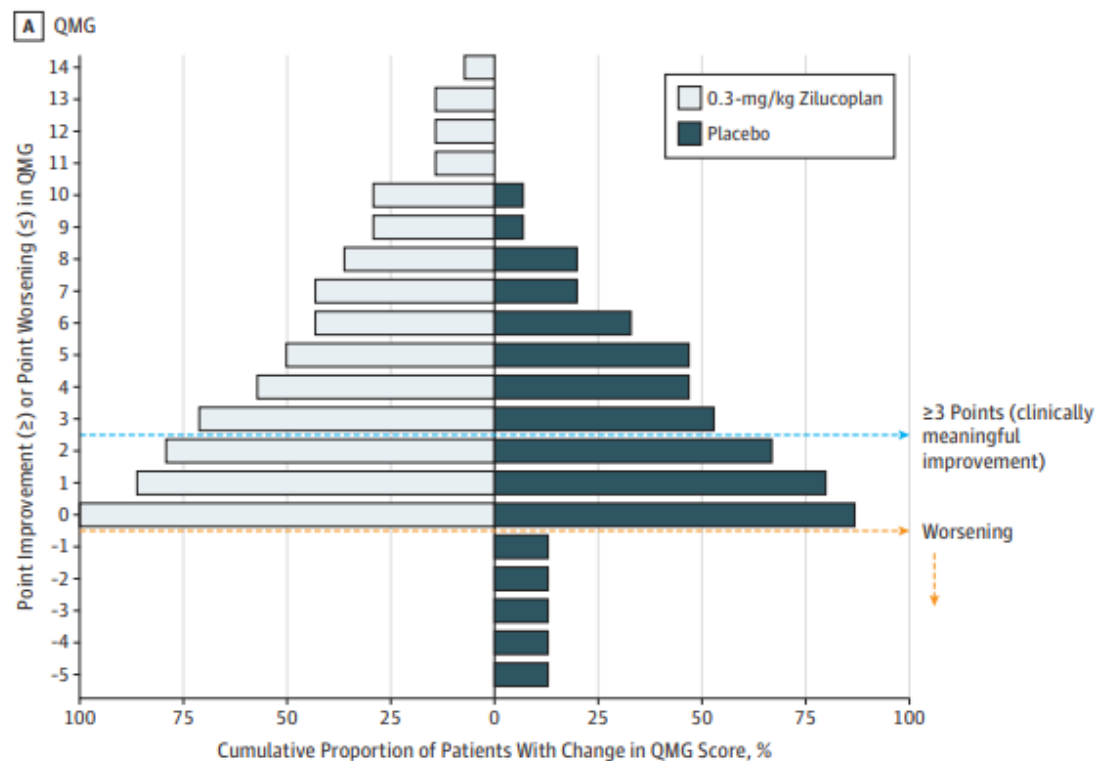
James F. Howard Jr, MD; Richard J. Nowak, MD; Gil I. Wolfe, MD; Miriam L. Freimer, MD; Tuan H. Vu, MD; John L. Hinton, MD; Michael Benatar, MD, PhD; Petra W. Duda, MD, PhD; James E. MacDougall, PhD; Ramin Farzaneh-Far, MD; Henry J. Kaminski, MD; and the Zilucoplan MG Study Group



Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis

Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial

James F. Howard Jr, MD; Richard J. Nowak, MD; Gil I. Wolfe, MD; Miriam L. Freimer, MD; Tuan H. Vu, MD; John L. Hinton, MD; Michael Benatar, MD, PhD; Petra W. Duda, MD, PhD; James E. MacDougall, PhD; Ramin Farzaneh-Far, MD; Henry J. Kaminski, MD; and the Zilucoplan MG Study Group



Tolérance zilucoplan

eTable 2. Treatment-Emergent AEs and Injection-Site Reactions


Patients, n	Placebo (n = 15)	Zilucoplan 0.1 mg/kg (n = 15)	Zilucoplan 0.3 mg/kg (n = 14)
Patients with AEs	12	15	12
Patients with treatment-related AEs	3	8	3
Patients with serious AEs	3	0	5
Patients with treatment-related serious AEs	0	0	0
Patients with most common treatment-related AEs ^a			
Nausea	0	2	0
Injection-site bruising	1	2	0
Injection-site scab	0	3	0
Contusion	0	1	1
Headache	1	4	2
Patients with injection-site reactions	2	4	3

^aOccurring in >1 patient.

Abbreviation: AE, adverse event.

RESEARCH ARTICLE

Long-term efficacy of eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis: responder analyses

