

Intolérance musculaire à l'effort

E. Salort-Campana, J. Pouget

L'intolérance musculaire à l'effort se traduit par des myalgies et des crampes à l'exercice, une fatigabilité et un déficit moteur à l'effort ou la claudication intermittente musculaire, une myoglobulinurie et un gonflement musculaire témoins d'une rhabdomyolyse, éventuellement un syndrome de loge. Ces symptômes peuvent être déclenchés par des efforts d'intensité et de qualité variables. La démarche diagnostique est avant tout guidée par un interrogatoire et un examen clinique rigoureux. Les examens complémentaires recherchent de façon préférentielle une cause métabolique. La biopsie musculaire est souvent l'examen clé permettant de poser le diagnostic alors que les enzymes musculaires, l'ENMG et l'imagerie musculaire peuvent être normaux. Les explorations métaboliques comprenant l'épreuve d'effort de l'avant-bras, l'épreuve d'effort sur bicyclette ergométrique et la spectroscopie RMN du phosphore 31 permettent de guider les recherches. L'intolérance à l'effort survient lors d'un dysfonctionnement d'une des voies de dégradation des différents substrats énergétiques cellulaires. Les causes de l'intolérance à l'effort sont essentiellement liées à des mutations génétiques des gènes des enzymes et des protéines participant à ces différentes étapes. Parmi les glycoséoses, la maladie de McArdle ou déficit en myophosphorylase est la cause la plus fréquente d'intolérance à l'effort. Les troubles du métabolisme lipidique sont dominés par le déficit en CPT2. Les mitochondriopathies liées à des mutations de l'ADN nucléaire ou mitochondrial peuvent être responsables d'une intolérance à l'effort isolée ou associée à une atteinte multisystémique. Les dystrophies musculaires à présentation pseudométabolique constituent le principal diagnostic différentiel des myopathies métaboliques. D'autres syndromes, comme le déficit en AMP-déaminase sont de spécificité discutable.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Intolérance à l'effort ; Rhabdomyolyse ; Myopathies métaboliques ; Maladies mitochondriales ; Glycoséoses ; Myopathies lipidiques

Plan

| | |
|---|---|
| ■ Introduction | 1 |
| ■ Rappel du fonctionnement énergétique musculaire | 1 |
| Substrats du métabolisme musculaire | 2 |
| Métabolisme glucidique | 2 |
| Métabolisme lipidique | 2 |
| Métabolisme mitochondrial | 3 |
| ■ Sémiologie clinique | 3 |
| ■ Explorations paracliniques | 3 |
| Explorations musculaires usuelles | 3 |
| Explorations métaboliques | 3 |
| ■ Étiologies de l'intolérance à l'effort | 4 |
| Glycoséoses non lysosomales | 4 |
| Déficit du métabolisme lipidique | 6 |
| Cytopathies mitochondriales | 6 |
| Dystrophies pseudométaboliques | 7 |
| Déficit en myoadénylate déaminase | 8 |
| Hyperthermie à l'effort | 8 |
| Déconditionnement à l'effort | 8 |

■ Introduction

L'intolérance à l'effort est un motif fréquent de consultation en pathologie musculaire. Elle consiste en la présence de symptômes d'intensité variable : myalgies et crampes à l'exercice, perte de puissance musculaire (fatigabilité), myoglobulinurie d'effort témoin de la rhabdomyolyse. Par définition, on exclut les atteintes viscérales (insuffisance cardiaque ou respiratoire, anémie) et de l'appareil locomoteur, les autres claudications non liées à une affection primitivement musculaire. Il est habituellement facile de reconnaître les claudications vasculaires (artérielle ou veineuse) ou neurologiques (radiculaire ou médullaire) ainsi que la fatigabilité non douloureuse de la myasthénie. Un interrogatoire bien mené permet d'identifier une inadaptation à l'effort ou un mauvais entraînement (sportif en reprise de compétition, état postinfectieux).

■ Rappel du fonctionnement énergétique musculaire

La source immédiate d'énergie pour la contraction et la relaxation musculaire provient de l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) qui est peu stocké dans l'organisme. La synthèse de l'ATP dépend de quatre processus métaboliques :

- la phosphorylation oxydative ;
- la glycolyse anaérobie ;

- la conversion de la phosphocréatine (PCr) en ATP par la réaction de la créatine kinase (CK) ;
- la conversion de deux molécules d'acide adénosine diphosphorique (ADP) en une molécule d'ATP et une molécule d'adénosine monophosphate (AMP) catalysée par l'adénylate kinase et couplée à la conversion de l'AMP en inosine monophosphate (IMP) par l'adénylate déaminase.

Quantitativement, la *phosphorylation oxydative* est de loin la source la plus importante d'énergie. La *glycolyse anaérobie* joue un rôle relativement mineur, limité aux conditions de contraction isométrique soutenue, alors que le flux sanguin et l'apport d'oxygène sont très réduits. La *glycolyse aérobie* est une importante source d'énergie, en particulier lors d'exercices dynamiques, tels que la marche ou la course.

Substrats du métabolisme musculaire

Le muscle utilise différents « combustibles » selon le type, la durée et l'intensité de l'effort exigé. L'alimentation et l'entraînement physique jouent également un rôle important. Ces combustibles tels que les hydrates de carbone, les acides gras et les cétones sont dégradés dans les mitochondries musculaires. Le glycogène intracellulaire, dérivant du glucose sanguin, est l'hydrate de carbone le plus utilisé. Les acides gras plasmatiques constituent le combustible lipidique majoritaire, provenant du tissu adipeux, avec une petite proportion des stocks lipidiques intracellulaires [1].

Au repos, le muscle est quasi totalement dépendant de l'oxydation des acides gras [2]. Lors d'un *exercice intense* (proche de la consommation maximale d'oxygène en exercice dynamique ou force maximale développée en exercice isométrique), l'énergie provient de la glycolyse anaérobie. Pour un *effort sous-maximal*, en aérobie, le substrat énergétique dépend de l'intensité et de la durée de l'effort développé. Pour une faible intensité, le glycogène est utilisé initialement, remplacé ensuite par le glucose sanguin, puis, avec la prolongation de l'effort, par les acides gras libres. À plus haute intensité, l'oxydation du glycogène est prévalente et la fatigue survient lorsqu'il n'est plus disponible. Théoriquement, chez un sujet de masse grasse normale, les acides gras sont de disponibilité illimitée. Un exercice dynamique d'intensité modérée peut donc être poursuivi plusieurs heures. Pendant l'exercice aérobie, l'accumulation de pyruvate et de lactate dans le sang périphérique est minimale.

Métabolisme glucidique

Le *métabolisme anaérobie* consiste en la dégradation du glycogène et du glucose conduisant à la production de pyruvate (glycogénolyse et glycolyse anaérobie). Il permet une réponse au fur et à mesure des réponses énergétiques. La dégradation du glycogène aboutit à la formation de glucose-6-phosphate. La **Figure 1** représente les étapes élémentaires de la dégradation du glycogène et du glucose. Chaque molécule de glucose est transformée en deux molécules de pyruvate, produisant ainsi deux molécules d'ATP. Puis, en *métabolisme anaérobie*, l'enzyme lactico-déshydrogénase convertit le pyruvate en lactate.

Lorsque la cellule dispose de suffisamment d'oxygène, la *voie aérobie* est mise en route [2]. Elle est conditionnée par le fonctionnement des mitochondries qui assurent la respiration cellulaire couplée à la phosphorylation de l'ADP en ATP (*phosphorylation oxydative*). Le pyruvate produit dans le cytosol entre dans la mitochondrie grâce à la pyruvate déshydrogénase qui permet la production d'acétyl-CoA.

Métabolisme lipidique

La *β-oxydation mitochondriale* est un processus de dégradation des acides gras nécessitant une cascade enzymatique et contribuant à la formation d'énergie [3]. Schématiquement, les acides gras plasmatiques libérés dans le cytosol sont activés par des acyl-CoA synthétases. À l'inverse des acides gras à chaînes courtes et moyennes, les acides gras à chaîne longue (AGTLC) ne peuvent traverser directement la membrane mitochondriale.

