

Thierry Kuntzer

Unité nerf-muscle, service de neurologie, département des neurosciences cliniques, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) et Université de Lausanne (UNIL), Lausanne, Suisse

# Myopathies révélées par l'activité physique: quelles investigations?

## Résumé

Les myalgies d'effort sont parmi les plaintes fréquentes données aux médecins de premier recours et sont des manifestations communes de consultations des centres de référence des maladies musculaires. Quelque soit le déficit causal spécifique atteignant le métabolisme des hydrates de carbone ou des lipides, ou de la chaîne respiratoire, toutes les affections altérant l'apport énergétique du muscle squelettique s'expriment par une faiblesse musculaire (surtout à l'effort) ou à une intolérance musculaire. L'effort aigu induit une fatigabilité précoce et des contractures pouvant être compliquées par une rhabdomyolyse et parfois une myoglobulinurie. D'autres causes d'intolérance musculaire à l'effort sont désormais aussi reconnues, comme les formes rattachées à l'hyperthermie maligne ou aux formes frustrées de dystrophies musculaires et de syndromes myotoniques.

Dans cette revue sont rapportés les drapeaux rouges utiles à différencier les intolérances physiologiques des intolérances pathologiques qui guident les examens complémentaires et évoquent un diagnostic différentiel. Quatre observations cliniques soulignent ces drapeaux rouges et discutent la physiopathologie des différentes causes d'intolérance musculaire à l'effort et leur prise en charge potentielle.

## Abstract

*Exertional muscle weakness and pain: which diagnostic work-up?*

Exertional muscle pain is among the most common complaints encountered by primary care physicians, and may be the commonest presenting symptom in neuromuscular clinics.

Irrespective of the specific defect (i.e. whether affecting lipid or carbohydrate metabolism, or the respiratory chain), all disorders that alter energy supply to skeletal muscles essentially result in either muscle weakness (predominantly induced by exercise) or exercise intolerance. In the latter type of disorders, acute exercise can trigger episodes of reversible muscle crises. Acute crises manifest mainly in the form of excessive, premature fatigue and contractures, frequently accompanied by rhabdomyolysis and sometimes by myoglobinuria. Other causes are also recognized to be related to exercise intolerance as the heralding manifestations of exertional heat illness and exertional rhabdomyolysis, two hypermetabolic states related to malignant hyperthermia and to the more rarely encountered adult onset forms of muscular dystrophies, including the type 2 form of myotonia dystrophica. In this review red flags are proposed to recognize pathological muscle intolerance related to primary muscle disorder that will guide the non-invasive and invasive testings, and a differential list of diagnosis are proposed. Four clinical presentations are given in order to discuss and underline the type of red flags, the pathological processes, and the possible clinical management.

Schweizerische Zeitschrift für «Sportmedizin und Sporttraumatologie» 59 (1), 27–33, 2011

## Introduction

Les causes d'intolérance musculaire à l'effort sont de mieux en mieux reconnues. Le déficit en phosphorylase de la maladie de McArdle a été primairement établi, mais d'autres blocs de la voie glycolytique se sont ajoutés. Puis, les anomalies mitochondriales ont constitué un autre groupe. Plus récemment, divers syndromes ont été rattachés à une insuffisance de régulation calcique notamment dans des cas d'hyperthermie maligne, avec ou sans hyperthermie. Une forme frustrée ou tardive de dystrophie musculaire de l'adulte ou des myopathies congénitales peuvent aussi s'exprimer par une intolérance musculaire d'effort, parfois avec myoglobulinurie.

C'est la sémiologie clinique – intolérance physiologique à l'effort ou effort pathologique – qui guide les examens complémentaires à la recherche d'une cause spécifique [1]. Après le rappel des signes cliniques évocateurs d'une pathologie musculaire (ou drapeaux rouges), cette revue décrit les examens complémentaires utiles, et le diagnostic différentiel des intolérances musculaires à l'effort.

Quatre observations cliniques permettent de commenter les pathologies principales métaboliques et structurelles associées aux intolérances musculaires.

## Sémiologie clinique

*Intolérance physiologique à l'effort:* l'expérience montre que la majorité des patients venant consulter pour des courbatures après un effort inhabituel ou pour des crampes survenant lors d'un exercice violent ne sont pas porteurs d'une affection musculaire. Cette notion est importante car certains sportifs voient leurs performances baisser parce que leur entraînement est insuffisant ou parce que leurs capacités musculaires physiologiques diminuent vers la 4<sup>e</sup> ou la 5<sup>e</sup> décennie, et souvent ils admettent difficilement cette baisse fonctionnelle qui n'entre pas dans un cadre pathologique. Dans d'autres cas, un effort excessif chez un sujet sans anomalie sous-jacente mais non entraîné, peut provoquer une myoglobulinurie isolée avec taux élevé de créatine-kinase (CK) sérique. L'absence

d'orientations à l'interrogation ou de signes cliniques à l'examen sont les éléments rassurants de l'évaluation [2, 3, 4] (Tab. 1).

**Effort pathologique.** L'effort est susceptible d'entraîner des symptômes et des signes musculaires: myalgies, crampes surtout, lorsque l'énergie indispensable n'est plus fournie par la dégradation des glucides ou des lipides du fait d'un déficit enzymatique ou d'une anomalie du métabolisme des mitochondries. De telles manifestations sont décrites comme «intolérance à l'effort», «intolérance à l'exercice». L'effort déclenchant, d'intensité variable, se situe entre deux extrêmes peut-être bref et intense ou un exercice modéré. Ainsi, certains sont capables de jouer au tennis alors que le football entraîne des douleurs. Enfin, la sémiologie d'effort, souvent fruste dans l'enfance, s'exagère à l'adolescence et devient maximale à l'âge adulte. Au minimum, ce sont des sensations d'endolorissement diffus de la musculature ou localisées, survenant lors d'un effort minime, et persistant de façon prolongée après l'effort. Une impression de fatigue accompagne la douleur. Parfois, la poursuite de l'effort est possible après un court repos. C'est le phénomène du «second souffle». À un degré de plus, les myalgies s'accompagnent de contractures douloureuses, manifestées par une dureté ligneuse ou myo-oedème, de siège variable, prédominant sur les membres inférieurs. On parle alors de claudication intermittente musculaire: elle est marquée par la survenue d'une faiblesse musculaire obligeant le sujet à s'arrêter. À l'extrême, les membres inférieurs se dérober, entraînant une chute. D'autres fois ils s'enraidissent. Cette raideur porte parfois sur les membres inférieurs et même la face. Dans tous les cas, la poursuite de la marche est impossible. Enfin, la myoglobinurie est le témoin d'une rhabdomyolyse qui traduit la nécrose musculaire, plus ou moins diffuse et signe la nécrose musculaire et la lésion des membranes. Les urines deviennent de coloration foncée, dès que l'excrétion de myoglobine dépasse 250 g/mL (ou urines coca). Dans des cas extrêmes avec nécrose survient une fuite sérique de phosphates, de potassium, de créatinine, et d'enzymes sarcoplasmiques comme la lactico-déshydrogénase. La complication majeure, liée à la précipitation intratubulaire de la myoglobine, est une nécrose tubulaire aiguë. Ces symptômes rapportés à l'intolérance pathologique à l'effort sont regroupés à la Table 1.