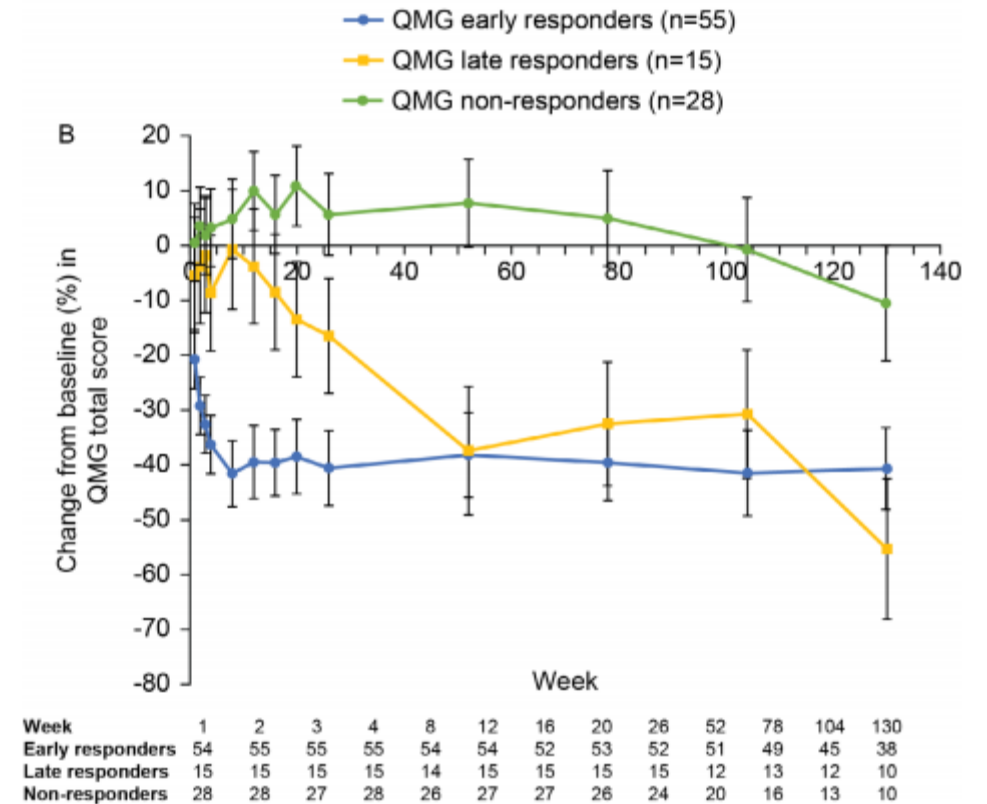
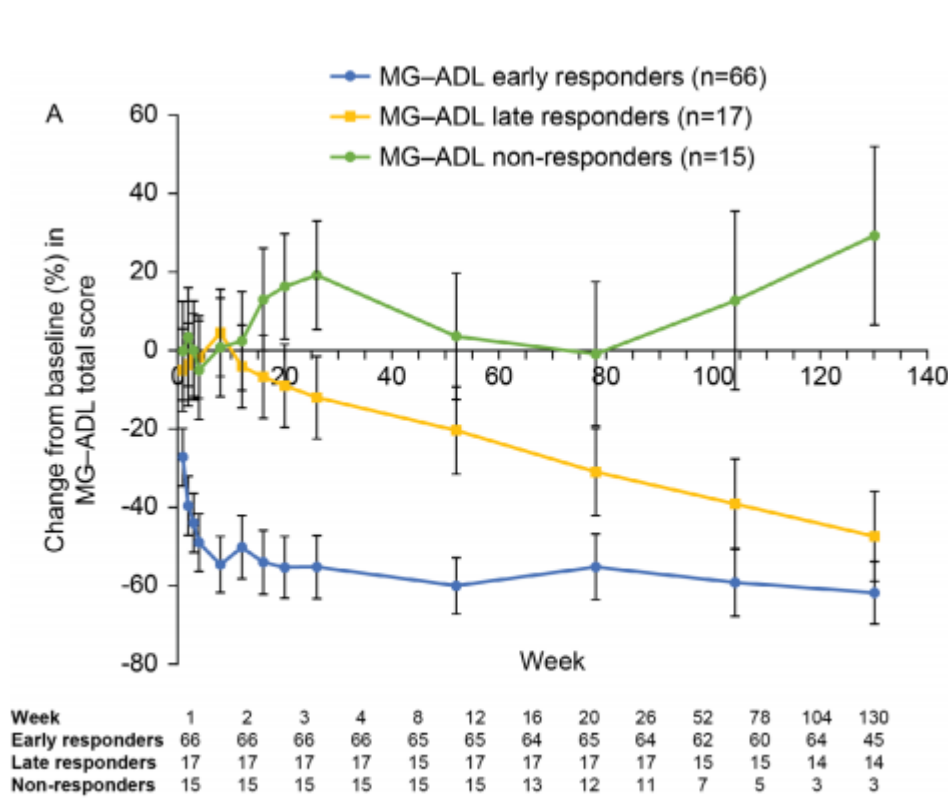
James F. Howard Jr¹ , Chafic Karam^{2,*}, Marcus Yountz³, Fanny L. O'Brien³, & Tahseen Mozaffar⁴ for the REGAIN Study Group

¹Department of Neurology, The University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina

²Department of Neurology, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon

³Alexion Pharmaceuticals, Inc., Boston, Massachusetts

⁴Department of Neurology, University of California, Irvine, California



Synthèse

Ravulizumab	accès précoce 05/2022	AP2 01/23 (plateforme spécifique)	IV 1 dose de charge puis 2 semaines après 1 perf/8 semaines	RCP locale CR ou nationale	MGADL, MGQoL, Garches (à chaque perf)	MGADL>6 ou antérieurement sous inhibiteur complément
Zilucoplan	accès compassionnel 09/22	e-saturne (ATU)	injection sous-cutanée quotidienne	Médecin centre référence, RCP locale ou nationale	MGADL, Garches (mensuels)	Echec, intolérance ou CI 2 lignes (CS, IS, IgIV, EP)
Eculizumab	AMM européenne 2021	Pas de remboursement demandé en France (CT 06/18)				
Cemdisiran : siRNA anti C5, pozelimab anticorps monoclonal anti C5 ; association pozelimab – cemdisiran, versus cemdisiran seul ou placebo, dans la myasthénie avec anti-RACH ou LRP4						

Les antiC5 en pratique

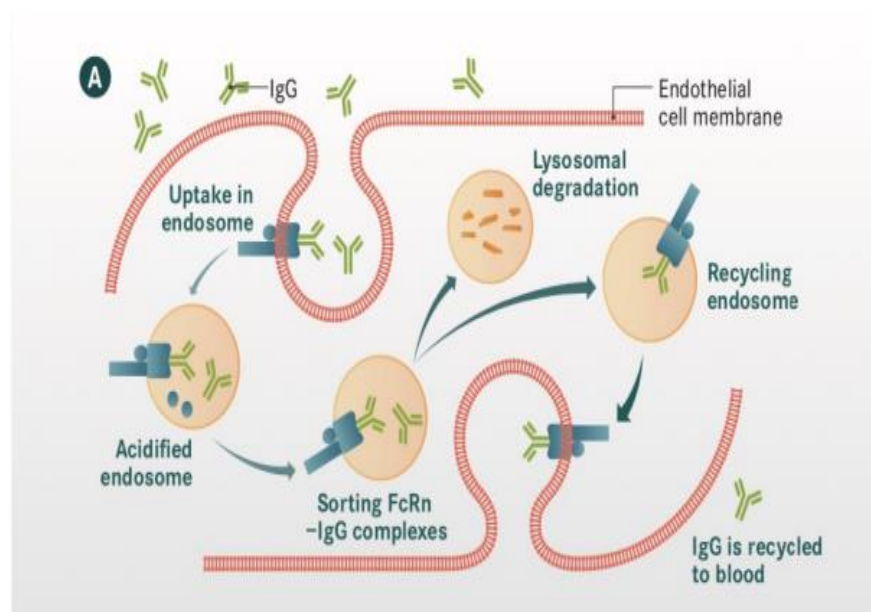
- Traitement immunosuppresseur « de 2^e ligne » pour les MG anti-Rach
 - Efficacité rapide par rapport aux antiCD20
 - Place d'emblée dans les MG diagnostiquées par une crise inaugurale
 - Incrémentation pour les MG réfractaires aux ttt antiCD20 (antiCD19 à positionner) ? En add-on des ID de 1^{ère} ligne ?
- Antibioprophylaxie ?

