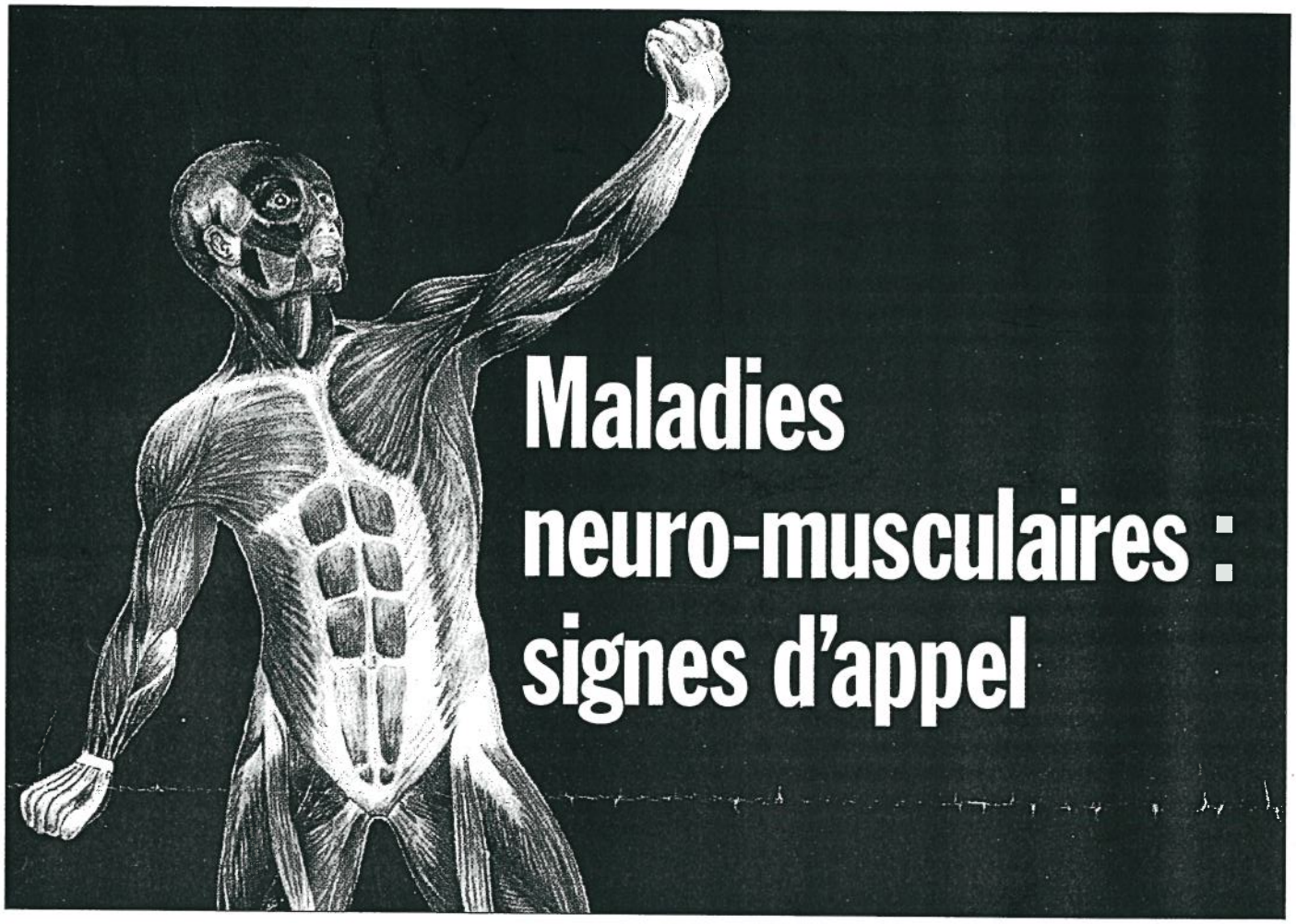
A.F.M.
DOC
A-8817



Maladies neuro-musculaires : signes d'appel

Avant d'envisager le recours à un plateau technique lourd, le médecin peut débroussailler la situation lorsqu'il suspecte une atteinte neuro-musculaire face à des signes classiques. Le bilan de base peut être demandé en ville.

Dr Jean-Philippe AZULAY
praticien hospitalier, service de neurologie et maladies neuro-musculaires, CHU La Timone (Marseille).