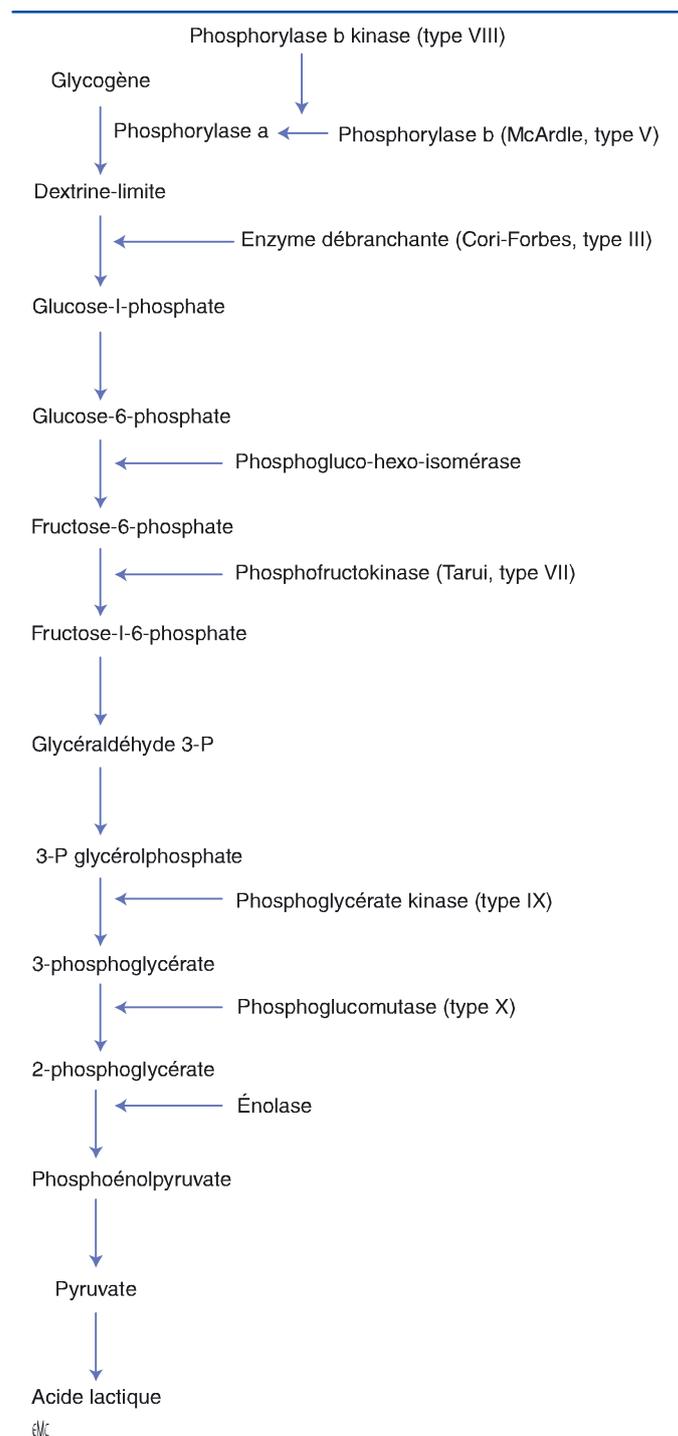


Figure 1. Étapes élémentaires de la glycolyse anaérobie.

La carnitine-palmityl-transférase de type 1 (CPT1), située dans la membrane externe de la mitochondrie, accroche l'acide gras à la carnitine sous forme d'acylcarnitine à longue chaîne (**Fig. 2**). La traversée de la membrane interne mitochondriale des acylcarnitine à longue chaîne se fait en échange de carnitine libre sous la dépendance d'une translocase carnitine-acylcarnitine (CACT). La carnitine-palmityl-transférase de type 2 (CPT2) restitue, par un processus inverse de décrochage, la carnitine. Dans la mitochondrie se produit le cycle de la *β-oxydation* qui réduit la longueur des chaînes d'acides gras de deux atomes de carbone en produisant deux molécules d'acétyl-CoA.

Les acides aminés subissent également un métabolisme complexe conduisant à la formation d'acétyl-CoA.

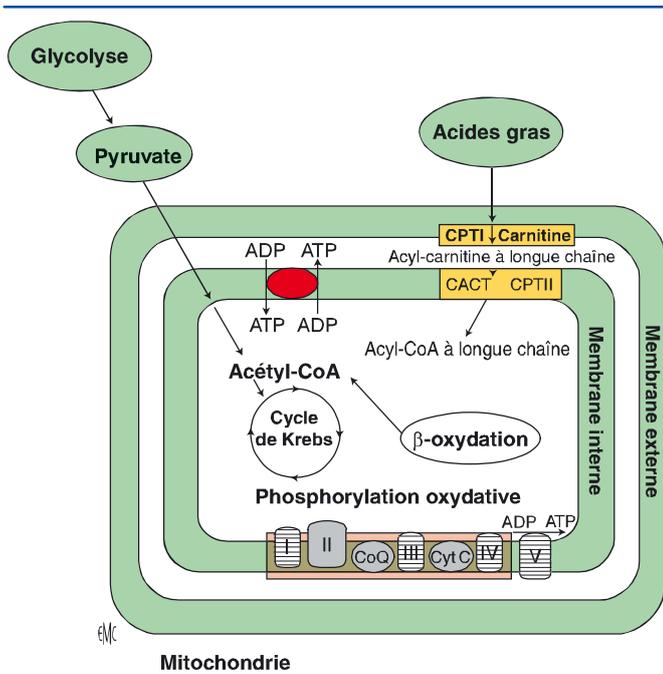


Figure 2. Représentation schématique du métabolisme mitochondrial. Les complexes de la chaîne respiratoire codés uniquement par l'acide désoxyribonucléique (ADN) nucléaire sont unis, ceux contenant des sous-unités codées par l'ADN nucléaire et mitochondrial sont hachurés. CACT : translocase carnitine-acylcarnitine ; CPTI : carnitine-palmityl-transferase I ; CPTII : carnitine-palmityl-transferase II ; ADP : adénosine diphosphate ; ATP : adénosine triphosphate ; CoQ : coenzyme Q ; Cyt C : cytochrome C.

Métabolisme mitochondrial

L'acétyl-CoA est le produit de dégradation commun du métabolisme intramitochondrial (Fig. 2). Il est ensuite transformé en corps cétoniques ou alimente le cycle de Krebs. Par son union avec l'oxalo-acétate, il forme du citrate permettant la production d'équivalents réduits (NADH+ H⁺, FADH₂) dans des réactions de décarboxylations produisant du CO₂. Les équivalents réduits produits dans le cycle de Krebs et dans le cycle de la β-oxydation sont oxydés au long du passage à travers les différents complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale, enchâssés dans la membrane mitochondriale interne.

La chaîne respiratoire mitochondriale est organisée en cinq complexes principaux. Le complexe I ou NADH coenzyme Q-réductase, composé de plus de 40 polypeptides dont sept sont codés par l'acide désoxyribonucléique mitochondrial (ADNmt) et 36 par l'ADN nucléaire (ADNn), transfère les électrons du NADH au coenzyme Q [4]. Le complexe II, composé de quatre polypeptides exclusivement codés par l'ADN nucléaire, transfère les électrons du FADH au coenzyme Q. Le complexe III ou coenzyme Q cytochrome C-réductase est composé de 11 sous-unités distinctes, dont deux protéines de haut poids moléculaire, l'apoprotéine du cytochrome b codée par l'ADNmt et l'apoprotéine du cytochrome c1, codée par l'ADNn. Il permet l'oxydation du coenzyme Q. Le complexe IV ou cytochrome oxydase IV est le composant terminal de la chaîne respiratoire. Il est composé de 13 polypeptides distincts, les trois plus grosses sous-unités étant codées par l'ADNmt. L'énergie générée par les réactions de la chaîne respiratoire est utilisée pour pomper des protons de la matrice mitochondriale vers l'espace existant entre les membranes internes et externes de la mitochondrie. Cela crée un gradient de protons électrochimique à travers la membrane interne mitochondriale. Le cinquième complexe, le complexe V ou ATP synthase convertit l'énergie du gradient de protons en ATP, lors d'un processus nommé « couplage oxydation-phosphorylation ».

L'intolérance à l'effort survient lors d'un dysfonctionnement d'une des étapes des voies de dégradation des différents substrats énergétiques cellulaires. Dans la majorité des cas, les maladies perturbant ces voies métaboliques sont liées à des mutations génétiques des gènes des enzymes et protéines participant à ces différentes étapes. Dans les glycogénoses, avec des blocs enzymatiques se situant dans la voie métabolique de dégradation du glycogène puis du glucose, il n'est plus possible de produire les deux moles d'ATP par mole de glucose, ni l'acide lactique qui se forme normalement à partir du pyruvate en cas d'anaérobiose prolongée. Les efforts puissants et intenses où le glycogène est le substrat énergétique essentiel, entraînent, chez les patients atteints de ces glycogénoses, des symptômes douloureux dans les muscles concernés. Lors des troubles du métabolisme lipidique, les symptômes douloureux sont provoqués par des exercices d'intensité modérée et de durée prolongée alors que les exercices brefs et intenses sont bien réalisés. Dans les cytopathies mitochondriales, l'intolérance à l'effort peut être isolée ou associée à une symptomatologie polymorphe.

■ Sémiologie clinique

Les symptômes de l'intolérance à l'effort peuvent être déclenchés par des efforts d'intensité, de type et de durée variables : bref et intense, ou peu intense et prolongé par exemple [5]. Ils sont, en général, proportionnels à l'effort fourni. Au minimum, les myalgies, sensations d'endolorissement diffusées à l'ensemble de la musculature ou localisées, persistant après l'effort, sont isolées. Si la symptomatologie est plus intense, elles peuvent s'accompagner de sensation de crampes, contractures douloureuses involontaires des muscles, prédominant dans les membres inférieurs, laissant un endolorissement musculaire prolongé. Au maximum, l'intolérance à l'exercice peut s'accompagner de courbatures très intenses et prolongées ou d'épisodes de rhabdomyolyse. On définit la rhabdomyolyse comme la survenue de douleurs musculaires intenses, de gonflement musculaire, d'une impotence fonctionnelle des membres et d'une coloration rouge foncé (couleur « Coca cola ») des urines traduisant une myoglobinurie. La rhabdomyolyse se traduit sur le plan biologique par une élévation très importante des enzymes musculaires, les CK avec des taux se situant entre 10 000 et 100 000 unités internationales (UI)/l. Ces épisodes nécessitent une prise en charge médicale urgente du fait du risque élevé d'insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire.

■ Explorations paracliniques

Leur choix est guidé par un interrogatoire et un examen clinique minutieux.

Explorations musculaires usuelles

Le bilan initial comprend initialement un dosage des CK au repos, un électroneuromyogramme (ENMG) et une imagerie musculaire. Ces examens peuvent être normaux.

La biopsie musculaire est un des examens clés du diagnostic. On recherche la présence de dépôts de glycogène pour les déficits en enzymes glycolytiques, de fibres rouges déshéchées (*ragged red fibers*, RRF) en cas de mitochondriopathie, des mitochondries anormales en microscopie électronique (Fig. 3, 4). On réalise des dosages enzymatiques musculaires, une étude de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Explorations métaboliques

Le diagnostic des myopathies métaboliques est aidé par la réalisation d'investigations métaboliques « in vivo » mettant en évidence le dysfonctionnement du métabolisme énergétique musculaire. Trois types d'épreuves peuvent être réalisés.