Myasthénie - Mode d'action des antiFCRN

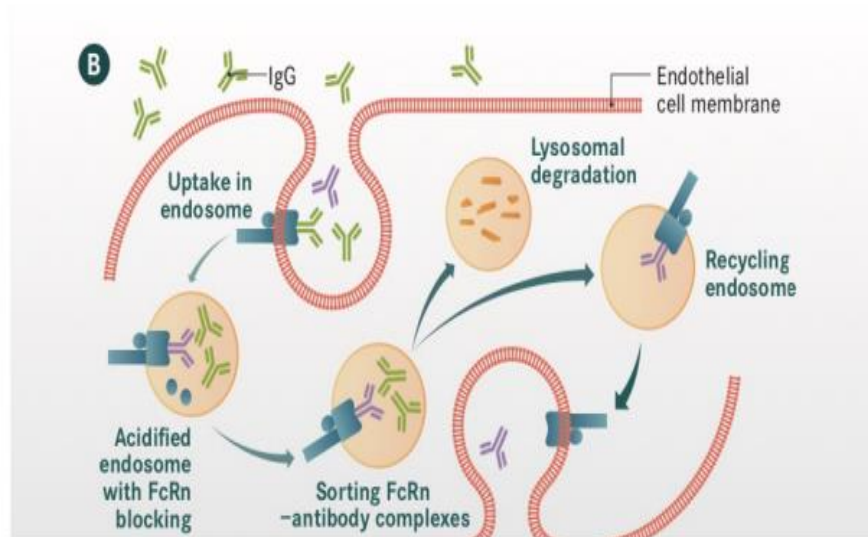
Le FcRn protège les immunoglobulines de la dégradation

