



Le rôle du pathologiste dans la prise en charge des maladies neuromusculaires

Rev Med Suisse 2007; 3: 1733-6

J. A. Lobrinus
P.-Y. Jeannet
A. Kohler
M. Dunand
T. Kuntzer

Dr Johannes Alexander Lobrinus
 Institut universitaire de pathologie
Dr Pierre-Yves Jeannet
 Service de pédiatrie
Drs Murielle Dunand et
Thierry Kuntzer
 Service de neurologie
 CHUV, 1011 Lausanne
 Johannes.A.Lobrinus@hcuge.ch
 Pierre-yves.Jeannet@chuv.ch
 Murielle.Dunand@chuv.ch
 Thierry.Kuntzer@chuv.ch

Dr André Kohler
 Service de neurologie
 HUG, 1211 Genève 14
 a.kohler@hin.ch

The role of pathology in neuromuscular diseases

Myopathies are rare diseases. They may be genetic (muscular dystrophies, metabolic or congenital myopathies) or acquired (inflammatory, drug-related or toxic myopathies and those due to systemic disease). Muscular abnormalities secondary to affections of the peripheral nervous system or anterior horn are not strictly speaking myopathies. Morphological examination of muscle tissue is the key stage of the diagnostic workup, and crucial in directing patient care. Muscle biopsy analysis takes into account clinical and paraclinical data and requires close collaboration between the clinician and pathologist. Three illustrative examples are presented: a congenital muscular dystrophy, a glycogenosis and a muscular dystrophy mimicking polymyositis.

Les myopathies sont des maladies rares. Elles peuvent être génétiques (dystrophies musculaires, myopathies métaboliques ou congénitales) ou acquises (myopathies inflammatoires, médicamenteuses, toxiques ou dues à une maladie systémique). Les anomalies musculaires secondaires à une atteinte du système nerveux périphérique ou de la corne antérieure ne sont pas des myopathies au sens strict. L'examen morphologique du muscle est une étape clé de la démarche diagnostique, orientant la prise en charge du patient. L'analyse de la biopsie musculaire tient compte des données cliniques et paracliniques et nécessite une étroite collaboration entre le clinicien et le pathologiste. Trois exemples illustratifs sont présentés: une dystrophie musculaire congénitale, une glycogénose et une dystrophie musculaire mimant une polymyosite.

INTRODUCTION

Les maladies neuromusculaires concernent toutes les périodes de la vie, de la période intra-utérine jusqu'à l'âge avancé. L'atteinte du muscle squelettique peut être primaire, c'est l'objet de cet article, ou secondaire à une pathologie du motoneurone ou du nerf périphérique. Lorsque la structure même du muscle est altérée, il s'agit d'une myopathie congénitale (par exemple myopathie à bâtonnets), qui se manifeste en général dès la naissance, plus rarement durant l'enfance ou l'âge adulte. L'atteinte peut être sévère, incompatible avec la vie, ou ne provoquer qu'une incapacité motrice discrète et stable. Les dystrophies musculaires entraînent une destruction du muscle (élévation des enzymes musculaires) et sont essentiellement liées à des mutations dans les protéines de la membrane sarcolemmale (par exemple mutation du gène de la dystrophine dans la maladie de Duchenne). La faiblesse apparaît en général durant l'enfance ou l'adolescence, mais peut aussi s'observer dès la vie intra-utérine (dystrophie congénitale). Les myopathies métaboliques sont dues à des anomalies biochimiques, touchant entre autres le métabolisme oxydatif (myopathies mitochondriales), la β -oxydation des acides gras, le métabolisme du glycogène. Les myalgies en sont un symptôme fréquent. Enfin, les myopathies inflammatoires (polymyosite, dermatomyosite, myosite à inclusions) se manifestent essentiellement chez l'adulte, sous forme de faiblesse et de myalgies, avec, sauf exception, élévation des enzymes musculaires.

La biopsie musculaire, chirurgicale ou à l'aiguille, nécessite l'acheminement rapide du tissu au laboratoire de neuropathologie, à l'état frais. Le matériel ne doit jamais être fixé en formaline. Au laboratoire, la biopsie est congelée selon un procédé particulier puis des coupes sont confectionnées au cryostat. Pour la biopsie chirurgicale, le matériel étant plus abondant, un petit fragment est fixé en glutaraldéhyde pour examen en microscopie électronique. De plus, une partie de la biopsie congelée peut être utilisée pour des examens biochimiques, génétiques ou de *western blot*, ces examens se faisant dans des laboratoires spécialisés.