Les signes cliniques anormaux décrits dans la Table 1 permettent de retrouver les marqueurs – parfois mineurs ou au contraire évidents mais bien compensés par l'évolution chronique – évocateurs d'une myopathie fruste ou une forme tardive de dystrophie musculaire de l'adulte ou de myopathies congénitales [3, 4], y compris les formes avec retard à la décontraction (myotonie), la plus fréquente étant la dystrophie myotonique (voir Cas illustratifs et commentaires).

### Examens paracliniques et investigations

Ils sont difficiles à obtenir pour certains examens (par exemple la bicyclette ergométrique ou l'imagerie par résonance magnétique IRM des muscles) selon les centres, mais ils sont regroupés à la Table 2.

Le taux de CK sérique est parfois augmenté au repos, mais surtout après effort. Seules sont à prendre en compte les augmentations importantes d'activité de cette enzyme, au-delà par exemple de cinq fois le taux normal à des examens successifs. La myoglobinurie et la myoglobinémie, témoignant de la nécrose musculaire, sont à rechercher. Le sérum normal contient des taux de myoglobine compris entre 5 et 80 ng/mL, les taux habituels dans les myopathies, compris entre 200 et 5000 ng/mL, ne suffisent pas à provoquer les complications graves des rhabdomyolyses aiguës.

Une acidose lactique et une augmentation du rapport lactate/pyruvate dans le sang reflètent le potentiel d'oxydoréduction cytoplasmique. Le rapport bêtahydroxybutyrate/acétoacétate reflète le potentiel d'oxydoréduction intramitochondrial. Un bloc sur la voie glycolytique se traduit par l'absence d'élévation de la lactacidémie d'effort sous ischémie. Ce test a la signification d'un déficit d'une enzyme de la glycogénolyse. L'étude de l'ammoniémie d'effort est moins spécifique.

Anamnèse	Examen
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnèse familiale d'atteinte similaire</li> <li>Myalgies lors d'un effort minime</li> <li>Myalgies post-effort avec myo-œdème</li> <li>Phénomène du second souffle</li> <li>Claudication musculaire</li> <li>Urines Coca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Raideur à l'exercice</li> <li>Myotonie</li> <li>Déficit moteur (ptosis; scapula alatae; signe de Gowers; sautillerment unipodal avec Trendelenburg; impossibilité à s'asseoir depuis le décubitus)</li> <li>Déformations (thorax; horizontalisation des clavicules; rachis raide; rétraction tendineuses) ou perte du volume musculaire (mollets fins; cuisses non développées)</li> </ul>

Table 1: Intolérance à l'exercice: drapeaux rouges de l'interrogation ou à l'examen clinique.

<ul style="list-style-type: none"> <li>Elévation du taux sérique de la créatine kinase (CK)</li> <li>Electromyogramme (EMG)</li> <li>IRM musculaire en pondération T1, T2 et T2 suppression de graisse</li> <li>Epreuve d'effort sur bicyclette ergométrique avec recherche d'élévation de l'acide lactique</li> <li>Biopsie musculaire analysé dans un centre de référence</li> <li>Autres: échocardiographie et ECG, épreuves fonctionnelles respiratoires, recherche d'atteinte plurisystémique, inflammatoire, ou trouble endocrinien (thyroïde...), étude de génétique moléculaire</li> </ul>
--

Table 2: Intolérance à l'exercice: examens complémentaires utiles.

La bicyclette ergométrique différencie les intolérances à l'exercice d'origine mitochondriale de celles provenant d'anomalies glycolytiques lorsque la capacité maximale aérobie ( $VO_{2\max}$ ), qui représente la consommation maximale d'oxygène, est diminuée, que le seuil anaérobie est diminué, que la lactacidémie déjà haute au repos s'élève anormalement à l'effort et persiste après celui-ci. La force de travail musculaire est diminuée. Les rapports volume ventilatoire/consommation d'oxygène et volume ventilatoire/production de gaz carbonique sont augmentés, le débit cardiaque maximal est augmenté par rapport à la consommation d'oxygène. La différence artérioveineuse d'oxygène est diminuée.

L'IRM des muscles squelettiques permet en pondération T1 l'analyse des masses musculaires ou leur dégénérescence fibro-adipeuse alors qu'en pondération T2 et suppression de graisse permet de reconnaître une charge anormale en eau, soit secondaire à un processus myositique ou par déficit de la glycogénolyse [5].

C'est la biopsie musculaire qui guide directement le diagnostic [2, 3]: présence de dépôts de glycogène dans le déficit en enzymes glycolytiques, fibres rouges déchiquetées (ragged red fibres) en cas de mitochondriopathie, analyse biochimique du fragment (par exemple étude des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale), recherche de mitochondries anormales en microscopie électronique. Cependant la présence, par exemple d'anomalies mitochondriales, n'a pas forcément une signification pathologique, en particulier chez un sujet âgé chez lequel l'activité de la chaîne respiratoire décline, les fibres musculaires colorées par le cytochrome oxydase se raréfient, des délétions de l'ADN mitochondrial apparaissent, des aspects de fibres rouges déchiquetées sont visibles en petit nombre.