Épreuve d'effort de l'avant-bras

On demande au patient de réaliser des exercices de contraction dynamique ou statique au niveau de l'avant-bras en

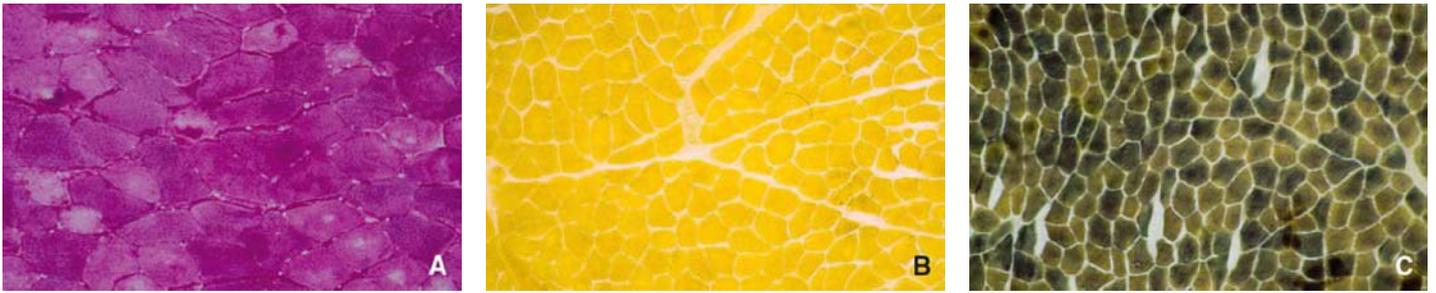


Figure 3. Biopsie musculaire typique de maladie de McArdle (avec l'aimable autorisation du professeur J.-F. Pellissier).
A. Coloration par acide périodique de Schiff. Surcharge en glycogène.
B. Absence de coloration chez un patient atteint de maladie de McArdle à l'analyse histoenzymatique de la phosphorylase.
C. Activité de la phosphorylase musculaire chez un témoin.

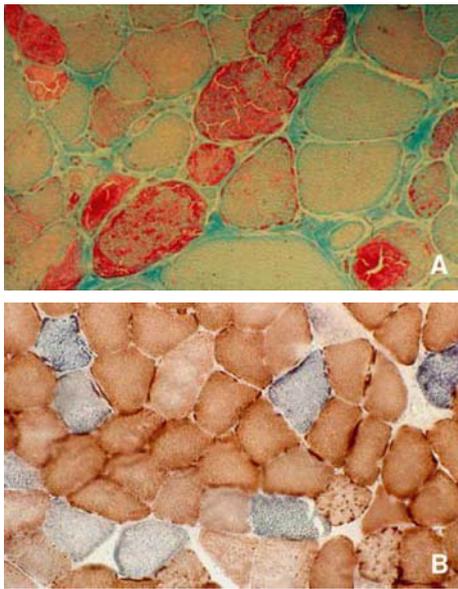


Figure 4. Biopsie musculaire d'une mitochondriopathie (avec l'aimable autorisation du professeur J.-F. Pellissier).
A. Trichrome de Gomori révélant des fibres *ragged-red* par accumulations sous-sarcolemmiques de mitochondries anormales.
B. Double coloration cytochrome oxydase : Succinate déshydrogénase : fibres COX négatives.

pratiquant, à la suite de l'effort, des dosages veineux de lactacidémie. Classiquement, on mettait en place un garrot artériel afin de réaliser l'épreuve en condition anaérobie, mais cela est actuellement évité en raison des risques de rhabdomyolyse induite par l'ischémie et de syndrome de loge [6, 7]. Des auteurs ont proposé une standardisation de cette épreuve d'effort, sans ischémie [8, 9]. Ce test semble sensible pour dépister les glycogénoses, montrant une absence d'élévation de la lactacidémie après un effort bref et intense. Il a des résultats inconstants dans les maladies mitochondriales. Un test d'effort de l'avant-bras mesurant la désaturation veineuse en oxygène lors de l'effort pourrait être intéressant pour détecter celles-ci [10].

Épreuve d'effort sur bicyclette ergométrique

L'exercice est réalisé jusqu'à atteinte de la fréquence cardiaque maximale théorique, permettant une meilleure analyse de l'effort, notamment chez les sportifs. Une analyse cardiorespiratoire est effectuée parallèlement aux recueils des paramètres biochimiques sur prélèvements sanguins [11, 12]. Ce test est contre-indiqué en cas d'antécédents de rhabdomyolyse ou d'atteintes cardiaques. Il est particulièrement intéressant pour mettre en évidence les défauts du métabolisme oxydatif lors des

maladies mitochondriales [13]. Ce test nécessite des conditions strictes de standardisation pour être interprétable.

Épreuve d'effort par spectroscopie par résonance magnétique nucléaire du phosphore

Cette technique, bien tolérée, donne des informations sur la composition biochimique du muscle de façon non invasive. Elle mesure les concentrations en métabolites phosphorylés à haut potentiel énergétique ainsi que le pH intracellulaire directement dans le muscle et enregistre leur évolution lors de l'exercice musculaire [14]. Placé dans un champ magnétique et après excitation à une radiofréquence adéquate, le noyau du phosphore restitue l'énergie reçue sous forme d'un signal décomposé en spectres après traitement informatique. On distingue six signaux d'intensité variable correspondant aux atomes de phosphore des sucres phosphates (phosphomonoesters – PME), au phosphate inorganique (Pi), à la phosphocréatine (PCr), et aux groupements phosphate en position α , β , et γ de l'ATP. Le signal des PME reflète essentiellement les concentrations en glucose-6-phosphate, l'AMP et l'IMP. La valeur du pH intracellulaire peut être déterminée à partir de la fréquence du signal du Pi. Elle permet ainsi d'observer le métabolisme énergétique « in vivo » avec une technique à la fois qualitative (identification des métabolites) et quantitative (mesure des concentrations). Cet examen permet de dépister les anomalies de la glycogénolyse ou de la glycolyse avec une grande sensibilité, grâce à l'analyse du pH intracellulaire [15-17]. Il évalue aussi le dysfonctionnement mitochondrial par le temps de resynthèse de la PCr, et le temps de retour au niveau initial de l'ADP [18]. Ceux-ci sont liés directement à la production d'ATP par les mitochondries et mesurent la phosphorylation oxydative mitochondriale [19]. Cet examen ne peut être effectué que dans un service spécialisé.

Étiologies de l'intolérance à l'effort

Glycogénoses non lysosomales

Maladie de McArdle

La maladie de McArdle est liée à un déficit en myophosphorylase ou phosphorylase musculaire (glycogénose de type V). Elle est de transmission autosomique récessive. C'est la glycogénose causant le plus fréquemment une intolérance à l'effort [2].

L'intolérance à l'effort se manifeste habituellement par périodes. Dans l'enfance ou l'adolescence, on observe initialement une fatigabilité musculaire excessive et une myoglobulinurie intermittente. Secondairement, elle se traduit cliniquement par des myalgies à l'effort et des contractures, entraînant des crampes si l'exercice est prolongé. Ces troubles apparaissent pour un effort court et intense (course, port de charges lourdes) ou moins intense, mais plus soutenu (monter une côte, faire de la bicyclette) [20], obligeant le patient à l'arrêt. Si l'effort est

poursuivi malgré la douleur, une myoglobulinurie peut survenir, parfois compliquée d'une insuffisance rénale aiguë [21, 22]. Les patients rapportent fréquemment qu'ils peuvent reprendre l'effort avec une meilleure endurance s'ils se sont reposés brièvement après l'apparition des premières douleurs musculaires. Cela est appelé phénomène de « second souffle » [23], traduisant le relais métabolique pris par le métabolisme oxydatif et la dégradation des lipides [24]. La rhabdomyolyse et la myoglobulinurie postexercice concernent environ 50 % des patients, la moitié d'entre eux développant une insuffisance rénale aiguë [3]. L'examen clinique est le plus souvent normal au repos. Un déficit proximal peut être observé chez un tiers des patients après plusieurs dizaines d'années d'évolution [3, 25]. Le test du brassard est très évocateur. On gonfle un brassard à tension sur le bras du patient pour créer une ischémie et on lui demande d'effectuer des mouvements d'ouverture et de fermeture du poing. Typiquement, le patient ne peut pas poursuivre son effort au-delà d'une trentaine de secondes, en raison d'une contracture douloureuse à l'avant-bras à l'effort.

Ce diagnostic doit être fortement évoqué devant le caractère stéréotypé de l'intolérance à l'effort, les épisodes de rhabdomyolyse et sur l'élévation fréquente des CK.

L'ENMG est souvent normal entre les épisodes de myoglobulinurie. Chez certains patients, on peut noter des activités spontanées anormales à type de potentiels de fibrillations et de décharges pseudomyotoniques. Les tests d'effort confirment le blocage de la glycogénolyse devant une absence d'élévation de la lactacidémie lors de la préhension forcée ou sur bicyclette ergométrique alors que l'ammoniémie augmente parallèlement [26]. Ces anomalies sont également observées dans d'autres glycogénoses. L'étude du métabolisme musculaire par spectroscopie RMN du P³¹ montre toujours un alcalose en fin d'exercice et une chute anormale du rapport PCR sur Pi [14, 27]. La biopsie musculaire montre des accumulations de matériel PAS (*periodic acid schiff coloration*) positif dans les espaces sous-sarcolemmiques et de façon moindre dans le secteur intermyofibrillaire traduisant une surcharge en glycogène, avec rarement des images de myopathie vacuolaire [5] (Fig. 3). On note une absence de coloration à l'analyse histoenzymatique pour la myophosphorylase. Les dosages biochimiques révèlent un déficit partiel de l'activité myophosphorylase.