Les maladies neuro-musculaires ont connu une notoriété récente en France, en particulier grâce au Téléthon qui a incité de nombreuses équipes de recherche à travailler dans ce domaine de la neurologie et particulièrement sur les maladies génétiques. La nécessité d'un plateau technique lourd comprenant des laboratoires spécialisés d'anatomopathologie, d'électrophysiologie, d'immunologie, de biochimie, de génétique, concentre l'exploration de ces maladies dans quelques centres hospitaliers en France. Toutefois, dans un certain nombre de cas, un bilan d'orientation peut être réalisé en ambulatoire, permettant soit le diagnostic soit l'orientation vers des explorations en centre spécialisé. Quelques signes d'appel sont importants à connaître dans cette situation ainsi que les indications des examens les plus courants.

Principaux signes d'appel : registre varié

Le contexte clinique. La notion de maladie héréditaire est essentielle ainsi que la détermination du mode d'hérédité (autosomique dominant ou récessif, lié à l'X), ce qui nécessite, en présence d'autres cas familiaux, de réaliser un arbre généalogique. La notion d'un éthylisme chronique, d'une maladie thyroïdienne, la prise de médicaments (hypolipémiants, amiodarone) sont des pistes étiologiques potentielles.

Les myalgies, de repos ou liées à l'effort, orientent vers des étiologies inflammatoires (polymyosites), infectieuses (trichi-

noses et la plupart des viroses qui peuvent donner des myalgies), ou endocriniennes (hypothyroïdie, ostéomalacie). L'existence d'un syndrome d'intolérance à l'effort — qui associe de façon plus ou moins complète, pendant ou après l'exercice physique, des myalgies, des crampes, une fatigabilité voire un déficit musculaire vrai, et, dans les cas les plus sévères, une rhabdomyolyse avec myoglobinurie (à rechercher à l'interrogatoire) — oriente vers la recherche d'une maladie musculaire métabolique, et nécessite le plus souvent une biopsie en milieu spécialisé avec dosages enzymatiques sur le prélèvement.

Déficit moteur. L'existence d'un déficit et sa topographie permettent de préciser la maladie :

— ptôsis et ophtalmoplégie des myasthénies et des myopathies oculaires ;

— atteinte faciale des myopathies facio-scapulo-humérales ;

— déficit et atrophie des sterno-cléido-mastoïdiens dans la dystrophie myotonique de Steinert ;

— déficit des muscles extenseurs de la nuque lors de la myasthénie, des polymyosites et de la sclérose latérale amyotrophique ;

— déficit distal des membres inférieurs des neuropathies périphériques, associé de façon très caractéristique à une importante amyotrophie et à des pieds creux dans la neuropathie héréditaire de Charcot-MarieTooth (que les patients confondent souvent à travers les médias avec la maladie de Charcot) ;

— déficit proximal touchant les muscles de la ceinture scapulaire (difficultés à lever les bras) et de la ceinture pelvienne (difficultés à monter un escalier, à se relever de la position accroupie ou signe de Gowers), davantage en faveur d'une maladie musculaire ou d'une myasthénie que d'une neuropathie périphérique.

Myotonie de percussion à rechercher en percutant la face dorsale de l'avant-bras ou l'éminence thénar ; cette manœuvre objective une contraction persistante dans le muscle percuté ou de préhension (difficultés à desserrer les doigts) ; elle est essentiellement présente au cours de la maladie de Steinert (ou dans des formes congénitales de myotonie, beaucoup plus rares). Une pseudo-myotonie de préhension peut être présente lors des compressions de la moelle cervicale.

Réflexes ostéo-tendineux. Leur étude contribue au typage de l'affection neuromusculaire : conservés au moins dans les formes peu évoluées des maladies musculaires ou de la myasthénie, ils sont abolis dans les neuropathies périphériques de façon plus ou moins complète. Leur préservation en présence d'un déficit moteur sans déficit sensitif et d'une amyotrophie est très évocateur d'une sclérose latérale amyotrophique

Dysphagie. Les troubles de la déglutition (dysphagie aux solides ou aux liquides, fausses routes, régurgitation par le nez), souvent associés à une dysarthrie (difficultés articulatoires) et à une dysphonie, sont majoritairement d'origine neurologique. Des lésions du système nerveux central peuvent être en cause (en particulier les accidents vasculaires du tronc cérébral), mais, généralement, la cause est une maladie neuro-musculaire :

— avant tout la myasthénie dont les symptômes sont typiquement fluctuants et s'aggravent en cours de journée ou à l'effort ;

— la sclérose latérale amyotrophique où les troubles de la déglutition peuvent être révélateurs de la maladie et associés à une atrophie et à des fasciculations linguales ;

— certaines myopathies, comme les myopathies mitochondriales ou les myopathies oculo-pharyngées à début tardif, au cours desquelles s'associent ptôsis et dysphagie d'aggravation progressive.

