



HAL
open science

Myopathies constitutionnelles : place des examens complémentaires

Francois Rivier, Ui Walther-Louvier, S Chabrier, C Cances, C Espil, Maryline Carneiro, B Echenne, Pierre Meyer

► To cite this version:

Francois Rivier, Ui Walther-Louvier, S Chabrier, C Cances, C Espil, et al.. Myopathies constitutionnelles : place des examens complémentaires. Archives de Pédiatrie, 2012, 10.1016/S0929-693X(12)71123-5 . hal-02544490

HAL Id: hal-02544490

<https://hal.umontpellier.fr/hal-02544490>

Submitted on 16 Apr 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Myopathies constitutionnelles : place des examens complémentaires

F. Rivier^{a,b,c,*}, Ul. Walther-Louvier^{a,b}, S. Chabrier^d, C. Cances^{b,e}, C. Espil^{b,f},
M. Carneiro^{a,b}, B. Echenne^{a,b}, P. Meyer^{a,b,c}

^aCHRU Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac, Neuropédiatrie, Mo

^bCentre de Référence Maladies Neuromusculaires Grand Sud-ouest, France

^cU1046, INSERM, Université Montpellier 1 et 2, Montpellier, France

^dCHU Saint Etienne, MPR pédiatrique, Saint Etienne, France

^eHôpital des Enfants, Neuropédiatrie, Toulouse, France

^fHôpital Pellegrin, Neuropédiatrie, Bordeaux

1. Situation du sujet

Chez l'enfant, les myopathies constitutionnelles peuvent se définir comme des affections primitivement musculaires par mutation d'un gène affectant la structure et/ou le fonctionnement normal du muscle squelettique. On peut distinguer : les dystrophies musculaires congénitales (DMC) et progressives (DMP) dont la plus fréquente est la myopathie de Duchenne (DMD), les myopathies congénitales, les canalopathies musculaires, les myopathies métaboliques, la maladie de Steinert. Pour la grande majorité le mode de révélation est un syndrome myopathique soit congénital soit progressif. Les présentations sous forme d'une myolyse aiguë et les signes d'atteinte centrale (retard psychomoteur et déficience intellectuelle dans certaines DMC, la maladie de Steinert ou la DMD) sont plus équivoques.

2. Différents examens complémentaires disponibles

Le **dosage des créatines kinases** (CK) plasmatiques est le premier examen à réaliser. Pratiqué dans des conditions adéquates, on admet chez l'enfant qu'une valeur des CK au dessus de 300 UI/l doit être considérée comme pathologique. Entre 300 et 1000 UI/l l'augmentation des CK n'est pas toujours synonyme d'atteinte musculaire primitive, en particulier ces chiffres peuvent se voir dans les amyotrophies spinales infantiles (ASI). Au delà de 1000 UI/l, l'élévation des CK traduit un processus myopathique, aigu ou chronique, mais leur normalité ne l'exclut absolument pas [1].

L'**électroneuromyogramme** (ENMG) n'a pratiquement aucune place dans les pathologies strictement musculaires chez l'enfant. Néanmoins c'est un examen souvent incontournable, bien que pas toujours informatif, si l'on suspecte une canalopathie musculaire (myotonies congénitales et paralysies périodiques) mais avec des tests très particuliers [2]. Il peut être très intéressant

à titre de diagnostic différentiel, en particulier pour les ASI surtout de type 3, les syndromes myasthéniques congénitaux et la myasthénie.

L'**imagerie musculaire** en particulier par IRM doit être envisagée avant la réalisation d'une biopsie musculaire surtout si les CK sont normales. Elle permet une analyse de l'ensemble des muscles à l'inverse de la biopsie musculaire qui permet certes des analyses très détaillées, mais sur un échantillon d'un muscle donné. Actuellement on peut différencier différents patterns d'atteinte à l'IRM, en fonction du ou des muscles touchés et du type d'atteinte (diffuse, périphérique...), correspondant chacun à une maladie musculaire précise. Les données cliniques couplées à un pattern IRM spécifique peuvent ainsi conduire à l'étude du gène responsable, en particulier dans certaines myopathies congénitales et dystrophies musculaires [3].

Une **épreuve d'effort** lorsque l'âge de l'enfant le permet, en général après 10 ans, est utile surtout lorsqu'il existe une fatigabilité anormale, des douleurs et/ou des crampes musculaires en particulier au cours ou après effort. Elle permet d'évaluer l'adaptation à l'effort du sujet sur le plan respiratoire, cardiaque et au niveau métabolique. Surtout utile pour dépister certaines pathologies métaboliques, elle n'évite pas dans la majorité des cas le recours à la biopsie musculaire en cas de suspicion de myopathie structurale ou métabolique.

Parmi les **explorations métaboliques** on citera la lactacidémie, la carnitinémie, le dosage des acyl-carnitines plasmatiques et la chromatographie des acides organiques urinaires surtout utiles dans les situations de myolyse aiguë [1].