La maladie de McArdle est transmise sur un mode autosomique récessif, bien qu'une transmission d'apparence autosomique dominante ait été décrite dans certaines familles [28]. Le gène de la myophosphorylase (PYGM) est localisé sur le chromosome 11q13. Plus de 65 mutations ont été identifiées à ce jour, démontrant une grande hétérogénéité génétique, sans corrélation génotype-phénotype [25, 29, 30].

Sur le plan thérapeutique, la revue Cochrane [31] ne retient pas de régime ou de traitement faisant la preuve de son efficacité. De petites doses de créatine pourraient apporter un léger bénéfice alors que de hautes doses pourraient causer des myalgies. La prise de glucose avant l'effort améliore la tolérance de l'exercice immédiat, mais n'a pas d'influence pour des efforts soutenus ou imprévus et peut être la cause d'un gain pondéral. Un régime riche en hydrates de carbone semble améliorer la tolérance à l'effort et prévenir les épisodes de rhabdomyolyse induits par l'exercice [32].

Déficit en phosphorylase b kinase (glycogénose de type VIII)

La phosphorylase b kinase est une enzyme importante de la glycogénolyse. La myophosphorylase existe à 95 % sous une forme inactive, la phosphorylase b. La phosphorylase b kinase active la myophosphorylase par fixation d'ATP à la phosphorylase b. Le déficit en phosphorylase b kinase (PHK) est une glycogénose rare. Elle est associée à quatre syndromes principaux se distinguant par le mode de transmission et les tissus impliqués [3]. La forme myopathique a une symptomatologie proche de celle de la maladie de McArdle. Le début se situe dans l'enfance ou l'adolescence pour la majorité des patients, avec une nette prédominance masculine [33]. Une élévation de la lactacidémie à l'effort n'est notée que dans 50 % des cas du fait de la possibilité d'une activation directe de la phosphorylase par

l'adénosine monophosphate et l'inosine monophosphate [26, 34]. La présence de vacuoles positives au PAS est inconstante (70 %). Le diagnostic de confirmation est fait par le dosage enzymatique musculaire. Les bases moléculaires restent partiellement non élucidées. Certains patients ont des mutations du gène *PHKA1*, siégeant sur le bras long proximal du chromosome X, codant pour l'isoenzyme musculaire A, expliquant ainsi la prédominance masculine [35]. L'existence de femmes présentant cette myopathie plaide en faveur de l'existence d'autres sous-unités spécifiques du muscle, possiblement sous la forme d'épissages alternatifs de la sous-unité β , avec une hérédité autosomique récessive [3].

Déficit en phosphofructokinase

Le déficit en phosphofructokinase (maladie de Tarui, glycogénose de type VII) est le moins rare des déficits de la glycolyse. Le tableau clinique est similaire au McArdle, mais c'est une cause beaucoup plus rare de myoglobulinurie [36]. L'intolérance à l'effort apparaît, dès la petite enfance, majorée dans les exercices isométriques ou dynamiques intenses et aggravée par la prise d'hydrates de carbone. Un phénomène de second souffle peut parfois être observé. Des nausées et des vomissements peuvent accompagner les manifestations d'intolérance à l'effort. L'association possible à une anémie hémolytique doit faire rechercher des antécédents d'ictère, une élévation du nombre des réticulocytes et du taux de bilirubine. Cet élément peut aider à le distinguer de la maladie de McArdle. Des tableaux de déficits musculaires permanents de début tardif ont été rapportés [3, 37, 38]. Les épreuves d'effort montrent une absence d'élévation de la lactacidémie. La spectroscopie RMN P³¹ met en évidence un pic reflétant une accumulation de sucres phosphatés, caractéristique d'un blocage de la glycogénolyse basse, le distinguant de la maladie de McArdle [27]. La biopsie musculaire met en évidence des masses sous-sarcolemmiques et des inclusions hyalines PAS positives [5]. Le déficit enzymatique est complet dans le muscle et partiel dans les globules rouges [3].

La transmission est autosomique récessive. Le gène codant pour la sous-unité musculaire (PFKM), historiquement lié au chromosome 1 par hybridation [39], est localisé sur le chromosome 12 [40]. Près de 20 mutations ont été décrites [41].

Déficit en phosphoglycérate mutase (PGAM)

Le déficit en phosphoglycérate mutase (glycogénose de type X), de transmission autosomique récessive, entraîne un tableau clinique proche de celui de la maladie de McArdle [3]. Le taux de CK est élevé. La lactacidémie ne s'élève pas à l'effort. La présence d'agrégats tubulaires à la biopsie musculaire a été rapportée chez plusieurs patients [42].

Déficit en phosphoglycérate kinase (PGK)

Le déficit en phosphoglycérate kinase, de transmission liée à l'X se manifeste le plus souvent chez les jeunes garçons par une anémie hémolytique sévère et une atteinte du système nerveux central [43]. Plus rarement, il s'exprime par un tableau d'intolérance à l'effort avec crampes et myoglobulinurie [44-46]. Le taux de CK est élevé de façon inconstante. La lactacidémie ne s'élève pas à l'effort.

Déficit en enzyme débranchante (type III, Cori-Forbes)

Le déficit en enzyme débranchante [3] est typiquement une maladie bénigne de l'enfant caractérisée par une atteinte hépatique prédominante qui a tendance à disparaître progressivement à la puberté. Une atteinte myopathique, avec intolérance à l'effort, peut se déclarer à l'âge adulte, après régression des signes hépatiques ou chez des patients n'ayant eu aucune histoire d'hépatopathie dans l'enfance. La survenue d'une myoglobulinurie est très rare.

Déficit en β -énolase, en lactate déshydrogénase, en phosphohexoisomérase

Ces derniers cas sont très rares et de phénotype similaire au McArdle.

Déficit du métabolisme lipidique

Déficit en carnitine palmitoyl-transférase

Le système carnitine-palmitoyl-transférase (CPT) est composé de deux acyltransférases distinctes : CPT1, située sur le versant interne de la membrane externe de la mitochondrie, et CPT2, située sur le versant interne de la membrane externe de la mitochondrie (Fig. 2). La CPT1 permet l'entrée dans la mitochondrie des acides gras à longue chaîne après couplage à la carnitine. Après le passage transmembranaire assuré par la translocase, l'acide gras est transféré par la CPTII. Les déficits en CPT1 et CPT2 ont fait l'objet de revues [47]. L'atteinte musculaire est exceptionnelle dans les déficits en CPT1, qui ne sont donc pas développés dans ce cadre [48].

Le déficit en CPT2 est le trouble du métabolisme lipidique le plus fréquent, une des plus fréquentes maladies héréditaires de l'oxydation des acides gras mitochondriales [49] et est la deuxième cause de rhabdomyolyse d'origine métabolique chez l'adulte, après la maladie de McArdle [36]. La forme myopathique, appelée « déficit en CPT2 de type 1 », initialement décrite par Di Mauro et Melli-Di Mauro en 1973, s'exprime par des myolyses à répétition. Les deux autres formes, hépato-cardio-musculaire infantile, dite de type 2, et néonatale de type 3, d'évolution très sévère, ne sont pas traitées dans ce cadre.

Le diagnostic est posé, en règle, entre 15 et 30 ans. Dans environ 10 % des cas, les manifestations peuvent survenir avant l'âge de 6 ans [36]. Dans la présentation habituelle, à l'âge adulte, il existe une nette prédominance masculine avec un ratio de 5,5 pour 1 alors que cette tendance est inversée pour les formes à début infantile [50]. La clinique est dominée par des épisodes de myoglobinurie, parfois graves, favorisés par l'exercice prolongé, s'associant à des myalgies et à une faiblesse musculaire. Il n'y a pas d'intolérance à l'effort court ou de phénomène de second souffle alertant le patient d'interrompre son effort, comme dans les atteintes de la glycolyse. Chez un petit nombre de patients, les infections et la fièvre peuvent être les facteurs favorisants principaux [50]. Le jeûne est un facteur aggravant, ainsi que le froid et le stress, conditions dans lesquelles le métabolisme lipidique assure l'apport énergétique musculaire [47, 51]. L'évolution est habituellement favorable [3]. Dans 25 % des cas, une insuffisance rénale, par nécrose tubulaire aiguë, peut être observée mais n'a été fatale que dans un seul cas documenté. Deux cas, révélés par une détresse respiratoire durant un épisode infectieux, ont été rapportés, portant l'attention sur cette possible complication [52]. Les CK sont le plus souvent normales en dehors des épisodes de myolyse. Les lactates s'élèvent normalement à l'effort. L'analyse par spectroscopie RMN du P31 est habituellement normale. La biopsie musculaire peut montrer une surcharge lipidique, mais de façon inconstante. Sa normalité n'élimine donc pas ce diagnostic. Ce diagnostic doit donc systématiquement être envisagé devant des éléments cliniques évocateurs. Le diagnostic est confirmé sur un dosage enzymatique dans le muscle, les fibroblastes ou les lymphocytes.

La transmission est autosomique récessive, affectant plus l'homme que la femme. De nombreuses mutations ont été rapportées dans des études familiales et des revues, montrant une relativement bonne corrélation entre le génotype, le déficit métabolique et l'atteinte clinique [47, 53]. Seize nouvelles mutations ont été rapportées dans une cohorte d'adultes présentant un déficit en CPT2, mais aussi chez deux enfants asymptomatiques lors d'une recherche systématique large [54]. Chez 22 patients adultes de phénotype modéré présentant un déficit en CPT2, la mutation p.S113L a été détectée avec une fréquence allélique de 67,5 % [52], confortant les résultats d'une précédente méta-analyse estimant la fréquence de l'allèle S113L à 65 % [55]. La mutation pF383Y serait prédominante au Japon, car elle a été détectée chez six patients sur sept porteurs d'un déficit en CPT2 [56]. Un régime riche en hydrate de carbone, l'utilisation d'huiles riches en acides gras à chaîne longue sont recommandés. Il est impératif d'éviter les conditions déclenchantes : le jeûne, l'exercice prolongé ou les cures d'amaigrissement [47].