Hypertrophie musculaire. Lorsqu'elle est localisée aux mollets, ce signe est très évocateur de dystrophie de Duchenne ou de Becker. Ces dystrophies musculaires, d'hérédité liée à l'X, sont les plus fréquentes chez l'enfant. Il existe deux expressions de gravité différente de la même anomalie (absence partielle ou totale d'une protéine membranaire musculaire, appelée dystrophine) :

— dans la maladie de Duchenne, l'enfant, après des acquisitions motrices le plus souvent normales, commence, vers 2 ou 3 ans, à ressentir des difficultés à courir, à jouer ; rapidement, le déficit s'aggrave et la marche est généralement perdue avant l'âge de 10 ans. Les muscles respiratoires sont touchés également ;

— dans la forme de Becker, le début est plus tardif et l'évolution moins rapide. La créatine-kinase est très élevée souvent supérieure à 2 000 UI par litre. La biopsie musculaire avec étude de la dystrophine

permet le diagnostic en montrant le déficit complet ou partiel en dystrophine, et peut être complétée par une étude en biologie moléculaire.

Paresthésies. Sensations anormales essentiellement à type de fourmillements, de piqûre, elles sont très fréquentes au cours des neuropathies périphériques où elles sont localisées aux extrémités des membres selon la même topographie que la perte de sensibilité (en chaussette et en gant).

Crampes, fasciculations. Les crampes peuvent survenir à l'effort ou immédiatement après l'effort et être évocatrices d'une myopathie métabolique, ou survenir au repos (souvent la nuit), traduisant l'atteinte du neurone moteur périphérique présente au cours des neuropathies périphériques (en particulier, les neuropathies diabétiques), ou encore au cours des maladies limitées au neurone moteur et associées alors le plus souvent à des fasciculations diffuses que le patient ressent. Ce groupe comprend plusieurs types de maladies :

— formes héréditaires de l'enfant (amyotrophie spinale), allant des formes les plus graves, révélées dès la naissance (hypotonie majeure et troubles respiratoires de la maladie de Werdnig-Hoffmann) et aboutissant au décès dans les premiers mois de la vie, à des formes à début tardif, d'aggravation lentement progressive, débutant chez le grand enfant ou l'adolescent. La même anomalie génique est à l'origine de ces formes cliniques et peut être recherchée en biologie moléculaire ;

— chez l'adulte, ce groupe de maladies du neurone moteur est dominé par la sclérose latérale (ou maladie de Charcot). Sporadique dans 90 à 95 % des cas, cette maladie débute le plus souvent après 60 ans et s'expriment par un déficit musculaire sans troubles sensitifs avec atrophie, fasciculations, touchant progressivement les quatre membres, les muscles respiratoires, les muscles de la déglutition et de la parole et aboutissant au décès, le plus souvent en moins de trois ans. Son incidence est proche de deux cas par an pour 100 000 habitants.

EMG : un examen clé...

Enzymes musculaires. On peut demander seulement le dosage de la créatine-kinase, examen peu onéreux, avec fractionnement en cas d'élévation, témoin de la nécrose des fibres musculaires. Les normes varient selon les laboratoires. Une élévation de la créatine-kinase n'a de valeur qu'après une mise au repos de vingt-quatre à quarante-huit heures, en évitant tout traumatisme musculaire, même mineur comme une injection intramusculaire. Au-delà de dix fois la normale, il faut envisager le diagnostic de rhabdomyolyse, d'une polymyosite ou d'une dystrophinopathie sévère de l'enfant (type Duchenne-Becker). Dans certaines myolyses importantes, il existe également une élévation des transaminases qui fait rechercher à tort une cytolyse hépatique. Des élévations plus modérées se voient au cours de nombreux processus myogènes moins évolutifs, mais aussi dans les processus de dénervation.