La **biopsie musculaire** reste toujours un geste à visée diagnostique très souvent nécessaire, mais qui doit être envisagé après une analyse précise de la situation clinique et une démarche diagnostique rigoureuse. Dans bon nombre de cas, elle sera pratiquée précocement si la clinique et l'élévation des CK à plus de 1000 UI/l sont en faveur d'une dystrophie musculaire. À l'exception de l'IRM musculaire, les autres explorations n'ont en général pas d'intérêt dans ce type de situation. Lorsque les CK sont normales ou inférieures à 1000 UI/l, la décision de la biopsie musculaire devra être discutée après une démarche diagnostique souvent plus longue, où la

*Auteur correspondant.

e-mail : f-rivier@chu-montpellier.fr

place de l'IRM musculaire devient prépondérante. Dans tous les cas où une biopsie musculaire est réalisée, celle-ci devra être faite dans un centre de référence maladies neuromusculaires pédiatrique. Le prélèvement devra comprendre plusieurs échantillons préparés immédiatement pour être en mesure de réaliser les techniques suivantes : histologie classique en microscopie optique, histoenzymologie, immunocytochimie, microscopie électronique, études enzymatiques, étude en Western blot des protéines impliquées dans les dystrophies musculaires [4].

Les études en **biologie moléculaire ciblées** représentent actuellement l'étape ultime de la démarche diagnostique. Dans de rares cas la présentation clinique conduira immédiatement à la réalisation de l'étude génétique ciblée (gène DMPK dans la maladie de Steinert, locus D4Z4 dans la dystrophie facio-scapulo-humérale). En général, la ou les études d'un ou plusieurs gènes interviendront successivement après et au cours d'une démarche diagnostique qui peut s'inscrire dans le temps. En effet les données cliniques et para-cliniques peuvent évoluer avec la croissance et la maturation de l'enfant, apportant des éléments d'orientation nouveaux, ainsi qu'avec l'avancée des connaissances scientifiques.

3. Indication des explorations en fonction de l'âge et des situations cliniques

Devant **toutes situations**, aiguës ou chroniques, qui peuvent évoquer une pathologie musculaire primitive, quel que soit l'âge, le premier examen à demander est le dosage des CK. Leur augmentation persistante, mais qui peut être fluctuante, au-dessus de 1000 UI/l, doit évoquer en premier lieu une dystrophie musculaire et conduire dans la majorité des cas à la réalisation d'une biopsie musculaire, précédée dans certains cas d'une IRM musculaire.

Devant un tableau de **myolyse aiguë** il faut toujours évoquer la possibilité d'une myopathie métabolique (mitochondriopathies, troubles de la bêta-oxydation, glycoséoses) et réaliser au moindre doute un bilan métabolique. Surtout il est capital de s'assurer du retour à la normale des CK dans le mois qui suit, afin de ne pas méconnaître une dystrophie musculaire.

Chez le nourrisson la principale maladie neuromusculaire, qui n'est pas une myopathie, est l'amyotrophie spinale infantile dont le diagnostic est assuré directement par l'étude du gène SMN1. Parmi les principales myopathies à cet âge on citera la maladie de Steinert dont le diagnostic repose également directement sur l'étude du gène responsable. Les myopathies et dystrophies

musculaires congénitales nécessiteront souvent une démarche diagnostique beaucoup plus complexe où l'IRM musculaire et la biopsie musculaire ont toute leur place. Il ne faut pas oublier la possibilité d'une maladie de Pompe dont le diagnostic repose sur l'étude de la maltase acide sur prélèvement sanguin (papier buvard), ensuite confirmé sur leucocytes et/ou fibroblastes et sur le plan moléculaire.

Chez l'enfant les myopathies les plus fréquentes sont les dystrophies musculaires progressives en particulier la DMD chez le garçon. On connaît actuellement plus de 20 DMP différentes, le plus souvent autosomiques récessives à l'âge pédiatrique. La démarche diagnostique devant un syndrome myopathique de l'enfant doit être particulièrement rigoureuse et comporter quasiment toujours une biopsie musculaire avant d'envisager une étude moléculaire ciblée qui sera guidée par l'étude de la protéine correspondante à partir de la biopsie [4]. En dehors de la DMD, l'IRM musculaire prend une place prépondérante dans la démarche diagnostique de ce groupe de myopathies, surtout si les CK sont peu élevées [3].

4. Conclusion

La démarche diagnostique dans les myopathies constitutionnelles chez l'enfant repose avant tout sur une analyse clinique rigoureuse qui doit s'inscrire dans la dynamique du développement. Les explorations complémentaires sont incontournables, mais doivent être bien maîtrisées. Elles ne sont pas toutes nécessaires dans tous les cas. Il faut savoir les répéter dans certains cas. Le dosage des CK est indispensable mais ne donne qu'une orientation. Couplée aux données cliniques, l'IRM musculaire prend une place de plus en plus importante. La biopsie musculaire reste le plus souvent incontournable, en particulier dans le diagnostic des dystrophies musculaires.

Références

- [1] Sabouraud P, Cuisset JM, Cances C, et al. Stratégie diagnostique devant une hyperCKémie chez l'enfant. Arch Pediatr 2009;16:678-80.
- [2] Fournier E. Sémiologie électrophysiologique des canalopathies musculaires suivant les mutations causales. Rev Neurol (Paris) 2005;161:1251-9.
- [3] Wattjes MP, Kley RA, Fischer D. Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases. Eur Radiol 2010;20:2447-60.
- [4] Sewry CA. Muscular dystrophies: an update on pathology and diagnosis. Acta Neuropathol 2010;120:343-58.