Déficits de la β -oxydation

Les déficits de la β -oxydation constituent une cause exceptionnelle de rhabdomyolyse chez l'adulte.

Déficit en Acyl-CoA déshydrogénase à chaîne très longue

La présentation clinique du déficit en Acyl-CoA déshydrogénase à chaîne très longue (VLCAD), dans sa forme adulte, est sensiblement identique au déficit en CPT2, caractérisée par une atteinte du muscle squelettique isolée avec rhabdomyolyse et myoglobinurie déclenchées par l'effort et le jeûne [3, 57]. Cependant, les myalgies semblent plus sévères et les épisodes plus nombreux. Cette forme est nettement moins fréquente que les formes à début infantile et fait l'objet de publications de cas isolés [58-63]. L'âge de début varie entre 7 et 40 ans, mais il est plus tardif que dans les formes avec décompensation métabolique aiguë [61]. Aucune atteinte cardiaque n'est notée chez ces patients et il n'y a pas de déficit musculaire entre les crises, à l'exception d'un cas [57].

Le diagnostic de déficit en VLCAD est difficile. Comme dans le déficit en CPT2, la biopsie musculaire peut être peu contributive pour le diagnostic, montrant des altérations morphologiques aspécifiques ou la présence de gouttelettes lipidiques prédominant dans les fibres de type I [3]. L'immunohistochimie pourrait être une méthode efficace et spécifique pour détecter un déficit en VLCAD [64]. Le diagnostic repose sur l'étude de la chromatographie des acides organiques dans les urines, l'étude par spectroscopie de masse du profil des acylcarnitines sur échantillon sanguin, l'étude de l'oxydation des acides gras sur fibroblastes, muscle ou lymphocytes.

La nécessité d'évoquer un déficit en VLCAD devant toute myoglobinurie débutant à l'âge adulte est bien illustrée par l'identification de ce déficit enzymatique chez deux soldats bien entraînés ayant présenté une rhabdomyolyse massive lors d'un entraînement [62].

La prise de glucose intraveineux ou d'acides gras à chaîne moyenne par voie orale n'a pas démontré d'efficacité particulière dans une étude de deux cas [65]. Un bénéfice de la prise de dantrolène sodium a été rapporté chez un patient [63].

Déficit en enzyme trifonctionnelle

Alors que, dans de nombreux cas, la présentation clinique est très sévère, entraînant une forte mortalité, un déficit en enzyme trifonctionnelle mitochondriale peut induire des myolyses isolées d'effort chez l'adolescent et l'adulte simulant le déficit en CPTII, à la simple différence que les patients sont atteints d'une polyneuropathie [66, 67]. La neuropathie est axonale et à prédominance sensitive [67]. Un régime pauvre en graisses et riche en hydrates de carbone a réduit, chez un patient, le nombre d'épisodes de myoglobinurie [66].

Cytopathies mitochondriales

Les symptômes de l'intolérance à l'effort à type de fatigabilité douloureuse avec essoufflement sont fréquents dans les maladies mitochondriales, mais souvent au second plan par rapport à d'autres signes cliniques associés : ptôsis, ophtalmoplégie, atteinte cardiaque, diabète, surdité, neuropathie, ataxie cérébelleuse, myopathie, épilepsie, accidents vasculaires cérébraux. Un tableau pur ou prédominant d'intolérance à l'effort est rare. La rhabdomyolyse est exceptionnelle. Comme toutes les autres affections mitochondriales, les myopathies mitochondriales responsables d'une intolérance à l'effort peuvent être divisées en deux groupes : celles liées à des mutations de l'ADNmt et celles liées à des mutations de l'ADNn.

Myopathies mitochondriales liées à des mutations de l'acide désoxyribonucléique mitochondrial

Mutations dans les gènes codant pour des protéines [68]

Ces mutations altèrent l'activité du complexe de la chaîne respiratoire dont la sous-unité est mutée.

Déficit en complexe I. Des tableaux d'intolérance à l'effort isolés ont été décrits chez des patients présentant des mutations des gènes de la sous-unité 4 du complexe I (ND4) [69] et de la

sous-unité 1 du complexe I (ND1) [70, 71]. Une mutation dans ND2, un des gènes codant pour le complexe I, a été rapportée chez une femme entraînant un tableau d'intolérance à l'exercice sévère avec des myalgies ayant débuté vers l'âge de 10 ans, avec un ptôsis discret noté à l'examen clinique [72].

Déficit en complexe III. Le cytochrome b est la seule sous-unité du complexe III codée par l'ADNmt. Plus de 15 mutations du gène du cytochrome b ont été rapportées, toutes différentes [73-80]. Elles semblent être des causes relativement fréquentes de myopathies isolées chez des patients sporadiques. La majorité des patients identifiés présente un tableau commun d'intolérance à l'effort sévère et progressive, associé, de façon variable, à une acidose lactique et à une myoglobinurie. L'âge de début est variable, mais beaucoup de patients se plaignent de fatigue et de crampes depuis l'enfance. Dans la plupart des cas, un déficit biochimique isolé en complexe III est mis en évidence, plus rarement en association à un déficit en complexe I [78].

Déficit en complexe IV (COX). Les mutations des gènes COX mitochondriaux sont une cause importante d'intolérance à l'effort et de myoglobinurie. Des mutations ont été rapportées chez de jeunes adultes avec une intolérance à l'effort prolongé, des myalgies induites par l'effort, et parfois des épisodes de myoglobinurie [77, 81]. Tous étaient des cas sporadiques avec des mutations hétéroplasmiques confinées au muscle squelettique et affectant COX I [82, 83], COX II [84] et COX III [77, 81, 85].

Mutations dans les acides ribonucléiques de transfert

Les mutations affectant l'acide ribonucléique de transfert (ARNt) résultent en des déficits combinés des complexes I, III, IV, affectent de façon variable l'ATP synthase, mais épargnent le complexe II. Bien que ces mutations soient le plus souvent associées à des tableaux bien définis tels le MERRF (*myoclonic epilepsy with ragged red fibers*) et le MELAS (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*), il existe une grande hétérogénéité clinique et génétique. Un tableau d'intolérance à l'effort a été rapporté avec des mutations ponctuelles des gènes ARNt (Tyr) [72], du gène MTTK (ARNt-Lys) [86, 87] et du gène MTTE (ARNt^{Glu}) [88].

Myopathies mitochondriales liées à des mutations de l'acide désoxyribonucléique nucléaire

Certaines maladies mitochondriales sont dues à des mutations de gènes nucléaires codant pour une multitude de protéines de structure ou de maintenance. Les mutations de l'ADNn affectant la chaîne respiratoire mitochondriale peuvent être classées en trois grands groupes : les mutations dans des gènes codant pour la chaîne respiratoire mitochondriale elle-même (complexe I et II, coenzyme Q10 – CoQ10), les mutations dans des gènes codant pour des protéines ancillaires nécessaires à l'assemblage et le fonctionnement correct de la chaîne respiratoire et les mutations dans des gènes régulant la quantité et la qualité de l'ADNmt, pouvant entraîner des délétions multiples de l'ADNmt et/ou des déplétions en ADNmt [68].

Mutations dans les sous-unités des chaînes respiratoires

Le déficit primaire en CoQ10 est rare et marqué par une grande hétérogénéité clinique. On rapporte quatre grands phénotypes :

- une forme encéphalomyopathique, avec une intolérance à l'effort, des accès de myoglobinurie, une ataxie, un retard mental et des crises comitiales [89, 90] ;
- une atteinte multisystémique infantile associant une encéphalopathie, une cardiomyopathie, une atrophie optique, une ataxie et un syndrome néphrotique ;
- une ataxie cérébelleuse familiale ;
- un syndrome de Leigh.

Plus récemment, un phénotype d'atteinte musculaire isolée a été décrit [91, 92].

Une série récente rapporte sept patients présentant un tableau d'intolérance à l'effort, de déficit myopathique, d'asthénie, et d'hyperCKémie [93]. L'histologie montrait des signes de surcharge lipidique et des anomalies mitochondriales. Le CoQ10 était significativement réduit dans le muscle des patients. Des

mutations autosomiques récessives du gène *ETFDH* (*electron-transferring flavoprotein-deshydrogenase*) ont été décrites chez tous les patients, suggérant que le déficit en ETFDH entraîne un déficit secondaire en CoQ10. Un apport de CoQ10 et de riboflavine a permis une amélioration substantielle chez tous les patients.

Mutations dans des gènes codant pour des protéines ancillaires

Aucune des mutations connues dans les gènes codant pour les protéines ancillaires n'est responsable à ce jour d'un tableau d'intolérance à l'effort isolé, bien que le muscle soit fréquemment affecté dans ces atteintes plurisystémiques.

Diagnostic des myopathies mitochondriales

La production exagérée de lactates, secondaire à la défaillance du métabolisme oxydatif, est la donnée biologique majeure, mais elle est rarement notée au repos. Elle est plus aisément objectivée lors de l'épreuve d'effort sur bicyclette ergométrique. La spectroscopie RMN du P31 permet de dépister un dysfonctionnement mitochondrial devant une réduction de la PCr, reflet de la production défaillante d'ATP de manière inconsistante [14, 19]. C'est la biopsie musculaire qui permet, dans la majorité des cas, d'affirmer le diagnostic en montrant des fibres déchetées, riches en mitochondries (RRF) et d'un déficit en mosaïque de la cytochrome c oxydase (fibres COX négatives) (Fig. 4). L'étude enzymologique de la chaîne respiratoire sur un fragment de tissu musculaire congelé dans l'azote liquide peut permettre de déterminer l'anomalie moléculaire en cause.