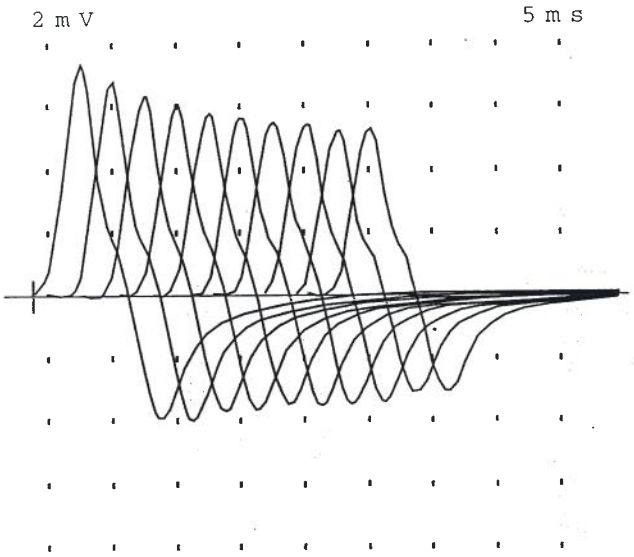
Etude électrophysiologique. Examen à demander en première indication quand on soupçonne une neuropathie périphérique ou une maladie du neurone moteur. Il a moins d'intérêt dans les maladies musculaires cliniquement certaines. L'acte complet comprend un examen de détection coté K30 et une étude des vitesses de conduction nerveuse sensitive et motrice cotée K20 + K20 :

• ***L'examen de détection*** (ou électromyogramme proprement dit), réalisé à l'aiguille, enregistre l'activité électrique du muscle au repos et lors de la contraction volontaire maximale ; **il permet essentiellement de différencier un processus myogène d'un processus neurogène ;** une dénervation étendue touchant en particulier les muscles d'innervation bulbaire, comme les génioglosses, est très évocatrice d'une sclérose latérale amyotrophique chez l'adulte ; la topographie de la dénervation permet également un diagnostic de localisation topographique (compression d'une racine nerveuse).

• **L'étude des vitesses de conduction nerveuse sensitive et motrice permet le diagnostic de lésions localisées,** comme dans les syndromes canalaires (canal carpien, cubital au coude) ; en présence d'anomalies diffuses d'une neuropathie périphérique, elle permet de préciser en particulier le type axonal ou démyélinisant en fonction duquel le bilan étiologique est déterminé.

Les neuropathies axonales sont de loin les plus fréquentes, mais celles également dont le diagnostic étiologique est le plus difficile (30 à 50 % de ces formes restent sans étiologie connue malgré des bilans très poussés). Il faut retenir comme principales étiologies : le diabète, l'éthylisme chronique, la prise de médicament neurotoxique (bismésilate d'almitrine, vincristine, amiodarone, isoniazide, métronidazole, disulfirame). Plus rarement, les maladies systémiques (vascularite, syndrome de Goujerot-Sjögren), les hémopathies (lymphomes, myélome) et les gammapathies monoclonales bénignes, le VIH dans les phases terminales, les cancers solides (en particulier pulmonaires) peuvent être impliqués dans des formes purement sensitives.

Les formes démyélinisantes peuvent être d'évolution aiguë comme le syndrome de Guillain-Barré qui se révèle par un déficit moteur très rapidement progressif, d'évolution fréquemment ascendante avec aréflexie. La possibilité d'accidents respiratoires ou de troubles du rythme cardiaque nécessite une surveillance en milieu hospitalier. Le diagnostic est fait sur les données de la ponction lombaire (hyperprotéinorachie isolée) et de l'étude des vitesses de conduction nerveuse. Les immunoglobulines intraveineuses ou les échanges plasmatiques peuvent être très efficaces. Les neuropathies démyélinisantes sont susceptibles d'évoluer sur un mode chronique et d'être idiopathiques (équivalent chronique du syndrome de Guillain-Barré ou polyradiculonévrite chronique qui évolue sur un mode progressif durant plusieurs mois ou sur un mode à rechutes ; leur évolution et le fait qu'elles soient insensibles aux corticoïdes permettent le diagnostic différentiel). Secondaires, elles sont associées au VIH au début de l'infection, aux maladies systémiques (lupus, sarcoïdose) et également, dans ce groupe, aux hémopathies et gammapathies monoclonales bénignes, particulièrement de type IgM. Certaines neuropathies sont héréditaires et se révèlent le plus souvent lors de la deuxième enfance ou à l'adolescence. Il s'agit le plus souvent de la maladie de Charcot-Marie-Tooth, dont il existe des formes axonales et des formes démyélinisantes. Elles se présentent cliniquement par une amyotrophie distale très marquée, avec pieds creux, d'évolution très lentement progressive. Dans certaines formes déterminées à partir des données des vitesses de conduction nerveuse, le diagnostic est affirmé sur simple prise de sang par une étude en biologie moléculaire, réalisée en France dans plusieurs CHU.