Les anti-FcRn entraînent une augmentation du catabolisme lysosomal des Ig

FIGURE. FcRn-Mediated Recycling of Immunoglobulin G

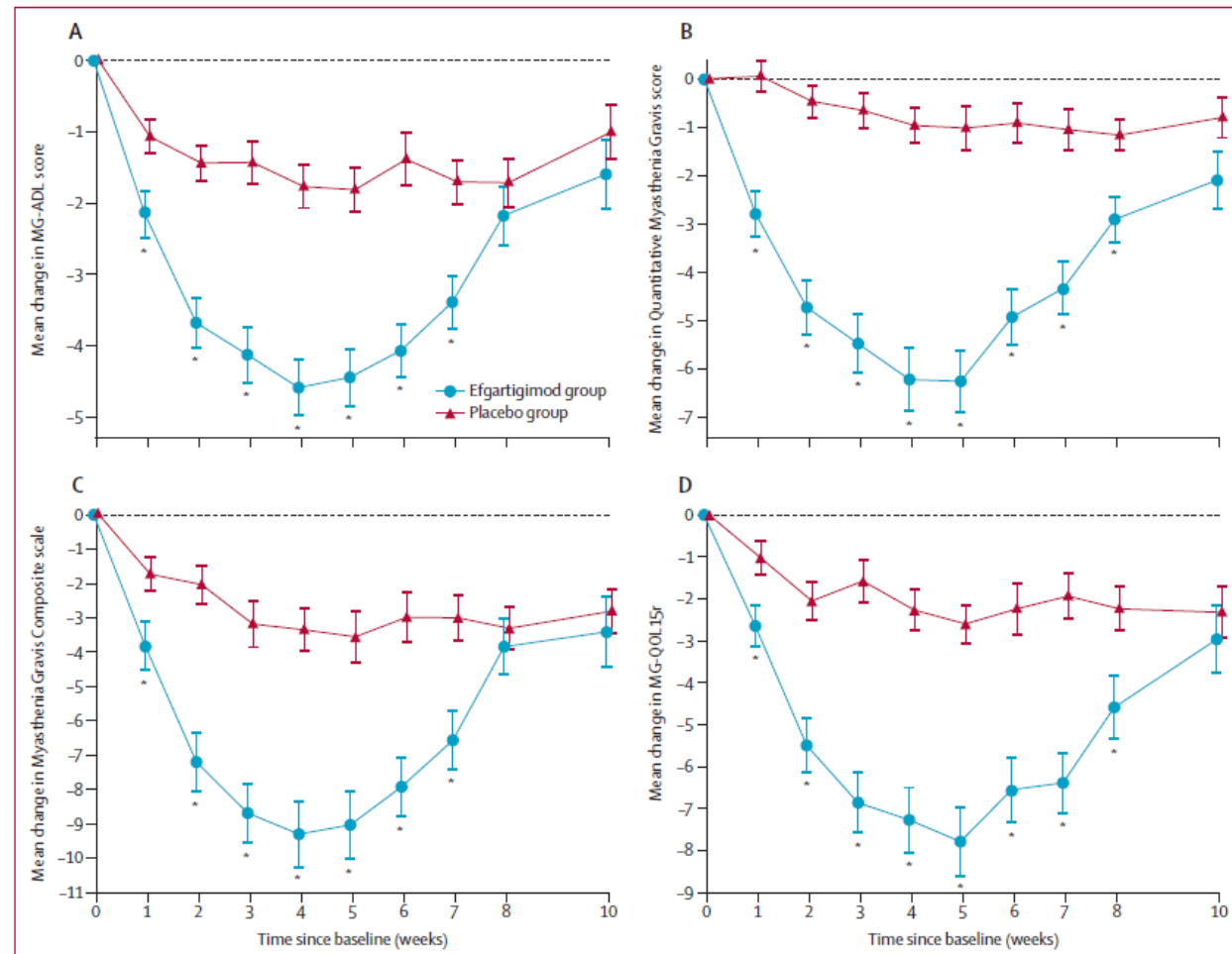


Burns, 2020



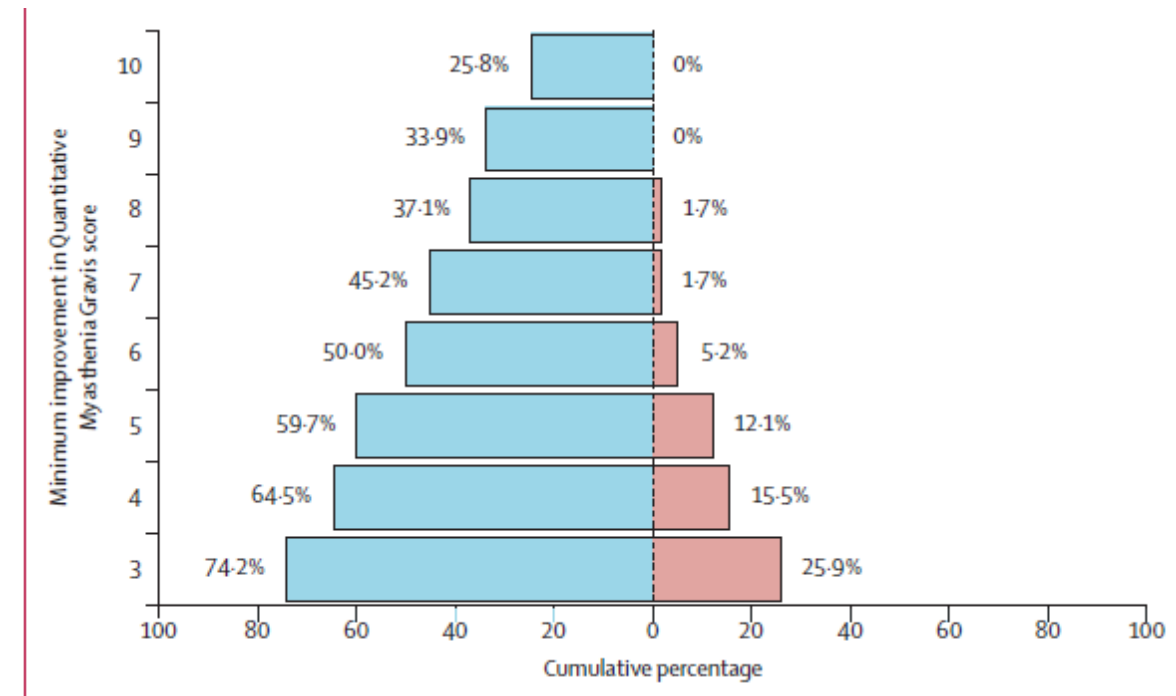
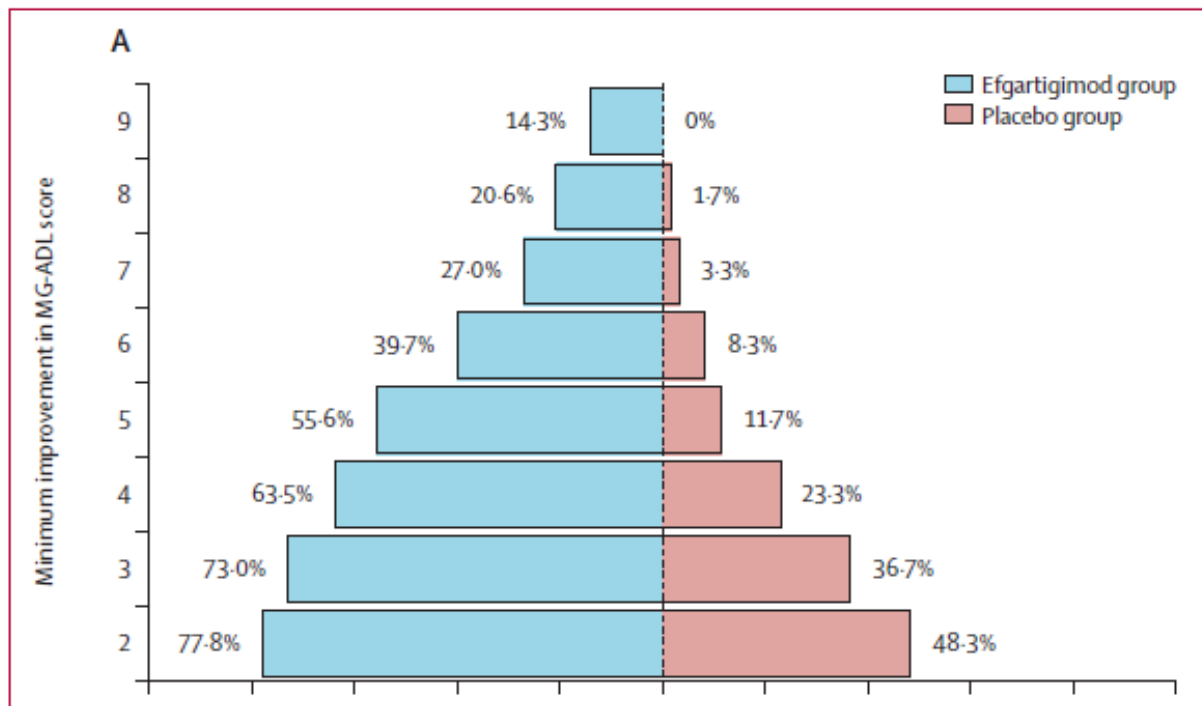
Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

James F Howard Jr, Vera Brill, Tuan Vu, Chafic Karam, Stojan Peric, Temur Margania, Hiroyuki Murai, Malgorzata Bilinska, Roman Shakarishvili, Marek Smilowski, Antonio Guglietta, Peter Ulrichs, Tony Vangeneugden, Kimiaki Utsugisawa, Jan Verschuuren, Renato Mantegazza, and the ADAPT Investigator Study Group*



Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

James F Howard Jr, Vera Bril, Tuan Vu, Chafic Karam, Stojan Peric, Temur Margania, Hiroyuki Murai, Malgorzata Bilinska, Roman Shakarishvili, Marek Smilowski, Antonio Guglietta, Peter Ulrichs, Tony Vangeneugden, Kimiaki Utsugisawa, Jan Verschuuren, Renato Mantegazza, and the ADAPT Investigator Study Group*



Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis

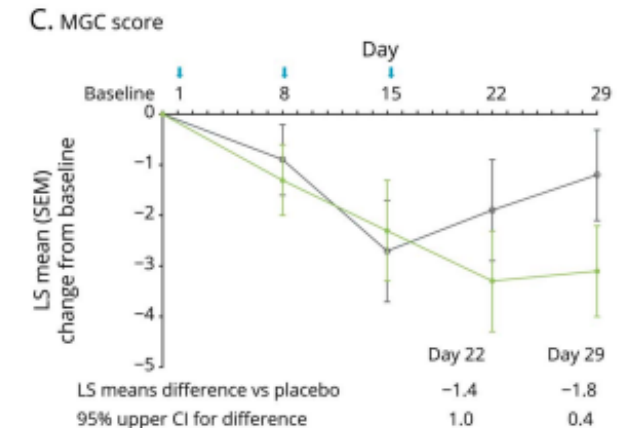
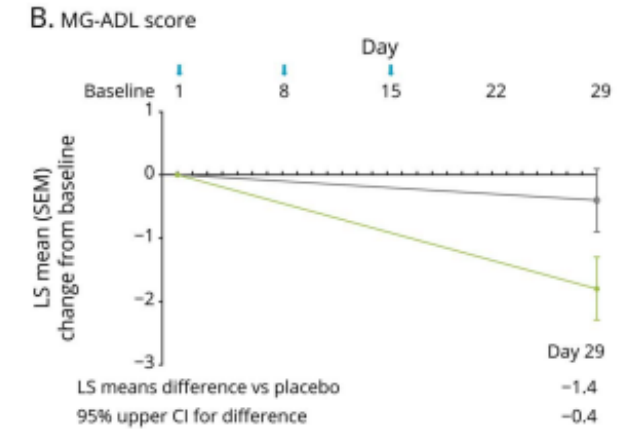
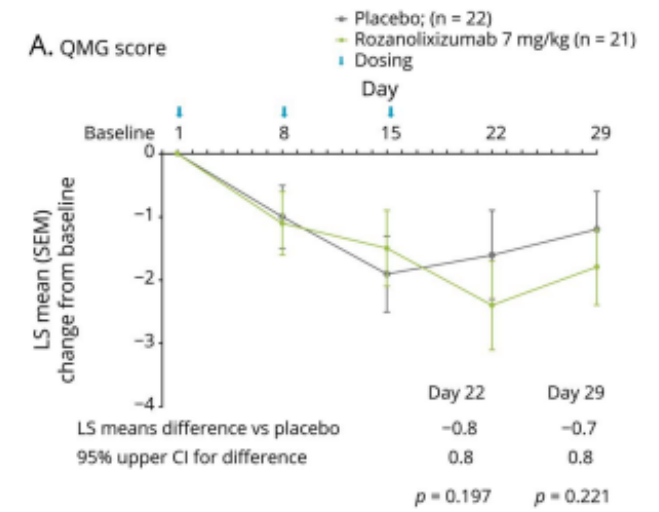
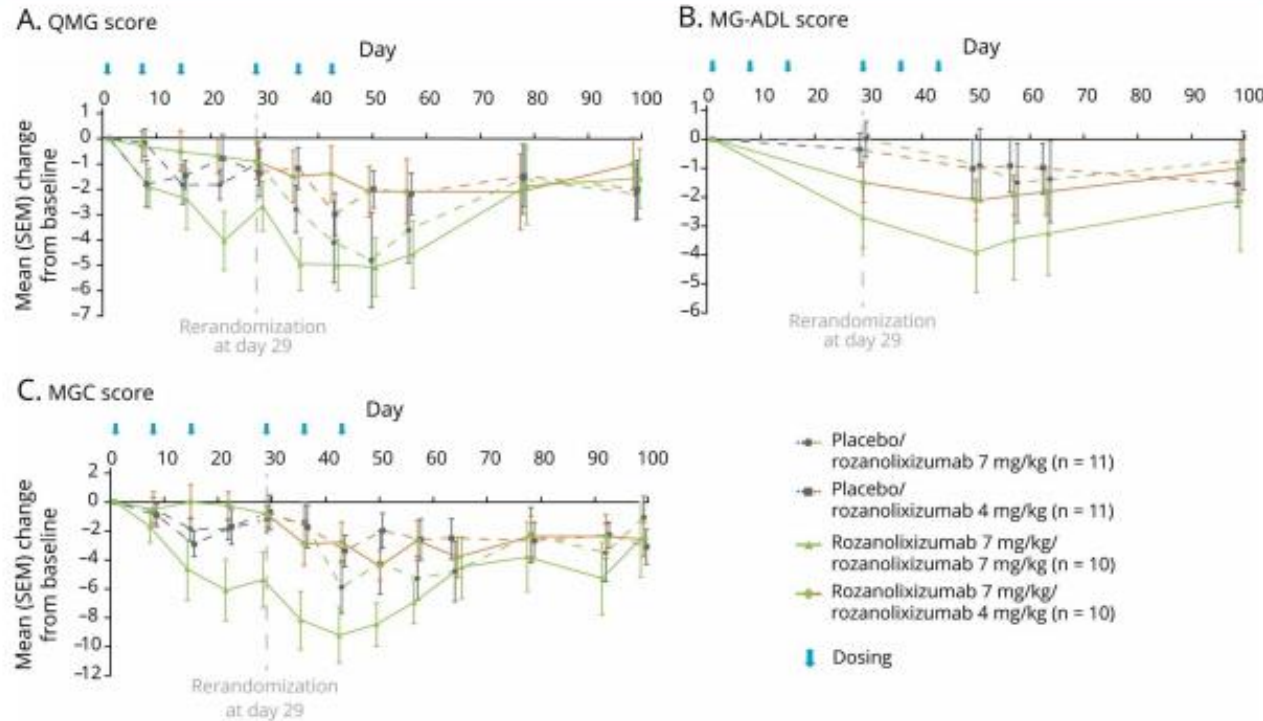
A Phase 2 Randomized Control Trial