Enfin une étude de génétique moléculaire est justifiée dans les formes héréditaires et familiales de troubles du métabolisme musculaire.

D'autres analyses peuvent être utiles, certaines sont souhaitables, comme l'échocardiographie et l'ECG et l'étude des volumes respiratoires, la recherche d'atteintes hématologique, hépatique, rénale ou endocrinienne et inflammatoire.

### Diagnostic différentiel

Les fausses intolérances à l'effort doivent d'abord être différenciées à l'interrogatoire et au décours de l'examen clinique et sont décrites dans la Table 3.

- Myasthénie grave
- Fibromyalgie et syndrome de fatigue chronique
- Parkinsonisme
- Claudication artérielle
- Claudication médullaire
- Canal lombaire étroit
- Maladie de Fabry

Table 3: Diagnostic différentiel des intolérances à l'exercice, les fausses intolérances.

La fatigabilité myasthénique a des localisations oculo-bulbaires évocatrices et n'est pas douloureuse.

La fibromyalgie, souvent associée à un syndrome de fatigue chronique, se caractérise par un état douloureux diffus des muscles, sans substratum organique et sans explication physiopathologique définitive: le diagnostic se fait sur l'appréciation de la douleur spontanée, plutôt cervico-scapulaire s'étendant au dos et aux membres, l'augmentation avec le stress, l'association avec un sommeil non réparateur et à une fatigue à prédominance matinale et la présence de points douloureux à la palpation. Il n'y a pas les drapeaux rouges de la Table 1.

Certains troubles de la marche chez les sujets âgés sont majorés par l'exercice, en particulier la marche à petits pas, mais la sémiologie extrapyramidale (tonus rigide, perte des adaptations posturales, bradycinésie, tremor de repos) est aisément reconnue.

Certaines causes non musculaires d'intolérance à l'effort sont évidentes, qu'il s'agisse de la claudication intermittente artérielle ou de la claudication intermittente médullaire qui associe faiblesse et spasticité ou le canal lombaire étroit. L'étranglement du canal lombaire est une cause rare de claudication intermittente radiculaire dont la sémiologie est un syndrome de la queue de cheval survenant lors de l'exercice et disparaissant au repos.

Dans d'autres cas, les patients décrivent des douleurs des extrémités apparaissant lors d'efforts même minimes, qui évoquent une maladie de Fabry. La douleur, intense, parfois intolérable, s'accompagne d'une sensation de brûlure exacerbée par la chaleur et l'alcool, améliorée par l'eau froide. L'absence de sudation est caractéristique. Les signes associés avec angiokératomes abdomino-cruraux s'ajoutent à la constatation d'un déficit en alphagalactosidase A pour affirmer le diagnostic. L'hérédité récessive est liée à l'X (Xq22). Les anticomittiaux (hydantoïnes, carbamazépine) calment habituellement les douleurs.

## Cas illustratifs et commentaires

### Patient 1

Patient de 42 ans, maçon en arrêt de travail depuis 6 mois en raison de myalgies d'effort chroniques sur plusieurs mois, est adressé en investigations. Les myalgies sont progressives en intensité et surviennent au moindre effort. Conflit asséurologique en l'absence de diagnostic. Pas de notion de faiblesse musculaire ni de phénomène de second souffle. A l'examen, pas de déficit moteur à l'examen segmentaire, mais présence d'un signe de Gowers (Fig. 1A) et d'un myo-œdème après 2 relevers (Fig. 1B). La CK sérique est élevée à 2 fois la norme. L'EMG est sans particularités. L'IRM des cuisses en pondération T2 avec suppression de graisse démontre une charge anormale en eau du muscle rectus fémoris gauche (Fig. 1C). La biopsie musculaire montre des accumulations de matériel PAS (periodic acid Schiff coloration) (Fig. 1D), ce matériel disparaît après traitement par l'amylase. Les réactions histochimiques de la phosphorylase musculaire sur coupes à congélation, sont négatives dans les fibres musculaires, sont positives dans les parois vasculaires (Fig. 1E). Le diagnostic de maladie de McArdle (glycogénose de type 5) est confirmé par la mise en évidence d'une mutation K608K du gène *PYGM* (11q13).

### Commentaires:

La maladie de McArdle est de transmission autosomique récessive. Le produit du gène est la phosphorylase musculaire [6, 7]. Le

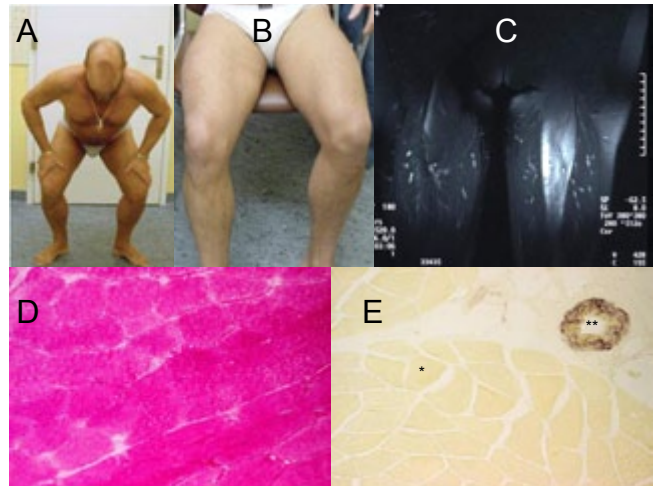


Figure 1: Patient 1, présentant un signe de Gowers (A); myo-œdème après 2 relevers (B); l'IRM des cuisses en pondération T2 avec suppression de graisse démontrant une charge anormale en eau du muscle rectus fémoris gauche (C). La biopsie musculaire montre des accumulations de matériel PAS (periodic acid Schiff coloration) (D), ce matériel disparaît après traitement par l'amylase. Les réactions histochimiques de la phosphorylase musculaire sont négatives dans les fibres musculaires (\*) mais sont positives dans les parois vasculaires (\*\*). Maladie de McArdle (glycogénose de type 5) confirmée.