Epreuve de stimulation répétitive montrant un décrément de l'amplitude de la réponse évoquée motrice témoin de la fatigabilité neuro-musculaire.

• ***L'épreuve de stimulation répétitive teste la jonction neuro-musculaire et permet d'affirmer, lorsqu'elle est positive, le diagnostic de myasthénie ou de syndrome myasthéniforme*** en mettant en évidence la perte progressive de l'amplitude de la réponse musculaire [voir figure]. Cet examen, réalisé par tous les électromyographistes, est positif dans 70 % des cas ; il est coté comme une étude des vitesses de conduction nerveuse.

La myasthénie est une maladie rare (deux à cinq nouveaux cas par an pour 100 000 habitants). La maladie est caractérisée par une apparition ou une aggravation d'un déficit musculaire à l'effort. La faiblesse musculaire touche le plus souvent la musculature oculo-palpébrale (ptôsis, ophtalmoplégie avec diplopie), les muscles d'innervation bulbaire (dysphagie, fausses routes, dysarthrie), et la musculature des membres, à prédominance proximale et aux membres supérieurs, que l'on peut faire apparaître ou aggraver au moyen d'une épreuve d'abduction répétée. L'ensemble des signes cliniques peut être très amélioré et de façon très spécifique, par l'injection intraveineuse d'une ampoule de Tensilon®, qui est un anticholinestérasique d'action courte. ●●●

●●● La confirmation diagnostique est apportée par les examens électrophysiologiques (épreuve de stimulation répétitive et, en cas de négativité, étude en fibre unique rarement réalisée en pratique de ville mais plus sensible puisque positive dans 90 à 95 % des cas), et par la recherche des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine. Ces anticorps ne sont dosés que dans quelques laboratoires et sont positifs dans 80 % des cas (ce qui veut dire que dans une authentique myasthénie, tous les examens peuvent être négatifs, en particulier dans les formes oculaires).

Le traitement repose sur les médicaments symptomatiques ou anticholinestérasiques, qui freinent la dégradation de l'acétylcholine dans la fente synaptique (Mestinon®, Mytelase®, Prostigmine®), et sur les immunomodulateurs : corticoïdes et immunosuppresseurs en traitement de fond, et immunoglobulines intraveineuses ou échanges plasmatiques dans les poussées aiguës, dangereuses à cause de décompensations respiratoires rapides qui peuvent être déclenchées par une surinfection respiratoire, mais aussi par la prise de médicaments contre-indiqués comme certains antibiotiques (cyclines, aminosides), cardiotropes, benzodiazépines, lithium, chloroquine, bêtabloquants...

Dans la myasthénie, on trouve fréquemment (jusqu'à 50 % des cas) des anomalies du thymus **qui vont de l'hyperplasie bénigne jusqu'au thymome malin.** Il est donc nécessaire devant toute suspicion de myasthénie de réaliser un scanner thoracique centré sur le médiastin supérieur. Si le thymus est anormal chez le sujet jeune, la thymectomie peut améliorer longtemps l'évolution de la maladie.

Biopsies et recherches musculaires : à l'hôpital

La biopsie musculaire est l'examen clef qui permet seul, face à un syndrome myogène, de préciser la nature du processus étiologique. L'étude comprend une analyse structurale qui suffit pour conclure (inflammation d'une myosite, anomalies spécifiques d'une myopathie congénitale, maladie de surcharge, anomalies mitochondriales) ; elle est complétée éventuellement par une étude au microscope électronique. Les progrès les plus récents ont été réalisés grâce à l'apport des techniques histochimiques et immunohis-

Les principales affections

● **Maladies musculaires :**
— héréditaires : dystrophies musculaires, syndromes myotoniques, myopathies métaboliques ;
— acquises : polydermatomyosites, myopathies endocriniennes ou iatrogènes.

Les signes d'appel : myalgies d'effort ou de repos, faiblesse musculaire le plus souvent proximale.

Les premiers examens : dosage de la créatine-kinase EMG, scanner ou IRM musculaire.

Examens spécialisés : biopsie musculaire, épreuve d'effort, spectroscopie de résonance magnétique, biologie moléculaire.