Vera Bril, MD, FRCP, Michael Benatar, MD, PhD, Henning Andersen, MD, PhD, John Vissing, MD, PhD, Melissa Brock, PharmD, Bernhard Greve, MD, Peter Kiessling, PhD, Franz Woltering, MSc, Laura Griffin, PhD, and Peter Van den Bergh, MD, PhD, on behalf of the MG0002 Investigators

Neurology® 2021;96:e853–e865. doi:10.1212/WNL.00000000000011108

Correspondence

Dr. Bril
Vera.bril@utoronto.ca



Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis

A Phase 2 Randomized Control Trial

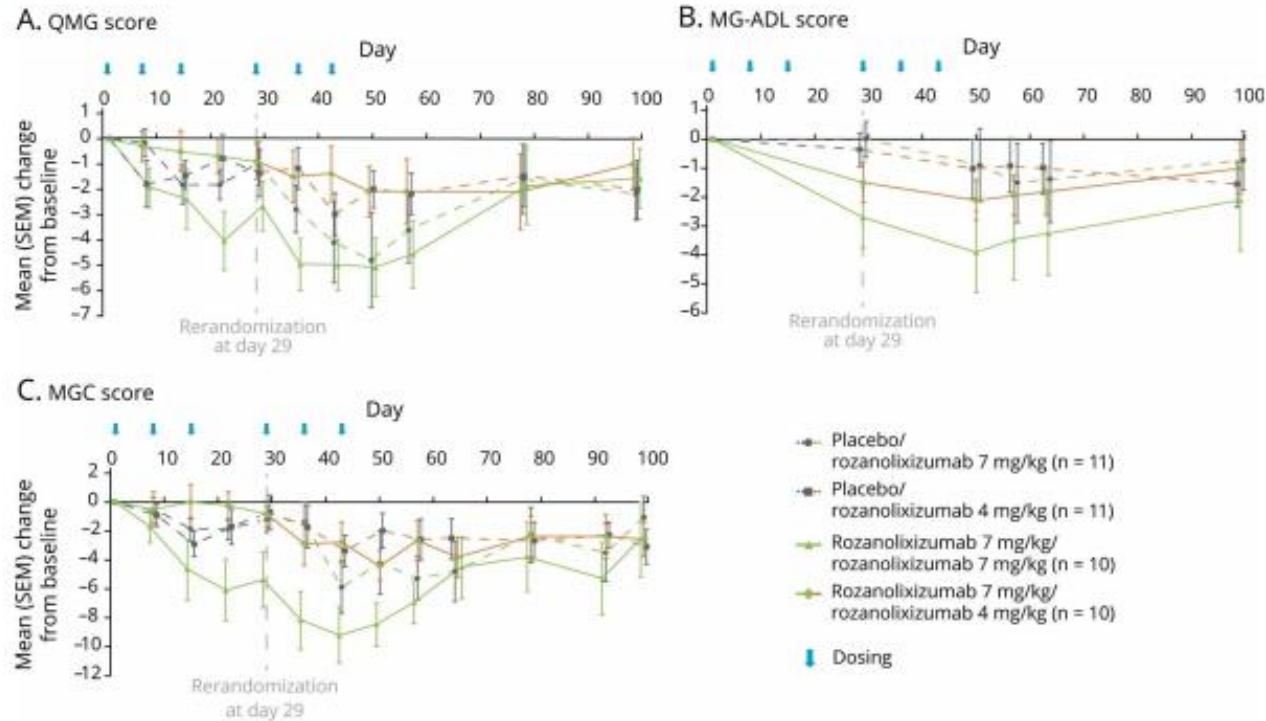
Vera Bril, MD, FRCP, Michael Benatar, MD, PhD, Henning Andersen, MD, PhD, John Vissing, MD, PhD, Melissa Brock, PharmD, Bernhard Greve, MD, Peter Kiessling, PhD, Franz Woltering, MSc, Laura Griffin, PhD, and Peter Van den Bergh, MD, PhD, on behalf of the MG0002 Investigators