syndrome d'intolérance à l'effort se constitue en périodes, débutant par une fatigabilité musculaire excessive et une myoglobulinurie intermittente lors de l'enfance ou de l'adolescence. Secondairement, des myalgies et des contractures apparaissent. Des épisodes de myoglobulinurie s'observent dans 50% des cas. L'intolérance à l'exercice est ainsi le symptôme majeur, manifesté par des myalgies, des contractures, un gonflement des masses musculaires et un déficit moteur. Le phénomène du «second souffle» est fréquent, lié à une suppléance de la glycogénolyse par l'utilisation des acides gras libres. Plus tard, le déficit musculaire devient permanent dans un tiers des cas. La lactacidémie ne s'élève pas à l'effort sous ischémie. Le taux de CK est normal ou élevé en dehors des accès. Le traitement repose sur un entraînement physique dirigé pour développer le rendement de l'oxydation mitochondriale des muscles et une sur l'ingestion de glucose rythmée par les périodes d'exercice. Les régimes hyperprotéiques apportent des résultats variables. Le pronostic est favorable si une rhabdomyolyse sévère est prévenue. En revanche, une myoglobulinurie peut entraîner une insuffisance rénale mettant en jeu le pronostic vital.

Les intolérances à l'effort surviennent principalement au cours du déficit en phosphorylase et du déficit en phosphofructokinase, ce dernier définissant la glycogénose de type VII ou maladie de Tarui [6]. De sémiologie proche de la forme précédente, il survient surtout chez l'homme. La transmission se fait sur le mode autosomique récessif. L'anomalie génique siège sur le chromosome 1q32. La phosphofructokinase, absente dans le tissu musculaire, est diminuée dans les globules rouges. La biopsie musculaire met en évidence des masses sous-sarcolemmiques et des inclusions hyalines PAS positives. Du point de vue biochimique, l'activité de la phosphofructokinase est diminuée.

D'autres déficits glycolytiques sont exceptionnels [6]: Déficit en phosphoglycérate-kinase, récessif lié à Xq13, il survient chez l'adolescent ou l'enfant, se manifeste par des douleurs et une faiblesse des membres inférieurs récidivantes à l'exercice, avec myoglobulinurie. Déficit en phosphoglycérate-mutase est tout à fait superposable à celui de la maladie de McArdle, l'anomalie génique portant sur le chromosome 7p12. Déficit en lactate déshydrogénase: Il s'agit d'accès de crampes et de myoglobulinurie à l'exercice, l'anomalie génique porte sur le chromosome 11p15. Déficit en enzyme débranchante (type Cori Forbes): une atteinte hépatique prédomine dans lesquelles une myoglobulinurie est possible.

### Patient 2

Patiante de 45 ans investiguée pour des myalgies d'efforts survenant de manière progressive depuis l'âge de 38 ans lors de son activité de concierge. Un diabète sucré est noté à 40 ans, et une surdité est appareillée à 43 ans. L'examen démontre un ptosis palpébral symétrique et une limitation de l'oculomotricité en latéralité, une difficulté à gonfler les joues. Les CK sont normales. L'EMG est anormalement constitué de potentiels polyphasiques à l'effort.

La biopsie musculaire du muscle deltoïde montre l'existence d'une myopathie mitochondriale avec fibres rouges déchiquetées (ragged-red fibers) et déficit mosaïque en activité cytochrome oxydase (Fig. 2). Mutation 3243A>G de l'ADN mitochondrial, confirmant un syndrome MELAS.

### Commentaires:

Le syndrome de MELAS associe Myopathie mitochondriale, Encéphalopathie, Acidose Lactique et des tableaux neurologiques «Stroke-like» [8]. La maladie est rare et débute le plus souvent chez de jeunes adultes avec une intolérance musculaire d'effort. Les épisodes peuvent être déclenchés par une infection ou un effort physique. Ils associent céphalées et vomissements et parfois des signes tels confusion, hémiparésie ou hémianopsie évoquant un accident vasculaire. Il existe souvent des symptômes chroniques comme une surdité, un diabète, une petite taille, une faiblesse musculaire, des troubles de l'apprentissage, de la mémoire. Le syndrome est provoqué par des mutations de l'ADN mitochondrial, dans 80% les patients sont porteurs de la mutation 3243A>G dans le gène de l'ARN de transfert de la leucine (ARNt Leu). La biopsie musculaire montre chez environ 85% des cas des fibres rouges déchiquetées (ragged-red fibers). L'analyse des activités enzymatiques de la chaîne respiratoire musculaire peut montrer un déficit respiratoire, souvent du complexe I. La recherche de la mutation causale doit tenir compte de son hétéroplasmie c'est-à-dire de sa coexistence avec une population résiduelle d'ADN mitochondrial normal. L'ADN mitochondrial est transmis selon les lois de l'hérédité maternelle, mais la proportion transmise est imprévisible. L'évolution spontanée, faite de crises suivies de récupération et de rechute, fait qu'il est difficile de statuer sur les nombreux rapports ponctuels sur l'effet bénéfique de l'utilisation de vitamines et de cofacteurs (coenzyme Q10 et son analogue l'idébénone, créatine monohydrate et arginine) ou sur l'effet aggravant de certains traitements (acide valproïque). Le pronostic du syndrome de MELAS est sévère.

Les termes de déficit en enzymes mitochondriales regroupent des myopathies complexes souvent à l'origine d'un syndrome

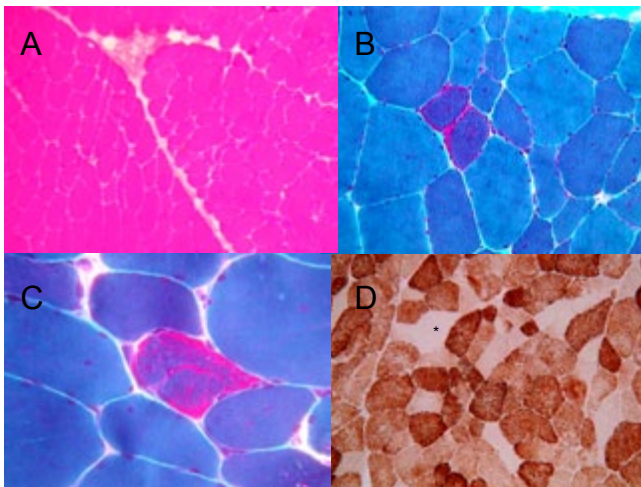


Figure 2: Biopsie musculaire du muscle deltoïde du patient 2. Elle montre l'existence d'une myopathie (A; coloration hématoxyline-éosine avec noyaux centralisés) et présence de fibres rouges déchiquetées ou ragged-red fibers (B, C; trichrome de Gömöri) et déficit mosaïque en activité cytochrome oxydase avec fibres négatives (\*) (D). Mutation 3243A>G de l'ADN mitochondrial, confirmant un MELAS.