S'il existe une batterie standard de colorations, le choix des techniques spéciales, incluant des examens enzymo-histochimiques et immuno-histochimiques, se fait sur la base des renseignements cliniques et hypothèses diagnostiques. Avant d'envisager une biopsie musculaire, une anamnèse personnelle et familiale fouillée, un status neurologique complet, un éventuel examen électroneuromyographique ainsi qu'un dosage des enzymes musculaires sont indispensables. Certaines atteintes étant très sélectives, une IRM musculaire peut être d'une aide capitale pour cibler le site de biopsie. Les examens effectués sur la biopsie ne sont pas les mêmes si l'on suspecte une myopathie congénitale, une myopathie métabolique, une dystrophie musculaire ou une atteinte inflammatoire du muscle. Une collaboration étroite entre le clinicien et le pathologiste est donc essentielle, de façon à optimiser le rendement diagnostique de la procédure.

Cet article présente trois situations cliniques où la biopsie musculaire a permis de poser un diagnostic précis, ce diagnostic étant à la base des considérations pronostiques et/ou thérapeutiques.

CAS N° 1

Ce nourrisson de trois mois, avec discrète hypotonie à la naissance, est adressé en neuropédiatrie en raison d'une diminution des mouvements spontanés lors des dernières semaines. Ses parents ont remarqué une incapacité de soulever les membres supérieurs du lit. Par ailleurs, il mange bien et prend du poids. Pas de maladie neuromusculaire dans la famille. A l'examen, le nourrisson est attentif, souriant, sans troubles oculomoteurs ou faiblesse faciale. Il frappe par la rareté des mouvements spontanés des membres. Présence d'une importante hypotonie axiale, aucun port de tête, le tronc s'affaisse lorsqu'il est maintenu en position assise. Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux. Rétraction des deux chevilles avec pieds en équins. La suspicion de myopathie est confirmée par un dosage sanguin des CK qui sont élevées à 2981 U/l (N < 190). Une biopsie musculaire est effectuée sous anesthésie générale. Celle-ci objective un muscle fortement altéré, avec importante fibrose, variabilité anormale du calibre des fibres, fibres musculaires en nécrose et en régénérescence. L'immunohistochimie dirigée contre la mérosine montre une absence complète de la protéine au niveau de la membrane sarcolemmale. Le diagnostic de dystrophie musculaire congénitale mérosine négative est posé (figure 1).

Il s'agit de la forme la plus fréquente de dystrophie musculaire congénitale,^{1,2} représentant environ la moitié des cas. Elle est due à une mutation dans le gène LAMA2 (6q2), gène codant pour l' α 2-laminine (ou mérosine), une glycoprotéine constitutive de la membrane basale. Son absence, complète ou partielle, se manifeste au niveau du muscle squelettique, mais peut également avoir des conséquences dans le système nerveux central, le nerf périphérique et le cœur. Les enfants atteints n'acquièrent pas la marche, développent rapidement des difficultés alimentaires et respiratoires, ainsi

qu'une scoliose. Une trachéostomie avec ventilation assistée peut être nécessaire dès la première décennie, de même qu'une gastroentérostomie. Les infections pulmonaires sont fréquentes, pouvant mener au décès.