Neurology® 2021;96:e853-e865. doi:10.1212/WNL.00000000000011108

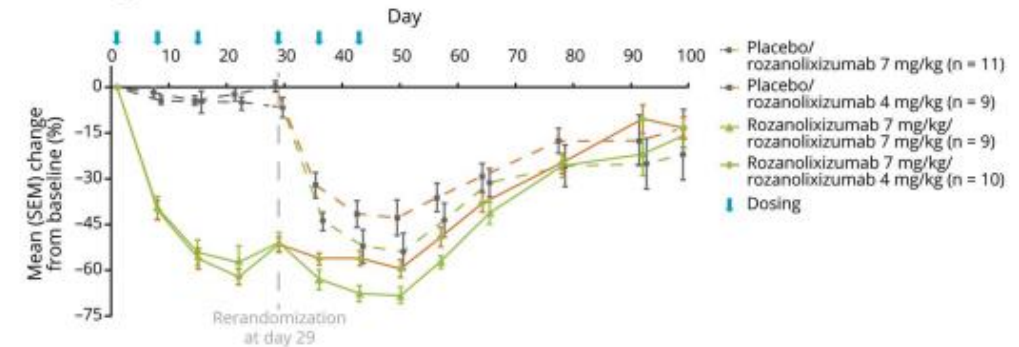
Correspondence

Dr. Bril

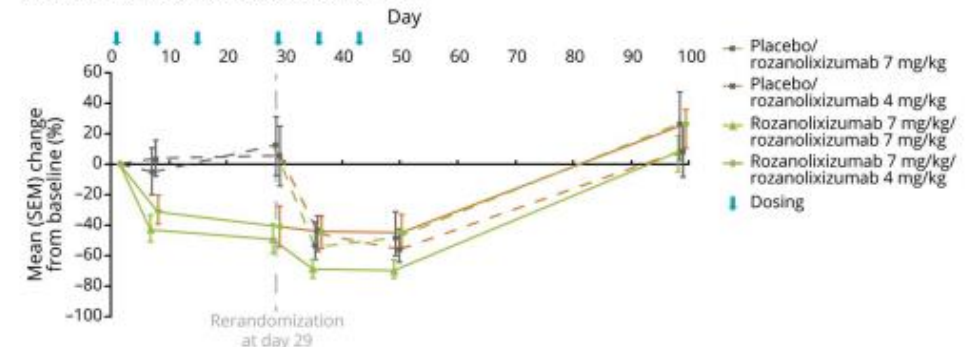
Vera.bril@utoronto.ca



A. Serum IgG concentration



B. Serum AChR autoantibody concentration

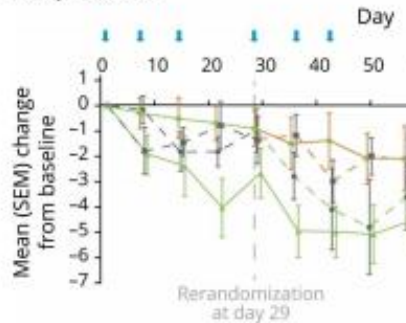


Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis

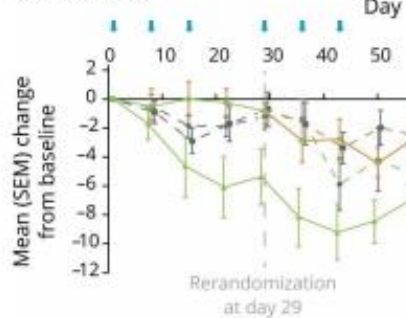
A Phase 2 Randomized Control Trial

Vera Bril, MD, FRCP, Michael Benatar, N
Melissa Brock, PharmD, Bernhard Grev
and Peter Van den Bergh, MD, PhD, on
Neurology® 2021;96:e853-e865. doi:10.1212/WNL.0000000000001111

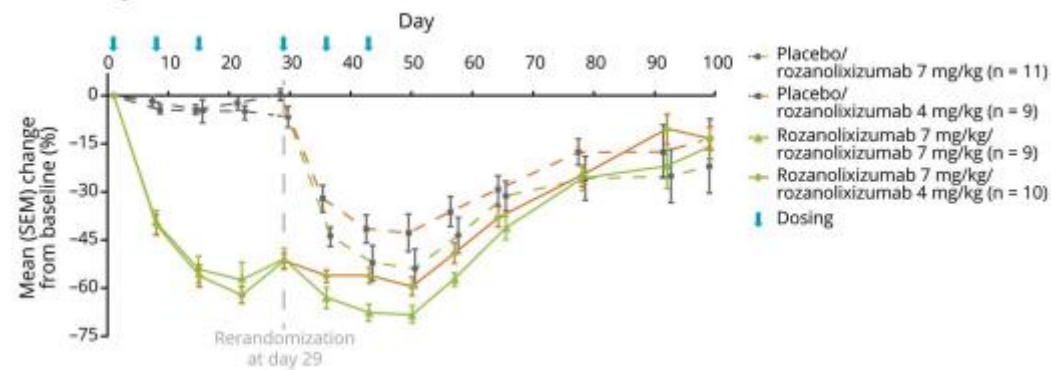
A. QMG score



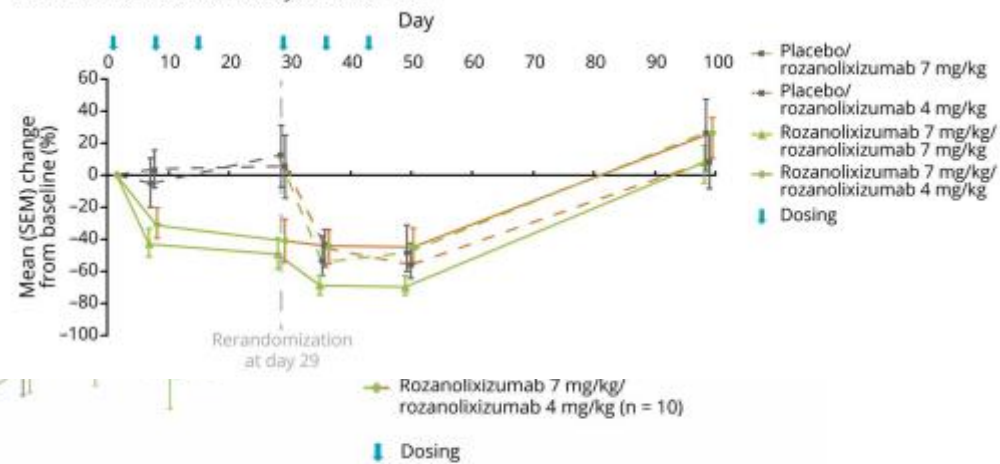
C. MGC score



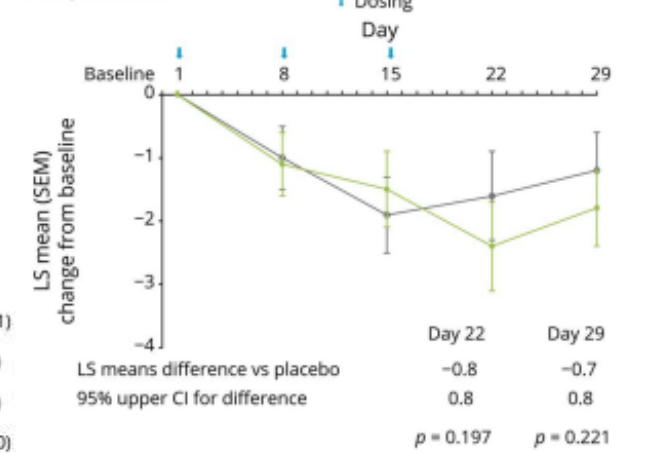
A. Serum IgG concentration



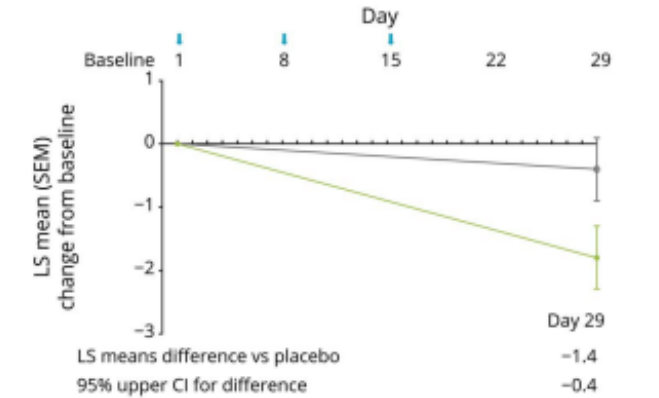
B. Serum AChR autoantibody concentration