d'intolérance à l'exercice. Les mitochondries sont abondantes dans les tissus riches en énergie de l'organisme et spécialement dans les muscles, de l'ordre de 1000 à 2000 par cellule. Chacune d'entre elles contient des centaines de protéines dont les fonctions biochimiques sont multiples. La structure fonctionnelle des mitochondries génératrices d'énergie joue un rôle primordial dans l'exercice, ayant pour finalité la fourniture d'énergie, c'est-à-dire d'ATP. Les mitochondries sont entourées d'une membrane double avec une structure plissée interne qui contient les éléments protéiques nécessaires à la synthèse d'ATP. Des petites molécules d'ADN circulaire et des ribosomes y sont présents. Selon le type d'exercice entrepris, l'énergie provient des sucres, des graisses ou des protéines [6]. Lors d'un exercice court et intense, le pyruvate venu du cytoplasme traverse la membrane interne grâce à une translocase. Ensuite, il subit une décarboxylation oxydative qui aboutit à la production de gaz carbonique et d'acétylcoenzyme A, et aussi à la réduction de NAD (nicotinamide-adeninedinucléotide) en NADH-H+. Dès lors, l'acétylcoenzyme A est oxydé dans le cycle de Krebs. Un exercice d'endurance, de longue durée et d'intensité non maximale utilise les acides gras stockés sous forme de triglycérides dans des vacuoles proches de la mitochondrie, libérés grâce à une triglycéride-lipase puis transformés en acylcoenzyme A (acyl-Co A) grâce à une ligase sur la membrane externe. La traversée de la membrane interne nécessite l'aide d'un transporteur, la carnitine, qui joue un rôle de navette. Cette translocation s'effectue sous la direction d'une enzyme, la CPT (carnitine-palmityl-transférase). La CPT I assure par un processus d'accrochage le transfert de l'acide gras à la carnitine dans la membrane externe, tandis que la CPT II restitue, par un processus de décrochage, la carnitine qui a ainsi traversé la membrane interne. À ce stade intervient, dans la matrice, une bêtaoxydation qui réduit la longueur des chaînes d'acides gras de deux atomes de carbone à chaque cycle en libérant (comme pour les pyruvates) de l'acétylcoenzyme A. Enfin, les acides aminés subissent un métabolisme complexe aboutissant également à la production d'acétylcoenzyme A et d'autres dérivés. Cet acétylcoenzyme A, qui est ainsi le produit commun du métabolisme intramitochondrial, va être oxydé par les réactions se produisant dans le cycle de Krebs tandis que sont libérés des électrons et des ions H+ pris en charge par des transporteurs: NAD et FAD (flavine-adenine-dinucléotide). Ainsi, le cycle citrique de Krebs est la voie finale commune et c'est dans la matrice que se déroule l'oxydation de l'acétylcoenzyme A, venu des trois voies métaboliques précédentes. C'est alors que le NADH-H+, et le FADH-H+, libérés par l'oxydation des sucres et des graisses, doivent être en permanence réoxydés en entrant dans la chaîne respiratoire des mitochondries. Selon le chaînon métabolique défectueux on distingue différentes insuffisances et anomalies. 1- *Insuffisance de transport des molécules énergétiques par déficit en CPT* [6]: La transmission est de type autosomique récessif. L'anomalie porte sur le chromosome 11 (11p 11p13). Le début se fait tôt, dans l'enfance ou chez des hommes jeunes qui, après un exercice prolongé, ressentent des myalgies, un engourdissement et une faiblesse à l'exercice. Des épisodes de myoglobinurie sont habituels. Le jeûne déclenche parfois les accès, de même que le manque de sommeil et les infections intercurrentes. Une insuffisance rénale peut être présente. L'ensemble de la musculature peut être affecté et pas seulement les muscles qui ont été soumis à l'exercice, ce qui explique la survenue éventuelle d'insuffisance respiratoire. Le jeûne prolongé entraîne une élévation de la CK sérique, normale en dehors des accès, et la présence de corps cétoniques dans la moitié des cas. La biopsie musculaire est normale ou montre une myopathie lipidique. Les régimes riches en glucides et pauvres en graisses sont préconisés, et réduiraient le nombre d'accès de myoglobinurie. 2- *Insuffisance d'utilisation des substrats* [6]: Elle survient surtout chez l'enfant et crée des tableaux complexes dans lesquels l'intolérance à l'exercice est souvent au second plan. Une intolérance à l'exercice, cependant notée dans le déficit en pyruvate décarboxylase, serait sensible à la thiamine. Une myoglobinurie d'effort est parfois signalée dans des formes tardives de défaut de bêtaoxydation des acides gras (déficit en acyl-Co A déshydrogénase à longues chaînes). Enfin l'acidurie glutarique type II comporte une forme myopathique de



l'enfant ou de l'adulte jeune, avec intolérance à l'exercice, faiblesse musculaire et myopathie lipidique, sensible à la riboflavine. 3- *Anomalies du cycle de Krebs*: Le déficit en aconitase est associé à un syndrome d'intolérance à l'effort avec myogloburine et aussi à un déficit en complexe II [6]. 4- *Déficits en complexes de la chaîne respiratoire*: Il s'agit surtout d'enfants se plaignant de myalgies, de céphalées et de nausées à la montée d'un escalier. Ces formes, qui seraient sensibles à la riboflavine [6], évoluent vers une faiblesse musculaire permanente. Un déficit proximal est parfois présent. La biopsie musculaire met en évidence des fibres rouges déchiquetées (ragged red fibres) et des mitochondries anormales. Le déficit en coenzyme Q10 est présent dans des cas souvent méconnus associant une myopathie lipidique avec intolérance à l'effort et une atteinte encéphalique (épilepsie, syndrome cérébelleux) et des fibres rouges déchiquetées sur la biopsie musculaire. Ces pathologies rares s'intègrent dans le cadre de plus en plus complexe des encéphalomyopathies mitochondriales associant de manière variable ptosis, ophtalmoplégie externe, myopathie ou fatigabilité musculaire, cardiomyopathie, surdité, atrophie optique, rétinopathie pigmentaire, diabète, encéphalopathie, épilepsie, démence, ataxie et troubles pastiques.