● **Maladies de la transmission neuro-musculaire :** myasthénie auto-immune, myasthénie congénitale, syndrome myasthéniforme.

Les signes d'appel : symptômes aggravés à l'effort et en fin de journée (ptôsis, ophtalmoplégie, dysphagie, faiblesse musculaire proximale).

Les premiers examens : étude électrophysiologique, anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine.

Examens spécialisés : imagerie du médiastin, étude en fibre unique

● **Neuropathie périphériques :** neuropathies héréditaires, inflammatoires, toxiques, métaboliques...

Les signes d'appel : déficits moteur et sensitif distaux, paresthésie, aréflexie ostéo-tendineuse.

Les premiers examens : électromyogramme, éliminer causes fréquentes (médicaments, diabète, éthylisme).

Examens spécialisés : biopsie nerveuse, bilan étiologique immunitaire, biologie moléculaire.

● **Maladies du neurone moteur :**
— forme sporadique de l'adulte : sclérose latérale amyotrophique ;
— forme héréditaire de l'enfant : amyotrophie spinale.

Les signes d'appel : déficit moteur sans trouble sensitif, réflexes conservés ou vifs, dysphagie, dysphonie.

Le premier examen : électromyogramme.

Examens spécialisés : bilan immunologique, biologie moléculaire dans les formes de l'enfant.

Maladie de Werdnig-Hoffmann

BURGER/PHANIE

tochimiques qui permettent de marquer, grâce à des anticorps monoclonaux spécifiques, des protéines enzymatiques ou de structure dont l'absence ou l'anomalie est à l'origine de la maladie musculaire (exemple de la dystrophine, protéine membranaire absente dans le groupe des dystrophies Duchenne-Becker et dans certaines intolérances à l'effort).

L'indication de la biopsie nerveuse s'est progressivement réduite. Plus invasive et plus douloureuse que la biopsie musculaire, sa prescription doit être nécessairement orientée (recherche d'un infiltrat inflammatoire dans les vascularites, recherche de dépôts anormaux comme dans les neuropathies amyloïdes).

Le scanner musculaire, méthode d'appoint dans l'exploration des maladies musculaires, permet d'analyser des lésions infra-cliniques du muscle et de guider la biopsie musculaire.

Le diagnostic moléculaire permet de déceler les anomalies géniques qui sont à l'origine des maladies héréditaires. Dans certains cas, ces techniques se substituent aux autres méthodes d'investigation, en particulier aux biopsies neuro-musculaires : ainsi dans la forme démyélinisante de maladie de Charcot-Marie-Tooth, dans la dystrophie myotonique de Steinert, dans les amyotrophies spinales héréditaires et dans les neuropathies amyloïdes héréditaires. Ce type de prescription doit résulter d'une expertise clinique.

De nombreux autres examens paracliniques peuvent être également indiqués :

— spectroscopie de résonance magnétique musculaire qui étudie le métabolisme musculaire sans réaliser de biopsie mais dont très peu de centres disposent en France ;

— recherche d'anticorps spécifiques, comme dans la myasthénie (anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine), dans le syndrome myasthéniforme d'Eaton-Lambert (anticorps anticanaux calciques), dans certains syndromes paranéoplasiques (anti-HU), dans certaines formes de neuropathies motrices (antigangliosides GMl) ou dans les neuropathies périphériques inflammatoires ;

— recherche de gammapathie monoclonale.

De même des recherches biochimiques peuvent être indiquées dans le cas d'erreurs innées du métabolisme (dosage des porphyrines, des acides à très longue chaîne...). Ces examens sont pour la plupart très coûteux et réalisés seulement dans quelques laboratoires hospitaliers en France. Ils doivent donc être demandés devant des syndromes cliniques évocateurs bien typés.

En conclusion

Les signes d'appel cliniques sont importants à connaître dans les maladies neuro-musculaires car ils aident à faire préciser l'origine du processus pathologique en cause et à le typer. Avec ces données et les résultats d'examens paracliniques réalisables en routine, comme certains dosages biologiques ou un électromyogramme, on peut faire un diagnostic étiologique sans avoir recours à des centres spécialisés qui deviennent, en revanche, indispensables dès que des méthodes plus spécifiques sont nécessaires. ■

Références

Neuropathies périphériques, P. Bouche & J.-M. Vallat, Doin, 1992 : 899 p.

Les Maladies neuro-musculaires, G. Serratrice, J.-F. Pellissier, J. Pouget, Masson, 1994 : 232 p.