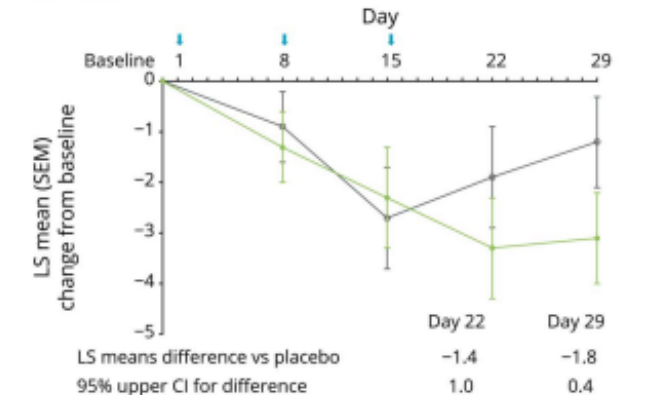
A. QMG score



B. MG-ADL score



C. MGC score



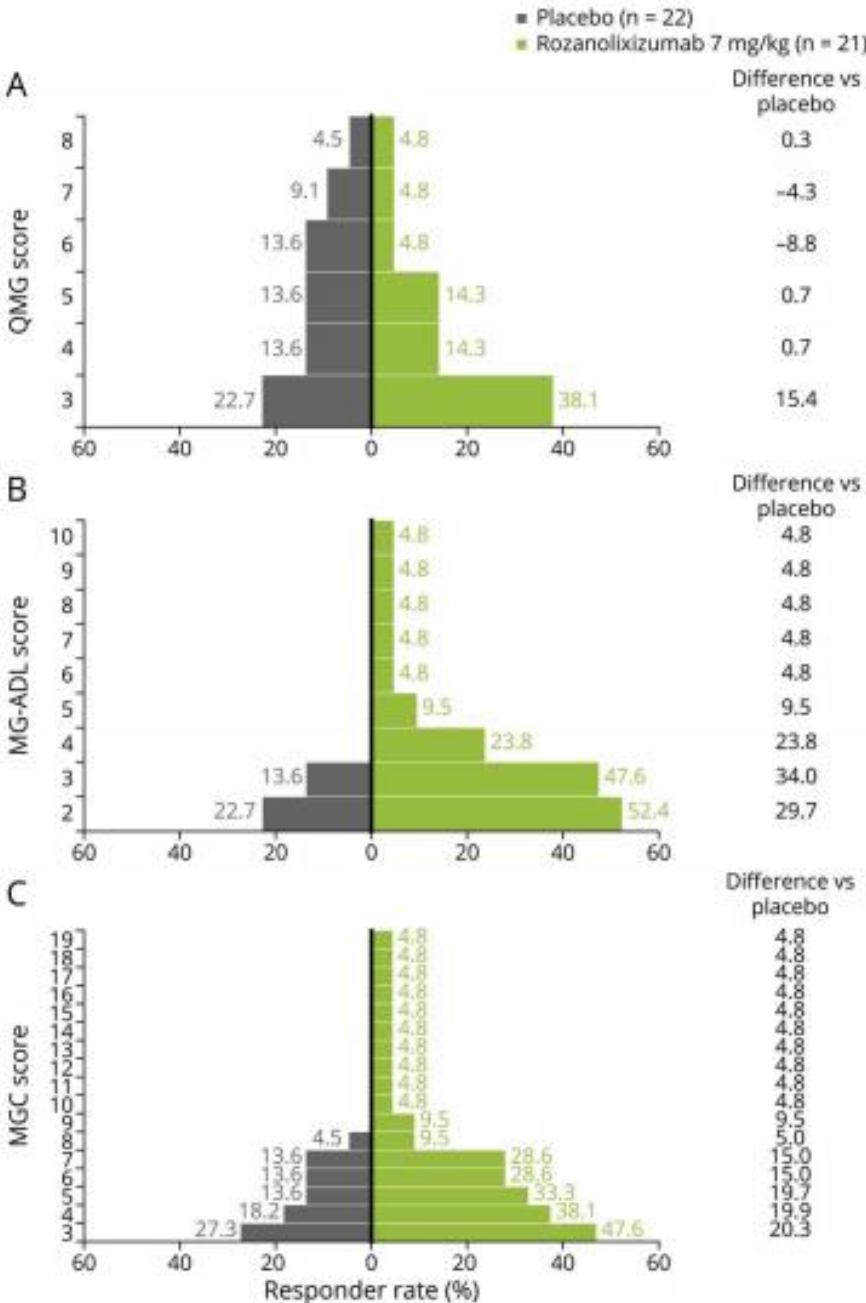
Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis

A Phase 2 Randomized Control Trial

Vera Bril, MD, FRCP, Michael Benatar, MD, PhD, Henning Andersen, MD, PhD, John Vissing, MD, PhD, Melissa Brock, PharmD, Bernhard Greve, MD, Peter Kiessling, PhD, Franz Woltering, MSc, Laura Griffin, PhD, and Peter Van den Bergh, MD, PhD, on behalf of the MG0002 Investigators

Neurology® 2021;96:e853-e865. doi:10.1212/WNL.0000000000011108

Correspondence
 Dr. Bril
 Vera.bril@utoronto.ca



Conclusion

- Maladies rares mais somme pas si rare
- Processus commun d'atteinte musculaire
- Etiologies variées/complexes
 - Peu d'impact sur stratégie rééducative
- Essais thérapeutiques prometteurs