### Patient 3

Patient de 40 ans, gestionnaire, signalant depuis tout temps l'impossibilité à la course. Exempté de service militaire à l'âge de 20 ans. Notion d'atteinte similaire chez un frère. A l'examen, raideur à l'exercice par non relâchement musculaire, mais pas de myotonie de percussion. Le patient n'arrive pas à réaliser des mouvements alternés rapides (ouverture-fermeture des yeux; extension-flexion du coude; battre la mesure du pied, Figure 3). L'EMG normal sans décharges myotoniques. CK normales. La biopsie de muscle était sans particularité et le marquage de l'expression des SERCA (*skeletal muscle sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase*) 1 et 2 était normal. Ce tableau évoque une raideur à l'exercice ou syndrome de raideur à l'exercice ou syndrome de Brody. La recherche d'anomalies dans le gène SERCA1 (codant pour l'ATP2a1 des fibres musculaires fast-twitch) sur le chromosome 16p12.1-2 a démontré la présence d'une mutation ponctuelle Pro789 - Leu, (i) qui coségrège avec le syndrome, (ii) et qui réduit de 20 fois l'affinité du transport de Ca<sup>2+</sup> dans le réticulum sarcoplasmique des fibres musculaires fast-twitch [9, 10].

### Commentaires:

Lors de la contraction musculaire, l'excitation membranaire entraîne une libération du calcium contenu dans les citernes du réticulum sarcoplasmique (Fig. 3D), à travers un canal (non énergie-dépendant), le récepteur à la ryanodine. Lors de la relaxation musculaire, le calcium est recapté grâce à l'action (énergie dépendante) de la calcium ATP-ase qui pompe le calcium vers les citernes. Du dérèglement de ces deux mécanismes dépendent deux maladies génétiques différentes: l'hyperthermie maligne et le syndrome de Brody. L'hyperthermie maligne, en relation, dans certaines de ses formes familiales, avec une mutation du gène du récepteur à la ryanodine du chromosome 19, est donc causée par un temps d'ouverture prolongé de ce canal, libérant un excès de calcium. Le syndrome de Brody, en relation avec une mutation du gène de la calciumATP-ase, est lui lié à une diminution du retour du calcium dans le réticulum sarcoplasmique.

Excès de libération: l'hyperthermie maligne: maladie observée par les anesthésistes, a vu son cadre s'étendre à des syndromes d'intolérance à l'effort [11]. En effet, l'hyperthermie est un modèle de dérèglement du couplage excitation-contraction musculaire, sous-tendu par une libération excessive de calcium par le réticulum sarcoplasmique. Le calcium est normalement pompé à partir du cytoplasme vers la lumière du réticulum sarcoplasmique par une calcium ATP-ase afin d'induire la relaxation musculaire. Lors de l'excitation, le calcium est relâché à travers le récepteur à la ryanodine et déclenche la contraction musculaire et la première étape de la glycolyse. Au cours de l'hyperthermie maligne familiale, autosomique dominante, une mutation du gène du récepteur à la ryanodine

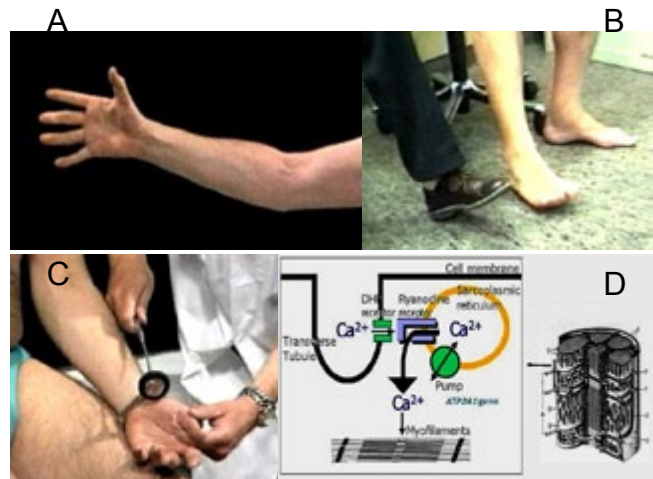


Figure 3: Raideur à l'exercice par non relâchement musculaire chez 2 frères de 40 ans chez lesquels toutes les activités ont toujours été possibles, à l'exception des activités brusques; course, descente-montées rapides des escaliers, utilisation d'un tournevis, ou comme l'ouverture et la fermeture rapide du poing ou battre la mesure avec le pied (A et B). Celles-ci induisent en effet un enraidissement parfois douloureux empêchant la poursuite de l'effort, alors que la force musculaire est normale et qu'il n'y a pas de myotonie de percussion (C) ni d'anomalie EMG. Le syndrome de Brody est attribué à une réduction du transport calcique dans le réticulum sarcoplasmique des fibres musculaires (D).