Sur le plan thérapeutique, des produits ayant pour but d'améliorer le fonctionnement de la chaîne respiratoire sont prescrits : coenzyme Q, riboflavine, ascorbate, ménadione. En dehors du déficit primaire en coenzyme Q10, l'effet de ces traitements est modeste, voire inexistant.

Dystrophies pseudométaboliques

Les dystrophies pseudométaboliques constituent le principal diagnostic différentiel des myopathies métaboliques. Certaines dystrophies musculaires peuvent avoir comme symptomatologie inaugurale des douleurs et une fatigabilité musculaire déclenchées par l'effort, cédant à l'arrêt, pouvant s'associer à des épisodes de rhabdomyolyse et de myoglobinurie. La première description a été faite chez des patients porteurs de dystrophinopathies [94]. Le déficit en dystrophine entraînerait un défaut de stabilité mécanique. L'effort entraînant un stress mécanique répété et intense sur les fibres musculaires pourrait donc se manifester par une rhabdomyolyse et des épisodes de myoglobinurie chez des patients déficients en dystrophine. Ces symptômes peuvent demeurer isolés, indépendants de toute autre manifestation [95-97]. Depuis, ce mode de présentation a été décrit dans les calpainopathies [98], les sarcoglycanopathies [99-101], les dysferlinopathies [102], les myopathies liées aux mutations du gène *FKRP* [103]. Récemment, un cas de cavéolinopathie se manifestant par des accès récurrents de myoglobinurie a été rapporté [104].

Certains éléments peuvent orienter vers une dystrophie musculaire plutôt que vers une myopathie métabolique devant une intolérance à l'effort : une hypertrophie des mollets évoquant une dystrophinopathie ou une sarcoglycanopathie, une élévation des CK très importante au repos (CK supérieures à 1 000 UI/l) ou des signes d'involution adipeuse sélective à l'imagerie musculaire dans des muscles indemnes cliniquement. La biopsie musculaire permet de confirmer le processus dystrophique devant l'association de lésions de nécrose et de régénération et d'une involution fibroadipeuse. L'immunomarquage et/ou le western blot des protéines membranaires peut permettre d'identifier la protéine déficiente et d'orienter les recherches génétiques.

La myotonie ne peut pas être considérée comme un symptôme d'intolérance à l'effort. Cependant, la dystrophie myotonique de type 2 ou PROMM s'accompagne fréquemment de douleur et d'intolérance à l'exercice. L'anamnèse, le caractère proximal des troubles, la présence de décharges myotoniques à

l'ENMG font évoquer le diagnostic ^[105]. La confirmation repose sur la biologie moléculaire du gène *ZNF9*, mettant en évidence des répétitions CCTG ^[105].

Déficit en myoadénylate déaminase

L'AMP-déaminase ou myadénylate déaminase est une enzyme, présente uniquement dans le muscle strié, catalysant la conversion d'AMP en IMP et ammoniac. En 1978, Fishbein et al. ont mis en lien un déficit en AMP-déaminase avec un syndrome d'intolérance à l'effort, accompagné de myalgies, de crampes et parfois d'arthralgies, la considérant comme une nouvelle maladie musculaire ^[106]. L'absence d'augmentation de l'ammoniémie parallèlement à l'élévation normale de la lactacidémie à l'effort peut refléter un déficit en myoadénylate déaminase. La responsabilité de ce déficit enzymatique dans la genèse de symptômes musculaires est très controversée depuis la publication d'une étude montrant que 2 % de sujets contrôles présentaient des mutations à l'état homozygote du gène *AMPD-1*, codant pour cette enzyme ^[107]. La physiopathologie demeure inconnue, le rôle fonctionnel de l'enzyme n'étant pas clairement précisé.

Hyperthermie à l'effort

L'hyperthermie d'effort ou coup de chaleur d'exercice entraîne une hyperthermie, une rhabdomyolyse et un syndrome neurologique avec troubles de la conscience, coma et convulsions de gravité progressive. Pour une description détaillée, voir l'article EMC correspondant ^[108].

Déconditionnement à l'effort

Il s'agit d'un motif de consultation très fréquent en pathologie musculaire. L'intolérance à l'effort peut être observée chez des sujets sportifs, ayant interrompu ou diminué fortement leur activité physique, le plus souvent après la quarantaine. À la reprise des activités physiques surviennent des douleurs musculaires et une fatigabilité jugée anormales par le sujet au vu de ses capacités antérieures. C'est le plus souvent l'interrogatoire qui va permettre de distinguer cette cause d'intolérance à l'effort d'une myopathie métabolique.

“ Points essentiels

- Si les douleurs musculaires à l'effort sont un motif fréquent de consultation neurologique, l'intolérance musculaire à l'effort vraie, isolée, est plus rare.
- Une démarche diagnostique rigoureuse doit précéder la réalisation des examens. Dans ce contexte, les CK, l'ENMG et l'imagerie musculaire usuelles peuvent être normaux.
- Les résultats des examens du métabolisme musculaire « in vivo » peuvent permettre d'orienter les recherches sur la biopsie musculaire qui est souvent l'examen clé du diagnostic.
- Une démarche pluridisciplinaire entre neurologues, anatomopathologistes, biochimistes et généticiens est nécessaire pour avancer dans ce diagnostic souvent difficile.



Références

- [1] Layser RB. How muscles use fuel. *N Engl J Med* 1991;**324**:411.
- [2] DiMauro S, Hays AP, Tsujino S. Non lysosomal glycogénoses. In: Engel AG, Banker BQ, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 1535-58.
- [3] Di Donato S, Taroni F. Disorders of lipid metabolism. In: Engel AG, Banker BQ, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 1587-621.
- [4] Sue CM, Schon EA. Mitochondrial respiratory chain diseases and mutations in nuclear DNA: a promising start? *Brain Pathol* 2000;**10**: 442-50.
- [5] Serratrice G, Pouget J, Azulay JP. Intolérance musculaire à l'effort. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-003-E-10, 1999.
- [6] Meinck HM, Goebel HH, Rumpf KW, Kaiser H, Neumann P. The forearm ischaemic work test—hazardous to McArdle patients? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;**45**:1144-6.
- [7] Lindner A, Reichert N, Eichhorn M, Zierz S. Acute compartment syndrome after forearm ischemic work test in a patient with McArdle's disease. *Neurology* 2001;**56**:1779-80.
- [8] Hogrel JY, Laforêt P, Ben Yaou R, Chevrot M, Eymard B, Lombès A. A non-ischemic forearm exercise test for the screening of patients with exercise intolerance. *Neurology* 2001;**56**:1733-8.
- [9] Kazemi-Esfarjani P, Skomorowska E, Jensen TD, Haller RG, Vissing J. A nonischemic forearm exercise test for McArdle disease. *Ann Neurol* 2002;**52**:153-9.
- [10] Jensen TD, Kazemi-Esfarjani P, Skomorowska E, Vissing J. A forearm exercise screening test for mitochondrial myopathy. *Neurology* 2002;**58**:1533-8.
- [11] Elliot DL, Buist NR, Goldberg L, Kennaway NG, Powell BR, Kuehl KS. Metabolic myopathies: evaluation by graded exercise testing. *Medicine* 1989;**68**:163-72.
- [12] Chaussain M, Camus F, Defoligny C, Eymard B, Fardeau M. Exercise intolerance in patients with McArdle's disease or mitochondrial myopathies. *Eur J Med* 1992;**1**:457-63.
- [13] Taivassalo T, Jensen TD, Kennaway N, DiMauro S, Vissing J, Haller RG. The spectrum of exercise tolerance in mitochondrial myopathies: a study of 40 patients. *Brain* 2003;**126**(Pt2):413-23.
- [14] Bendahan D, Mattei JP, Guis S, Kozak-Ribbens G, Cozzone PJ. Non-invasive investigation of muscle function using 31P magnetic resonance spectroscopy and 1H MR imaging. *Rev Neurol* 2006;**162**: 467-84.
- [15] Argov Z, Bank WJ, Maris J, Chance B. Muscle energy metabolism in McArdle's syndrome by in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 1987;**37**:1720-4.
- [16] Argov Z, Bank WJ, Maris J, Leigh JS Jr, Chance B. Muscle energy metabolism in human phosphofructokinase deficiency as recorded by 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 1987;**22**: 46-51.
- [17] Bendahan D, Confort-Gouny S, Kozak-Ribbens G, Cozzone PJ. 31-P NMR characterization of the metabolic anomalies associated with the lack of glycogen phosphorylase activity in human forearm muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;**185**:16-21.
- [18] Bendahan D, Desnuelle C, Vanuxem D, Confort-Gouny S, Figarella-Branger D, Pellissier JF, et al. 31P NMR spectroscopy and ergometer exercise test as evidence for muscle oxidative performance improvement with coenzyme Q in mitochondrial myopathies. *Neurology* 1992;**42**:1203-8.
- [19] Laforêt P, Wary C, Duteil S, de Kerviler E, Carlier PG, Lombès A, et al. Exploration of exercise intolerance by 31P NMR spectroscopy of calf muscles coupled with MRI and ergometry. *Rev Neurol* 2003;**159**: 56-67.
- [20] Bartram C, Edwards RH, Beynon RJ. McArdle's disease-muscle glycogen phosphorylase deficiency. *Biochim Biophys Acta* 1995;**1272**: 1-3.
- [21] Bank WJ, DiMauro S, Rowland LP. Renal failure in McArdle's disease. *N Engl J Med* 1972;**287**:1102.
- [22] Grünfeld JP, Ganeval D, Chanard J, Fardeau M, Dreyfus JC. Acute renal failure in McArdle's disease. Report of two cases. *N Engl J Med* 1972;**286**:1237-41.
- [23] Pearson CM, Rimer DG, Mommaerts WF. A metabolic myopathy due to absence of muscle phosphorylase. *Am J Med* 1961;**30**:502-17.
- [24] Pernow BB, Havel RJ, Jennings DB. The second wind phenomenon in McArdle's syndrome. *Acta Med Scand* 1967;**472**:294-307 [suppl].
- [25] Martín MA, Rubio JC, Buchbinder J, Fernández-Hojas R, del Hoyo P, Teijeira S, et al. Molecular heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): a genotype-phenotype correlation study. *Ann Neurol* 2001;**50**:574-81.
- [26] Laforêt P, Eymard B, Lombès A, Duboc D, Jehenson P, Rocchiccioli F, et al. Exercise intolerance caused by muscular phosphorylase kinase deficiency. Contribution of in vivo metabolic studies. *Rev Neurol* 1996;**152**:458-64.
- [27] Argov Z, Bank WJ. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy (31P MRS) in neuromuscular disorders. *Ann Neurol* 1991;**30**:90-7.
- [28] Tsujino S, Shanske S, DiMauro S. Molecular genetic heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *N Engl J Med* 1993;**329**:241-5.