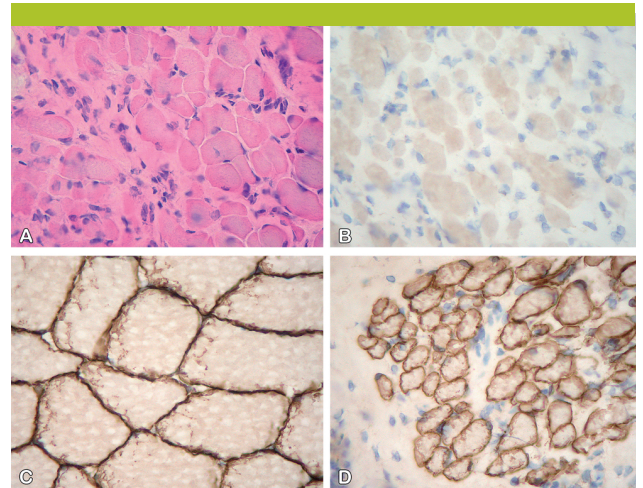


Figure 1. Dystrophie musculaire congénitale

A. Le muscle montre une anisométrie des fibres ainsi qu'une fibrose. Certaines fibres ont des noyaux volumineux, témoignant d'une régénérescence (hématoxyline et éosine, agrandissement original 400x). **B.** Un immunomarquage dirigé contre la mérosine montre une absence d'expression membranaire de la protéine, avec un contrôle adulte normal en **C.** (anticorps anti-mérosine 80Kd, agrandissement original 400x). **D.** Un immunomarquage dirigé contre la dystrophine montre une expression membranaire normale (anticorps anti-dystrophine I, agrandissement original 400x).

Ce cas illustre la contribution de la biopsie musculaire au problème du nouveau-né ou nourrisson hypotone (*floppy infant syndrome*).^{3,4} Il s'agit d'une situation clinique ouvrant un diagnostic différentiel large, comprenant diverses affections neuromusculaires. Lorsque l'hypotonie s'accompagne de faiblesse musculaire, il faut envisager une atrophie musculaire spinale, une dystrophie musculaire congénitale, une dystrophie myotonique congénitale, une myasthénie congénitale ou néonatale, une myopathie congénitale, une myopathie métabolique ou une neuropathie périphérique. Les examens cliniques, électrophysiologiques, génétiques et de laboratoire permettent fréquemment de poser un diagnostic précis. Toutefois, la biopsie musculaire est indispensable dans certaines situations, en particulier pour distinguer une dystrophie musculaire congénitale, une myopathie congénitale^{5,6} ou une myopathie métabolique.

CAS N° 2

Patient de 48 ans en excellente santé habituelle. Les antécédents familiaux et personnels sont sans particularité. Le patient ne fume pas, boit peu d'alcool et ne prend aucun médicament. Depuis une année, il se plaint d'une fatigue globale et de douleurs musculaires concernant surtout les mollets, surtout présentes à l'effort. A la demande, il précise que les douleurs surviennent en début d'effort puis s'atténuent après quelque 15 mi-



nutes de marche. Les CK sont à plus de 800 U/l (N : 25-140). L'examen neurologique est normal, de même que l'examen électroneuromyographique. La biopsie musculaire à l'aiguille, effectuée dans le quadriceps, montre un muscle morphologiquement normal en coloration standard hématoxyline-éosine. En revanche, la coloration de PAS (*periodic acid-Schiff*) révèle un excès de glycogène, alors que la coloration enzymo-histochimique de la myophosphorylase montre une absence complète de cette enzyme. Le diagnostic de glycogénose de type V, ou maladie de McArdle, est posé (figure 2).⁷ Il s'agit de la forme la plus fréquente de glycogénose, liée à une mutation du gène PYGM, codant pour l'isoforme musculaire de la phosphorylase, localisé sur le chromosome 11. Sa transmission est autosomique récessive. Le symptôme cardinal est une intolérance à l'effort, se manifestant par des myalgies, une fatigue précoce ainsi qu'une raideur ou une faiblesse des muscles exercés. Un phénomène de second souffle est fréquent.

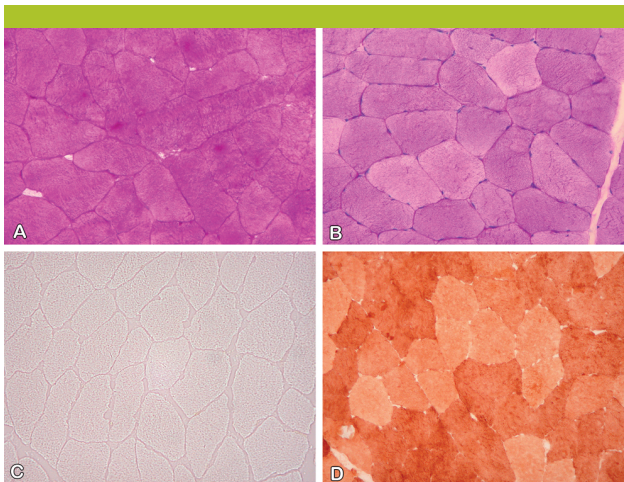


Figure 2. Maladie de McArdle

A. Le muscle du patient est surchargé en glycogène, avec une coloration fuchsia intense dans toutes les fibres, alors qu'un contrôle (**B**) montre une intensité de coloration normale, avec distinction des deux types de fibres musculaires (coloration de PAS, agrandissement original 200x). **C.** La myophosphorylase est entièrement absente chez le patient, alors qu'elle est normalement exprimée chez un contrôle (**D**), avec distinction des deux types de fibres musculaires (réaction enzymo-histochimique dirigée contre la myophosphorylase, agrandissement original 200x).

Ce cas illustre le problème des patients souffrant de myalgies. Il s'agit d'une plainte fréquente, qui peut être un symptôme d'accompagnement d'un grand nombre d'affections ou une manifestation isolée. Dans certains cas, lorsque l'anamnèse, le status et les examens paracliniques habituels ne permettent pas d'obtenir un diagnostic précis, la biopsie peut être décisive.⁸

CAS N° 3

Patiente de 34 ans, à l'anamnèse familiale vierge, qui consulte suite à l'apparition progressive d'une difficulté à se mettre sur les pointes à la danse depuis une

année. Ces difficultés se sont exacerbées dans les suites d'une césarienne pour non-progression de la présentation. L'examen clinique montre une amyotrophie des mollets et une parésie marquée de la loge postérieure de la jambe, avec impossibilité de se mettre sur la pointe des pieds. Les CK sont élevées à plus de 3000 U/l (N : 25-140). L'IRM musculaire montre un discret œdème avec prise de contraste de certains muscles de la loge antérieure de la cuisse droite alors que distalement sont visualisées une atrophie et une infiltration graisseuse sévère prédominant sur la loge postérieure, sans prise de contraste. Afin de confirmer le diagnostic clinique de polymyosite, une biopsie musculaire chirurgicale du péronier latéral gauche est effectuée. Celle-ci montre de nombreuses fibres en nécrose et en régénérescence, avec un infiltrat inflammatoire constitué majoritairement de lymphocytes T, sous-type CD8, associé à une importante anisométrie des fibres avec minime fibrose. Un diagnostic de polymyosite est posé. Toutefois, compte tenu de l'âge de la patiente et des éventuelles implications thérapeutiques, des examens immunohistochimiques complémentaires sont effectués, explorant en particulier les protéines de la membrane sarcolemmale. Une absence complète de dysferline est constatée, confirmée par *western blot* des protéines musculaires impliquées dans les dystrophies musculaires progressives, menant au diagnostic révisé de myopathie distale de type Miyoshi (figure 3).⁹ Il s'agit d'une dystrophie autosomique récessive, liée à une mutation dans le gène de la dysferline (2p13.3-p13.1), symptomatique en général dès la deuxième décennie et pouvant progresser jusqu'à une perte de la déambulation avec progression proximale de l'atteinte. Cette mutation est allélique

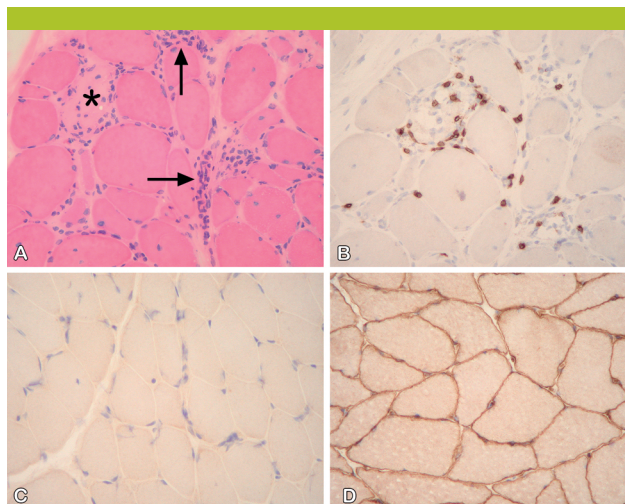


Figure 3. Dystrophie autosomique récessive

A. Le muscle montre une fibre en nécrose (astérisque), des cellules inflammatoires (flèches), une anisométrie ainsi qu'une discrète fibrose (hématoxyline et éosine, agrandissement original 200x). **B.** Un immunomarquage dirigé contre les lymphocytes T souligne l'infiltrat inflammatoire (anticorps anti-CD3, agrandissement original 200x). **C.** Un immunomarquage dirigé contre la dysferline montre une absence d'expression membranaire, en comparaison d'un contrôle (**D**) normal (anticorps anti-dysferline, agrandissement original 200x).



(2p12-14) avec celle de la dystrophie musculaire des ceintures autosomique récessive avec déficit en dysferline ou LGMD 2B.¹⁰ La biopsie peut être fortement inflammatoire, menant à un diagnostic erroné de myosite.¹¹

Ce cas illustre la nécessité d'une lecture histologique critique. En myologie, une image morphologique ouvre souvent un diagnostic différentiel, qui s'affinera en fonction des hypothèses cliniques et des examens immunohistochimiques complémentaires.

CONCLUSION

Les maladies neuromusculaires regroupent des pathologies très diverses. En dehors des atteintes inflammatoires dysimmunitaires, de l'atrophie neurogène et des atteintes toxico-médicamenteuses, leur nature est génétiquement déterminée (www.musclegenetable.org). Elles nécessitent une approche multidisciplinaire impliquant en particulier le neurologue, le neuropédiatre, le généticien et le pathologiste. Malgré les options thérapeutiques souvent limitées, ces maladies nécessitent un diagnostic précis. En effet, celui-ci est à la base du pronostic et d'un éventuel conseil

génétique. Lorsqu'une biopsie musculaire est envisagée, celle-ci doit reposer sur des hypothèses cliniques précises, de façon à optimiser le rendement diagnostique de ce geste. Les examens effectués sur la biopsie sont multiples et doivent être sélectionnés de cas en cas, ceci impliquant une étroite collaboration entre les divers intervenants médicaux concernés par la prise en charge d'un patient atteint de myopathie. ■

Implications pratiques

- > La biopsie musculaire nécessite l'acheminement immédiat du matériel au laboratoire de neuropathologie, à l'état frais
- > La biopsie musculaire ne devrait être envisagée qu'après examen clinique complet, comprenant l'anamnèse familiale et personnelle, le status neurologique, un dosage des enzymes musculaires et des paramètres inflammatoires, ainsi qu'un éventuel examen électroneuromyographique
- > Les divers examens appliqués sur la biopsie musculaire dépendent des hypothèses diagnostiques et nécessitent donc une étroite collaboration entre le pathologiste et le clinicien

Bibliographie

- 1 Mercuri E, Sewry C, Brown SC, et al. Congenital muscular dystrophies. *Semin Pediatr Neurol* 2002;9:120-31.
- 2 * Mendell JR, Boue DR, Martin PT. The congenital muscular dystrophies: Recent advances and molecular insights. *Pediatr Dev Pathol* 2006;9:427-43.
- 3 Premasiri MK, Lee YS. The myopathology of floppy and hypotonic infants in Singapore. *Pathology* 2003;35:409-13.
- 4 * Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: Contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain Dev* 2003;25:457-76.
- 5 * Jungbluth H, Sewry CA, Muntoni F. What's new in neuromuscular disorders? The congenital myopathies. *Eur J Paediatr Neurol* 2003;7:23-30.
- 6 Bruno C, Minetti C. Congenital myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:68-73.
- 7 Nogales-Gadea G, Arenas J, Andreu AL. Molecular genetics of McArdle's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007;7:84-92.
- 8 * Filosto M, Tonin P, Vattemi G, et al. The role of muscle biopsy in investigating isolated muscle pain. *Neurology* 2007;68:181-6.
- 9 Penisson-Besnier I. Distal myopathies. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160:211-6.
- 10 * Nigro V. Molecular bases of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Acta Myol* 2003;22:35-42.
- 11 McNally EM, Ly CT, Rosenmann H, et al. Splicing mutation in dysferlin produces limb-girdle muscular dystrophy with inflammation. *Am J Med Genet* 2000;91:305-12.

* à lire

** à lire absolument