dine du chromosome 19 a été trouvé dans la moitié des cas. Cette anomalie entraîne une anomalie de structure du récepteur à la ryanodine dont le temps d'ouverture n'est plus bref mais prolongé, d'où un excès de calcium. Cet excès de calcium déclenche une cascade d'événements dont le résultat est une production calorifique excessive, une acidose et une rigidité musculaire. Syndrome d'effort avec hyperthermie: Ce syndrome, non rattaché à une origine génétique, survient parfois lors d'un exercice intensif ou inaccoutumé [11]. Il s'accompagne souvent de rhabdomyolyse et évolue parfois de façon sévère. Le début se fait à l'occasion d'un effort physique intense et inhabituel, fréquent en milieu militaire (marche rapide, marathon) ou civil qu'il s'agisse d'athlètes exposés à une chaleur excessive, de body builders ou de sujets non entraînés, le plus souvent des sujets jeunes de sexe masculin. La chaleur ambiante élevée est un facteur favorisant de même que le manque de sel alimentaire ou l'absorption d'alcool. Des circonstances plus rares sont l'état de mal épileptique, l'état de mal asthmatique, l'électrocution, l'intoxication par la strychnine, le surdosage en théophylline, des affections métaboliques musculaires (glycogénoses), une mitochondriopathie, la thalassémie. L'accès débute brutalement lors de l'exercice. La température est très élevée. Le début précédé de myalgies, de sensation d'endolorissement localisé à toute la musculature, associées à une sensation de fatigue, suivie de crampes persistantes, diffuses. Puis se constitue un véritable syndrome d'intolérance à l'exercice associant aux myalgies des douleurs épigastriques et des vomissements, une faiblesse musculaire avec état ébrié, une impossibilité de la marche, un enraidissement, une myogloburine, parfois des crises comitiales, une agressivité et une désorientation. Les signes neurologiques sont au premier plan. Les troubles de la conscience sont importants, obnubilation, coma transitoire ou progressif. Ils s'associent à l'hyperthermie. Une élévation au-dessus de 42°C a une signification péjorative. Des crises comitiales, un syndrome cérébelleux, des signes de décérébration, une hémiplégie sont associés. La tension artérielle s'abaisse et précède de peu un collapsus cardiovasculaire. La rigidité musculaire est importante et diffuse, les muscles sont fermes et tendus, douloureux à la palpation avec myo-œdème. Aux signes neurologiques s'associent des hémorragies cutanées et muqueuses, une épistaxis, des hématomes liés à une coagulation intravasculaire disséminée. Une myogloburine massive entraîne une insuffisance rénale aiguë. L'évolution de l'accès cependant est le plus souvent favorable. Le

traitement associe refroidissement, prise de boissons, dantrolène dans les cas graves.

Des cas d'intolérance à l'effort, d'étiologie indéterminée, chez des sujets jeunes s'expriment par une sémiologie musculaire décapitée, sans hyperthermie [11]. Dans certains de ces cas, la positivité des tests de contracture à l'halothane et à la caféine spécifiques de l'hyperthermie maligne autorise à les rapprocher de cette dernière. La sémiologie est celle de toute intolérance à l'exercice survenant soit après un exercice bref et intense, soit après une marche prolongée avec endolorissement de la musculature avec sensation de fatigue, puis crampes avec contractures spasmodiques de plusieurs muscles, puis dureté ligneuse laissant persister des courbatures prolongées. Au maximum, l'enraidissement rend toute poursuite de l'effort impossible. Le taux de CK est élevé non seulement à l'effort mais aussi au repos. Une myoglobulinurie est fréquente. Une évolution amyotrophiante est possible. La prescription de doses modérées de dantrolène est justifiée. Enfin, des rhabdomyolyses d'étiologie indéterminée s'accompagnent de tests de contracture in vivo positifs. Il s'agit notamment de rhabdomyolyses postvirales, médicamenteuses, toxiques par vapeurs d'essence, ou simplement de rhabdomyolyses récurrentes. Le traitement par dantrolène sodique ou par anticalciques est susceptible d'améliorer la sémiologie.

**Insuffisance d'incorporation :** Brody a décrit en 1969 un syndrome rare caractérisé par un relâchement musculaire insuffisant et une diminution de l'incorporation du calcium par le réticulum sarcoplasmique après exercice. Le réticulum sarcoplasmique a une place importante dans le processus d'excitation-contraction du muscle. Lors d'une stimulation du tubule T, le calcium contenu dans les citernes du réticulum sarcoplasmique est relâché dans le compartiment myofibrillaire afin de déclencher le glissement des filaments, produisant ainsi une force. Par la suite, la concentration en calcium du compartiment myofibrillaire est rapidement ramenée à son niveau de repos grâce à l'incorporation du calcium dans la lumière du réticulum sarcoplasmique de par l'action de la calcium ATP-ase localisée dans la membrane du réticulum [9]. Ainsi, il est essentiel pour assurer une relaxation normale que l'enzyme de transport calcium-ATP-ase fonctionne normalement. Un déficit en calcium ATP-ase du réticulum sarcoplasmique est à l'origine du syndrome de Brody. Le syndrome de Brody est rare. La thérapeutique par Vérapamil et Dantrolène est efficace.

#### Patient 4

Patient de 37 ans, investigué à la demande du médecin du sport pour diminution d'endurance chez un bon sportif préparant la patrouille des glaciers, avec notion de myalgies d'effort sans crampes. Examen neurologique normal, sans amyotrophie (Fig. 4), mais force musculaire vaincue par l'examineur non sportif pour les muscles biceps et triceps brachial, avec impossibilité à effectuer plus de 10 flexions du tronc. Rétractions tendineuses anormales lors de l'antéflexion de la tête et syndrome du rachis raide. CK normales, comme l'EMG. Biopsie musculaire du muscle deltoïde avec inégalités de la taille des fibres musculaires et noyaux centralisés. Echocardiographie normale mais bloc AV du premier degré à l'ECG. Son père (CR) et son frère (AR) présentent les mêmes anomalies avec rachis raide (Fig. 4) et bloc AV. Mutation du gène de lamines A/C nécessitant l'implantation d'un défibrillateur cardiaque en prévention d'un syndrome de mort subite, avec évolution favorable.

#### Commentaires:

La dystrophie musculaire des ceintures de type 1B est une laminopathie, qui fait partie du groupe des dystrophies musculaires des ceintures, maladies génétiquement déterminées caractérisées par une faiblesse musculaire progressive, dans lesquelles les muscles des ceintures scapulaire ou pelvienne sont principalement touchés [3]. La DMC 1B se caractérise par des troubles de la conduction cardiaque et par une myocardiopathie dilatée. Cette maladie débute chez l'adulte jeune. L'élévation de la CK sérique peut être modérée. La DMC de type 1B se transmet de manière autosomique dominante et est due à une mutation du gène codant pour la lamine



Figure 4: Patient 4 (SR), son père (CR) et son frère (AR) présentant le même phénotype avec perte d'endurance à l'effort, myalgies d'effort, rachis raide et bloc AV. Laminopathie A/C avec cardiomyopathie impliquant la pose d'un défibrillateur cardiaque.