- [29] Andreu AL, Nogales-Gadea G, Cassandrini D, Arenas J, Bruno C. McArdle disease: molecular genetic update. *Acta Myol* 2007;**26**:53-7.
- [30] Aquaron R, Bergé-Lefranc JL, Pellissier JF, Montfort MF, Mayan M, Figarella-Branger D, et al. Molecular characterization of myophosphorylase deficiency (McArdle disease) in 34 patients from Southern France: identification of 10 new mutations. Absence of genotype-phenotype correlation. *Neuromuscul Disord* 2007;**17**: 235-41.
- [31] Quinlivan R, Beynon RJ, Martinuzzi A. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD003458.
- [32] Andersen ST, Vissing J. Carbohydrate- and protein-rich diets in McArdle disease: effects on exercise capacity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;**79**:1359-63.
- [33] Wilkinson DA, Tonin P, Shanske S, Lombes A, Carlson GM, DiMauro S. Clinical and biochemical features of 10 adult patients with muscle phosphorylase kinase deficiency. *Neurology* 1994;**44**(3Pt1): 461-6.
- [34] Bak H, Cordato D, Carey WF, Milder D. Adult-onset exercise intolerance due to phosphorylase b kinase deficiency. *J Clin Neurosci* 2001;**8**:286-7.
- [35] Ørngreen MC, Schelhaas HJ, Jeppesen TD, Akman HO, Wevers RA, Andersen ST, et al. Is muscle glycogenolysis impaired in X-linked phosphorylase b kinase deficiency? *Neurology* 2008;**70**:1876-82.
- [36] Tonin P, Lewis P, Servidei S, DiMauro S. Metabolic causes of myoglobinuria. *Ann Neurol* 1990;**27**:181-5.
- [37] Serratrice G, Monges A, Roux H, Aquaron R, Gambarelli D. Myopathic form of phosphofructokinase deficiency. *Rev Neurol* 1969;**120**:271-7.
- [38] Danon MJ, Servidei S, DiMauro S, Vora S. Late-onset muscle phosphofructokinase deficiency. *Neurology* 1988;**38**:956-60.
- [39] Vora S, Seaman C, Durham S, Piomelli S. Isozymes of human phosphofructokinase: identification and subunit structural characterization of a new system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;**77**: 62-6.
- [40] Howard TD, Akots G, Bowden DW. Physical and genetic mapping of the muscle phosphofructokinase gene (PFKM): reassignment to human chromosome 12q. *Genomics* 1996;**34**:122-7.
- [41] Toscano A, Musumeci O. Tarui disease and distal glycogenoses: clinical and genetic update. *Acta Myol* 2007;**26**:105-7.
- [42] Oh SJ, Park KS, Ryan Jr HF, Danon MJ, Lu J, Naini AB, et al. Exercise-induced cramp, myoglobinuria, and tubular aggregates in phosphoglycerate mutase deficiency. *Muscle Nerve* 2006;**34**:572-6.
- [43] Beutler E. PGK deficiency. *Br J Haematol* 2007;**136**:3-11.
- [44] Tsujino S, Tonin P, Shanske S, Nohria V, Boustany RM, Lewis D, et al. A splice junction mutation in a new myopathic variant of phosphoglycerate kinase deficiency (PGK North Carolina). *Ann Neurol* 1994;**35**:349-53.
- [45] Sugie H, Sugie Y, Ito M, Fukuda T. A novel missense mutation (837 T>C) in the phosphoglycerate kinase gene of a patient with a myopathic form of phosphoglycerate kinase deficiency. *J Child Neurol* 1998;**13**:95-7.
- [46] Hamano T, Mutoh T, Sugie H, Koga H, Kuriyama M. Phosphoglycerate kinase deficiency: an adult myopathic form with a novel mutation. *Neurology* 2000;**54**:1188-90.
- [47] Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med* 2004;**25**:495-520.
- [48] Olpin SE, Allen J, Bonham JR, Clark S, Clayton PT, Calvin J, et al. Features of carnitine palmitoyltransferase type I deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2001;**24**:35-42.
- [49] Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, Touati G, Poggi-Travert F, Bonnet D, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inherit Metab Dis* 1999;**22**:488-502.
- [50] Tein I, DiMauro S, DeVivo DC. Recurrent childhood myoglobinuria. *Adv Pediatr* 1990;**37**:77-117.
- [51] Desnuelle C, Pellissier JF, de Barsey T, Serratrice G. Intolerance to exercise caused by carnitine palmitoyltransferase deficiency. *Rev Neurol* 1990;**146**:231-4.
- [52] Corti S, Bordoni A, Ronchi D, Musumeci O, Aguenouz M, Toscano A, et al. Clinical features and new molecular findings in carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency. *J Neurol Sci* 2008;**266**: 97-103.
- [53] Bruno C, DiMauro S. Lipid storage myopathies. *Curr Opin Neurol* 2008;**21**:601-6.
- [54] Isackson PJ, Bennett MJ, Vladutiu GD. Identification of 16 new disease-causing mutations in the CPT2 gene resulting in carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Mol Genet Metab* 2006;**89**:323-31.
- [55] Deschauer M, Wieser T, Zier S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency: clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. *Arch Neurol* 2005;**62**:37-41.
- [56] Yasuno T, Kaneoka H, Tokuyasu T, Aoki J, Yoshida S, Takayanagi M, et al. Mutations of carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) in Japanese patients with CPT II deficiency. *Clin Genet* 2008;**73**:496-501.
- [57] Andresen BS, Olpin S, Poorthuis BJ, Scholte HR, Vianey-Saban C, Wanders R, et al. Clear correlation of genotype with disease phenotype in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Hum Genet* 1999;**64**:479-94.
- [58] Ogilvie I, Pourfarzam M, Jackson S, Stockdale C, Bartlett K, Turnbull DM. Very long-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency presenting with exercise-induced myoglobinuria. *Neurology* 1994;**44**(3Pt1):467-73.
- [59] Minetti C, Garavaglia B, Bado M, Invernizzi F, Bruno C, Rimoldi M, et al. Very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency in a child with recurrent myoglobinuria. *Neuromuscul Disord* 1998;**8**:3-6.
- [60] Straussberg R, Harel L, Varsano I, Elpeleg ON, Shamir R, Amir J. Recurrent myoglobinuria as a presenting manifestation of very long chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 1997;**99**: 894-6.
- [61] Pons R, Cavadini P, Baratta S, Invernizzi F, Lamantea E, Garavaglia B, et al. Clinical and molecular heterogeneity in very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Pediatr Neurol* 2000;**22**:98-105.
- [62] Hoffman JD, Steiner RD, Paradise L, Harding CO, Ding L, Strauss AW, et al. Rhabdomyolysis in the military: recognizing late-onset very long-chain acyl Co-A dehydrogenase deficiency. *Mil Med* 2006;**171**:657-8.
- [63] Voermans NC, Van Engelen BG, Kluijtmans LA, Stikkelbroeck NM, Hermus AR. Rhabdomyolysis caused by an inherited metabolic disease: very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Med* 2006;**119**:176-9.
- [64] Ohashi Y, Hasegawa Y, Murayama K, Ogawa M, Hasegawa T, Kawai M, et al. A new diagnostic test for VLCAD deficiency using immunohistochemistry. *Neurology* 2004;**62**:2209-13.
- [65] Ørngreen MC, Nørgaard MG, Van Engelen BG, Vistisen B, Vissing J. Effects of IV glucose and oral medium-chain triglyceride in patients with VLCAD deficiency. *Neurology* 2007;**69**:313-5.
- [66] Schaefer J, Jackson S, Dick DJ, Turnbull DM. Trifunctional enzyme deficiency: adult presentation of a usually fatal beta-oxidation defect. *Ann Neurol* 1996;**40**:597-602.
- [67] Spiekerkoetter U, Bennett MJ, Ben-Zeev B, Strauss AW, Tein I. Peripheral neuropathy, episodic myoglobinuria, and respiratory failure in deficiency of the mitochondrial trifunctional protein. *Muscle Nerve* 2004;**29**:66-72.
- [68] DiMauro S. Mitochondrial myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2006;**18**:636-41.
- [69] Andreu AL, Tanji K, Bruno C, Hadjigeorgiou GM, Sue CM, Jay C, et al. Exercise intolerance due to a nonsense mutation in the mtDNA ND4 gene. *Ann Neurol* 1999;**45**:820-3.
- [70] Bet L, Bresolin N, Moggi M, Meola G, Prella A, Schapira AH, et al. A case of mitochondrial myopathy, lactic acidosis and complex I deficiency. *J Neurol* 1990;**237**:399-404.
- [71] Musumeci O, Andreu AL, Shanske S, Bresolin N, Comi GP, Rothstein R, et al. Intragenic inversion of mtDNA: a new type of pathogenic mutation in a patient with mitochondrial myopathy. *Am J Hum Genet* 2000;**66**:1900-4.
- [72] Pulkes T, Siddiqui A, Morgan-Hughes JA, Hanna MG. A novel mutation in the mitochondrial tRNA(Tyr) gene associated with exercise intolerance. *Neurology* 2000;**55**:1210-2.
- [73] Dumoulin R, Sagnol I, Ferlin T, Bozon D, Stepien G, Mousson B. A novel gly290asp mitochondrial cytochrome b mutation linked to a complex III deficiency in progressive exercise intolerance. *Mol Cell Probes* 1996;**10**:389-91.
- [74] Andreu AL, Bruno C, Shanske S, Shitlans A, Hirano M, Krishna S, et al. Missense mutation in the mtDNA cytochrome b gene in a patient with myopathy. *Neurology* 1998;**51**:1444-7.
- [75] Andreu AL, Bruno C, Dunne TC, Tanji K, Shanske S, Sue CM, et al. A nonsense mutation (G15059A) in the cytochrome b gene in a patient with exercise intolerance and myoglobinuria. *Ann Neurol* 1999;**45**: 127-30.
- [76] Andreu AL, Hanna MG, Reichmann H, Bruno C, Penn AS, Tanji K, et al. Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome b gene of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 1999;**341**:1037-44.