A/C qui est localisé sur le chromosome 1q21. Le même déficit en lamine A/C peut être à l'origine d'autres troubles neuromusculaires (dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, cardiomyopathie dilatée) ainsi que de phénotypes non neuromusculaires (lipodystrophie héréditaire, syndromes de vieillissement prématuré). Les patients bénéficient de l'implantation de défibrillateur cardiaque en prévention d'un syndrome de mort subite [12].

Des cas de plus en plus fréquents d'intolérance à l'exercice isolée sont rapportés comme révélateurs de dystrophies musculaires. Devant un tableau d'intolérance à l'effort ne relevant pas d'une cause métabolique mais avec l'un des drapeaux rouges listés à la Table 1, il est nécessaire de rechercher une dystrophie musculaire comme dans le cas du patient 4 ou d'une dystrophinopathie Duchenne ou Becker surtout les femmes transmettrices, s'agissant d'une myopathie liée à l'X [3, 13]. De tels cas sont parfois strictement asymptomatiques, et seule une élévation inexplicée de l'activité de la CK sérique attire l'attention. Dans certains cas, c'est après un exercice brusque et important que survient une nécrose musculaire avec myoglobulinurie, élévation importante de la CK et même insuffisance rénale aiguë. Enfin, dans d'autres cas, la sémiologie est celle d'une cardiomyopathie, ou d'une intolérance à l'exercice avec rigidité, crampes, myalgies d'effort [13].

La myotonie n'est pas considérée comme une cause d'intolérance à l'exercice et la douleur ne fait pas partie des symptômes de la maladie de Steinert (ou dystrophia myotonica type 1 ou DM1) ou des paralysies périodiques [14]. Cependant, les avancées de la biologie moléculaire ont rattaché aux syndromes myotoniques des variétés nouvelles comportant cette sémiologie de myotonie avec douleurs et intolérance à l'exercice, en particulier des canalopathies musculaires avec paralysie périodique, et la myopathie myotonique proximale (ou DM2) [14].

#### Conclusions

Les causes d'intolérance musculaire à l'effort les mieux établies sont les déficits des enzymes glycolytiques et les altérations mitochondriales. Des anomalies métaboliques jadis considérées comme rares, les glycogénoses, les lipidoses, se sont enrichies de variétés nouvelles, de plus en plus nombreuses. D'autres causes ont, plus récemment, été mises en évidence comme les formes rattachées à l'hyperthermie maligne ou aux formes frustes de dystrophies musculaires et de syndromes myotoniques.

En présence de drapeaux rouges lors de l'interrogatoire ou à l'examen clinique, il convient d'explorer de façon précise le syndrome d'intolérance à l'exercice dont on découvre de plus en plus souvent une étiologie qui, naguère encore, restait mystérieuse. La

difficulté relative à obtenir certains examens, ou le délai à leur obtention, laisse suggérer l'utilité à référer le patient à un centre de référence où les examens complémentaires sont disponibles et un plan de prise en charge établi avec le médecin référent.

Adresse de correspondance:

Prof. T. Kuntzer, service de neurologie, rue du Bugnon, CHUV  
BH07, 1011 Lausanne, Tél. +41 21 31 41291  
E-mail: thierry.kuntzer@chuv.ch

## Bibliographie

- 1 Serratrice G. Orientations diagnostiques devant une atteinte musculaire. Springer; 2010.
- 2 Kissel J.T. Muscle biopsy in patients with myalgia: still a painful decision. *Neurology*. 2007, 68: 170–171.
- 3 Sewry C.A. Muscular dystrophies: an update on pathology and diagnosis. *Acta Neuropathol*. 2010, 120: 343–358.
- 4 Rocha C.T., Hoffman E.P. Limb-girdle and congenital muscular dystrophies: current diagnostics, management, and emerging technologies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010, 10: 267–276.
- 5 Wattjes M.P., Kley R.A., Fischer D. Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases. *Eur. Radiol*. 2010, 20: 2447–2460.
- 6 Das A.M., Steuerwald U., Illsinger S. Inborn errors of energy metabolism associated with myopathies. *J. Biomed. Biotechnol*. 2010, 2010: 340849.
- 7 Lucia A., Nogales-Gadea G., Perez M., Martin M.A., Andreu A.L., Arenas J. McArdle disease: what do neurologists need to know? *Nat. Clin. Pract. Neurol*. 2008, 4: 568–577.
- 8 McFarland R., Taylor R.W., Turnbull D.M. A neurological perspective on mitochondrial disease. *Lancet. Neurol*. 2010, 9: 829–840.
- 9 Kuntzer T., Janzer R.C. Stiffness on exercise: a non progressive disorder of muscle function (Brody-Karpati's syndrome). In *Exercise intolerance and muscle contracture*. Edited by Serratrice G, Pouget J, Azulay JP. Paris: Springer Verlag; 1999: 55–61.
- 10 Odermatt A., Barton K., Khanna V.K., Mathieu J., Escolar D., Kuntzer T., Karpati G., MacLennan D.H. The mutation of Pro789 to Leu reduces the activity of the fast-twitch skeletal muscle sarco(endo)plasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase (SERCA1) and is associated with Brody disease. *Hum. Genet*. 2000, 106: 482–491.
- 11 Capacchione J.F., Muldoon S.M. The relationship between exertional heat illness, exertional rhabdomyolysis, and malignant hyperthermia. *Anesth. Analg*. 2009, 109: 1065–1069.
- 12 Meune C., Van Berlo J.H., Anselme F., Bonne G., Pinto Y.M., Duboc D. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N. Engl. J. Med*. 2006, 354: 209–210.
- 13 Rajakulendran S., Kuntzer T., Dunand M., Yau S.C., Ashton E.J., Storey H., McCauley J., Abbs S., Thonney F., Leturcq F., Lobrinus J.A., Yousry T., Farmer S., Holton J.L., Hanna M.G. Marked hemiatrophy in carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Arch. Neurol*. 2010, 67: 497–500.
- 14 Machuca-Tzili L., Brook D., Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve*. 2005, 32: 1–18.