- [77] Keightley JA, Anitori R, Burton MD, Quan F, Buist NR, Kennaway NG. Mitochondrial encephalomyopathy and complex III deficiency associated with a stop-codon mutation in the cytochrome b gene. *Am J Hum Genet* 2000;**67**:1400-10.
- [78] Lamantea E, Carrara F, Mariotti C, Morandi L, Tiranti V, Zeviani M. A novel nonsense mutation (Q352X) in the mitochondrial cytochrome b gene associated with a combined deficiency of complexes I and III. *Neuromuscul Disord* 2002;**12**:49-52.
- [79] Bruno C, Santorelli FM, Assereto S, Tonoli E, Tessa A, Traverso M, et al. Progressive exercise intolerance associated with a new muscle-restricted nonsense mutation (G142X) in the mitochondrial cytochrome b gene. *Muscle Nerve* 2003;**28**:508-11.
- [80] Mancuso M, Filosto M, Stevens JC, Patterson M, Shanske S, Krishna S, et al. Mitochondrial myopathy and complex III deficiency in a patient with a new stop-codon mutation (G339X) in the cytochrome b gene. *J Neurol Sci* 2003;**209**:61-3.
- [81] Horváth R, Schoser BG, Müller-Höcker J, Völpel M, Jaksch M, Lochmüller H. Mutations in mtDNA-encoded cytochrome c oxidase subunit genes causing isolated myopathy or severe encephalomyopathy. *Neuromuscul Disord* 2005;**15**:851-7.
- [82] Karadimas CL, Greenstein P, Sue CM, Joseph JT, Tanji K, Haller RG, et al. Recurrent myoglobinuria due to a nonsense mutation in the COX I gene of mitochondrial DNA. *Neurology* 2000;**55**:644-9.
- [83] Kollberg G, Moslemi AR, Lindberg C, Holme E, Oldfors A. Mitochondrial myopathy and rhabdomyolysis associated with a novel nonsense mutation in the gene encoding cytochrome c oxidase subunit I. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;**64**:123-8.
- [84] McFarland R, Taylor RW, Chinnery PF, Howell N, Turnbull DM. A novel sporadic mutation in cytochrome c oxidase subunit II as a cause of rhabdomyolysis. *Neuromuscul Disord* 2004;**14**:162-6.
- [85] Hoffbuhr KC, Davidson E, Filiano BA, Davidson M, Kennaway NG, King MP. A pathogenic 15-base pair deletion in mitochondrial DNA-encoded cytochrome c oxidase subunit III results in the absence of functional cytochrome c oxidase. *J Biol Chem* 2000;**275**:13994-4003.
- [86] Gambello MJ, Bai RK, Chen TJ, Dimachkie M, Wong LJ. Exercise intolerance associated with a novel 8300T > C mutation in mitochondrial transfer RNA_{Lys}. *Muscle Nerve* 2006;**34**:437-43.
- [87] Blakely EL, Swalwell H, Petty RK, McFarland R, Turnbull DM, Taylor RW. Sporadic myopathy and exercise intolerance associated with the mitochondrial 8328G>A tRNA_{Lys} mutation. *J Neurol* 2007;**254**:1283-5.
- [88] Mayr JA, Moslemi AR, Förster H, Kamper A, Idriceanu C, Muss W, et al. A novel sporadic mutation G14739A of the mitochondrial tRNA(Glu) in a girl with exercise intolerance. *Neuromuscul Disord* 2006;**16**:874-7.
- [89] Sobreira C, Hirano M, Shanske S, Keller RK, Haller RG, Davidson E, et al. Mitochondrial encephalomyopathy with coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 1997;**48**:1238-43.
- [90] Boitier E, Degoul F, Desguerre I, Charpentier C, François D, Ponsot G, et al. A case of mitochondrial encephalomyopathy associated with a muscle coenzyme Q10 deficiency. *J Neurol Sci* 1998;**156**:41-6.
- [91] Horvath R, Schneiderat P, Schoser BG, Gempel K, Neuen-Jacob E, Plöger H, et al. Coenzyme Q10 deficiency and isolated myopathy. *Neurology* 2006;**66**:253-5.
- [92] Lalani SR, Vladutiu GD, Plunkett K, Lotze TE, Adesina AM, Scaglia F. Isolated mitochondrial myopathy associated with muscle coenzyme Q10 deficiency. *Arch Neurol* 2005;**62**:317-20.
- [93] Gempel K, Topaloglu H, Talim B, Schneiderat P, Schoser BG, Hans VH, et al. The myopathic form of coenzyme Q10 deficiency is caused by mutations in the electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *Brain* 2007;**130**(Pt8):2037-44.
- [94] Gospe SM Jr, Lazaro RP, Lava NS, Grootsholten PM, Scott MO, Fischbeck KH. Familial X-linked myalgia and cramps: a nonprogressive myopathy associated with a deletion in the dystrophin gene. *Neurology* 1989;**39**:1277-80.
- [95] Doriguzzi C, Palmucci L, Mongini T, Chiado-Piat L, Restagno G, Ferrone M. Exercise intolerance and recurrent myoglobinuria as the only expression of Xp21 Becker type muscular dystrophy. *J Neurol* 1993;**240**:269-71.
- [96] Comi GP, Prella A, Bresolin N. Clinical heterogeneity in Becker muscular dystrophy. Genetic, biochemical and immunohistochemical correlates. *Brain* 1994;**117**:1-4.
- [97] Figarella-Branger D, Baeta Machado AM, Putzu GA, Malzac P, Voelckel NA, Pellissier JF. Exertional rhabdomyolysis and exercise intolerance revealing dystrophinopathies. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997;**94**:48-53.
- [98] Pénilson-Besnier I, Richard I, Dubas F, Beckmann JS, Fardeau M. Pseudometabolic expression and phenotypic variability of calpain deficiency in two siblings. *Muscle Nerve* 1998;**21**:1078-80.
- [99] Barresi R, Confalonieri V, Lanfossi M, Di Blasi C, Torchiana E, Mantegazza R, et al. Concomitant deficiency in β - and γ -sarcoglycans in 20- α sarcoglycans (adhalin) deficiency patients: immunohistochemical analysis and clinical aspects. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997;**94**:28-35.
- [100] Eymard B, Romero NB, Leturcq F, Piccolo F, Carrié A, Jeanpierre M, et al. Primary adhalinopathy (α sarcoglycanopathy): clinical pathologic and genetic correlations in 20 patients with autosomal recessive muscular dystrophy. *Neurology* 1997;**42**:1227-34.
- [101] Cagliani R, Comi GP, Tancredi L, Sironi M, Fortunato F, Giorda R, et al. Primary beta-sarcoglycanopathy manifesting as recurrent exercise-induced myoglobinuria. *Neuromusc Dis* 2001;**11**:389-94.
- [102] Nguyen K, Bassez G, Krahn M, Bernard R, Laforêt P, Labelle V, et al. Phenotypic study in 40 patients with dysferlin gene mutations: high frequency of atypical phenotypes. *Arch Neurol* 2007;**64**:1176-82.
- [103] Poppe M, Cree L, Bourke J, Eagle M, Anderson LV, Birchall D, et al. The phenotype of limb-girdle muscular dystrophy type 2I. *Neurology* 2003;**60**:1246-51.
- [104] Aboumoussa A, Hoogendijk J, Charlton R, Barresi R, Herrmann R, Voit T, et al. Caveolinopathy--new mutations and additional symptoms. *Neuromuscul Disord* 2008;**18**:572-8.
- [105] Cho DH, Tapscott SJ. Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DM1 and DM2. *Biochim Biophys Acta* 2007;**1772**:195-204.
- [106] Fishbein WN, Armbrustmacher VW, Griffin JL. Myoadenylate deaminase deficiency: a new disease of muscle. *Science* 1978;**200**:545-8.
- [107] Verzijl HT, Van Engelen BG, Luyten JA, Steenbergen GC, Van den Heuvel LP, ter Laak HJ, et al. Genetic characteristics of myoadenylate deaminase deficiency. *Ann Neurol* 1998;**44**:140-3.
- [108] Serratrice G, Bendahan D, Ribbens-Kozak G. Hyperthermie maligne. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-171-A-10, 2005, 13p.*

E. Salort-Campana (emmanuelle.salort-campana@ap-hm.fr).

J. Pouget.

Centre de référence des maladies neuromusculaires et de la SLA, Service du professeur Pouget, Hôpital la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Salort-Campana E., Pouget J. Intolérance musculaire à l'effort. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-003-E-10, 2010.*

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique