

MYALGIES DIFFUSES, INTOLERANCE A L'EFFORT ET MYOPATHIES

Christian Gilardeau

INTRODUCTION

Les myalgies diffuses rencontrées dans le cadre de l'activité physique chez l'adulte doivent faire évoquer l'existence d'une pathologie musculaire devant des critères cliniques de gravité et les données du bilan paraclinique de base. Ces éléments de suspicion permettent de distinguer les myalgies symptomatiques des réactions physiologiques normales ou même du déconditionnement à l'effort secondaire à la sédentarité ou au vieillissement.

SYMPTOMATOLOGIE FONCTIONNELLE DES MYOPATHIES : RAPPEL

La pathologie musculaire s'exprime cliniquement de façon très **protéïforme**.

On peut distinguer deux cadres selon l'importance du tableau douloureux

- Les pathologies où le tableau douloureux est absent ou au deuxième plan

Deux sous-groupes de pathologies sont identifiables :

- **les myopathies où prédomine le déficit de force** avec un tableau paralytique progressif variable selon le diagnostic, l'ancienneté du trouble et l'évolutivité. Les douleurs sont absentes ou rares et ne constituent pas le facteur limitant de l'activité physique. Le niveau observé de l'atteinte fonctionnelle interdit progressivement la pratique d'activités physiques soutenues dans les formes de l'adulte. Seule la pratique du vélo, dans certains cas et sous certaines conditions (notamment dans le cadre du réentraînement à l'effort), est possible et parfois souhaitable.

La pratique d'une activité sportive, parfois de compétition, est retrouvée dans 60% des cas (série personnelle) au stade pré-symptomatique lors de l'adolescence pour les formes à début tardif à l'âge adulte. Cette pratique sportive, quand elle est intensive, est parfois tenue pour responsable du déclenchement du déficit musculaire initial.

Ce cadre réunit les atteintes structurelles les plus fréquemment observées (dystrophie : 1/3000, syndromes myotoniques : 1/20 000).

- **les myopathies qui s'expriment par des déficits inconstants, modérés ou intermittents et une fatigue à l'effort** qui constituent les facteurs limitant l'effort. Ce cadre est compatible avec le maintien d'activités physiques (activités de la vie quotidienne et éventuellement sportives) et peut se révéler par une fatigue pathologique (myopathie distale, myasthénie, épisodes paralytiques récidivants des dyskaliémies, hyperthyroïdie, myosite à inclusion, myopathie cortisonique). La douleur est alors au second plan dans les causes de limitation de l'effort.

Le diagnostic différentiel est, pour ces deux sous-groupes, le syndrome de fatigue chronique.

- les pathologies musculaires où les myalgies sont au premier plan

Deux grands cadres sont à distinguer :

- **La pathologie dite fonctionnelle** (ou « psychogène » pour certains) (fibromyalgie, myogélose, points gâchettes, trigger points) où la symptomatologie au premier plan est la douleur permanente au repos, d'intensité fluctuante avec exacerbation modérée à l'effort, au froid et à l'émotion, de localisations isolées ou multiples et migratrices.

Dans les formes localisées ou régionales (myogélose, trigger points) le diagnostic peut être source de difficulté avec l'algoneurodystrophie (syndrome douloureux régional complexe) ou un tableau de neuropathie (fausses sciatiques).

Dans les formes à myalgies diffuses de la fibromyalgie le tableau clinique peut être atypique réalisant un tableau « pseudomyopathique » avec une expression mixte de repos et d'effort dans le territoire des muscles atteints. Le piège diagnostique est alors important surtout en cas de formes cliniques ne réunissant pas l'ensemble des critères diagnostiques : les 18 points douloureux recensés, les signes associés (fatigue, troubles du sommeil), la dépression (75% des cas), les antécédents de dépression (50% des cas)(15). Le doute peut être renforcé par la présence fortuite et non significative d'une augmentation discrète des CPK (moins de 2 fois la normale) et de signes électriques myogènes.

- **Les myopathies qui s'expriment par une symptomatologie douloureuse prédominante sans déficit paralytique majeur** (myopathies toxiques, endocriniennes, post-infectieuses, métaboliques, dystrophiques,) excepté les myopathies inflammatoires où le déficit est parfois important.

Parmi ces formes on retrouve **un tableau particulier** dont le mode de survenue à l'effort (intense ou prolongé) est alors au premier plan avec d'éventuels signes moteurs associés comme les crampes et la fatigue locale. Les myalgies +/- crampes constituent le facteur limitant qui entraîne l'interruption de l'activité sportive à la suite de laquelle la récupération va permettre la reprise d'activité. Il existe **un risque associé grave de rhabdomyolyse** (nécrose musculaire) où le muscle est gonflé et hyperalgique avec parfois syndrome de loge. On parle alors de **syndrome d'intolérance à l'effort** secondaire à des myopathies innées d'origine génétique (myopathies métaboliques, dystrophiques, mitochondriales).

C'est ce dernier cadre qui nous intéressera ici.

SIGNES FONCTIONNELS D'UNE MYOPATHIE DOULOUREUSE

L'interrogatoire recherche des **signes de gravité**

- **le début** dans l'enfance ou l'adolescence pour les maladies génétiques métaboliques (84% de formes de début avant l'âge de 15 ans dans le Mac Ardle)(20).

- **Les facteurs déclenchant la symptomatologie** : le seuil de tolérance à l'effort est abaissé soit lors d'un effort bref et intense (courir pour attraper son autobus, montée de deux étages)(Mac Ardle) ou lors d'un effort modérément intense (quelques centaines de mètres lors d'une course d'endurance)(déficit en

carnitine palmitoyl transférase (CPT)), un effort isométrique de soulèvement de charge ou bien encore un effort intense, prolongé et inhabituel (*hyperthermie maligne*). Rarement le facteur déclenchant est quasi-spontané à la marche (agrégats tubulaires) ou post-effort (déficit en AMP désaminase). L'effort déclenchant est stéréotypé pour un même patient.

- **la localisation des myalgies** : la topographie est atypique, dépassant le site des muscles mis en jeu par l'effort, de type bilatéral, le plus souvent proximale ou plus rarement distale.

- **l'intensité des myalgies** : très rapidement après l'apparition des myalgies l'intensité de celles-ci entraîne l'obligation d'arrêt.

- **le cortège des symptômes associés à l'effort** : crampes, syndrome de loge, déficit musculaire, claudication intermittente musculaire (faiblesse), tachycardie, dyspnée, vomissements, voire syncopes (21,24).

- **le deuxième souffle** : le sujet retrouve une capacité à l'effort supérieure à l'état initial, voire normale, avec disparition des douleurs après un ou plusieurs repos récupérateurs de durée variable (entre quelques minutes et 30 minutes). Ce phénomène est surtout présent dans les formes à début précoce (dans 50% des cas dans la maladie de Mac Ardle).

- **la durée de la récupération** supérieure à la notion habituelle de courbatures (3 jours à parfois plusieurs semaines).

- **une myoglobinurie à l'effort** : urines couleur thé, puis coca-cola ou rouge (50% dans la maladie de Mac Ardle)(14).

- **le profil évolutif** de l'affection: aggravation avec l'âge (Mac Ardle) mais adaptation fréquente du sujet à son trouble y compris au stade majeur de gravité avec présence de déficit.

LES SIGNES PHYSIQUES EVOCATEURS DE MYOPATHIE DOULOUREUSE

Les signes de gravité sont surtout présents dans les **formes évoluées**

- le gonflement et l'œdème musculaire (mollet, loge antéro-latérale de jambe, avant-bras) associés au repos ou seulement à l'effort ;

- la douleur à la palpation des masses musculaires avec recrudescence des myalgies et des crampes au testing isométrique ;

- le déficit musculaire localisé aux ceintures (plutôt au niveau pelvien que scapulaire) ou global (au repos ou seulement à l'effort) ;

- l'amyotrophie ou l'hypertrophie musculaire (hypothyroïdie) ;

- la difficulté de desserrer les doigts après un effort de serrage ou une poignée de main (Brody, Mac Ardle) ;

- les signes de surcharge métabolique : hépatomégalie.

Si l'examen est normal au repos, il doit être recommencé au décours immédiat de l'effort responsable de la symptomatologie. L'examen neurologique est toutefois la plupart du temps normal **surtout aux stades de début** (70% des cas dans la maladie de Mac Ardle).

RAPPEL EPIDEMIOLOGIQUE DES MYOPATHIES DOULOUREUSES

De façon générale la prévalence des douleurs d'origine musculosquelettique est élevée dans les pays développés (25%) et touche toutes les classes d'âge à partir de l'adolescence.

La fréquence retrouvée des myopathies dans les séries varie selon différents

critères liés à l'activité du service : recrutement, âge de la population et surtout l'approfondissement du bilan (biopsie musculaire ou non).

La mise en perspective épidémiologique révèle **une grande disparité** entre:

- **la fréquence élevée de la pathologie fonctionnelle** (ou psychogène): 1 à 2% de la population sans différence liée à la provenance géographique ou l'ethnie avec une grande prédisposition féminine (un homme pour deux femmes).

- **la rareté des myopathies**

- *Exemples de fréquences par pathologie :*

- myopathies inflammatoires auto-immunes : 6 à 7 individus sur 100 000.

- maladie de Mac Ardle (glycogénose de type V): inconnu (orphanet)

- glycogénose de type II : 1/40 000.

- *Exemples de fréquences par type de symptômes :*

Dans l'intolérance à l'effort (4) les fréquences retrouvées sont:

- en présence de **myalgies présentant des signes de gravité** associées à la faiblesse musculaire on retrouve 7,4% de myopathies métaboliques.

- en présence de **rhabdomyolyse** le taux de myopathies métaboliques diagnostiquées s'élève (23% à 47%).

- *Part respective de chacune des myopathies en service spécialisé.*

Chauvet retrouve par ordre de fréquence décroissant : myopathies inflammatoires (35 cas), pathologie fonctionnelle (24 cas), inclassable (7 cas), myopathies métaboliques (5 cas), toxiques (4 cas), infectieuses (4 cas), amylose (3 cas), carence en vit B12, déficit en carnitine, hyperparathyroïdie (1 cas).

L'étude cumulée des cas publiés dans les séries de cinq services spécialisés en 2004 retrouve 110 cas dont le détail est par ordre décroissant: déficit en CPT II : 39 cas, glycogénose : 40 cas (24 Mac Ardle, 9 PbK, 3 PGMA, 2 déficit en phosphoglycérate kinase (PGK), 2 déficits en phosphofructokinase (PFK), 1 LDH), mitochondriale (26 cas), 3 déficit en MAD, 1 bêta-oxydation.

Depuis cette date (2004) la capacité de mise en évidence d'une nouvelle étiologie (**déficit en dystrophine**) a augmenté progressivement la proportion relative de ce diagnostic (de 5 à 80% du total des syndromes d'intolérance à l'effort).

PATHOLOGIE MUSCULAIRE DOULOUREUSE : STRATEGIE D'EXPLORATION

En l'absence d'éléments fortement évocateurs, l'algorithme de la stratégie diagnostique comprend **trois temps** afin de rationaliser pour des raisons d'efficacité, de coût et de disponibilité de moyens :

- **Examens de première intention** : le bilan d'orientation

La pratique de ce bilan sera à éviter dans un contexte aigu (< 3 mois) évocateur d'une infection virale banale (grippe, coxsackie, parvovirus, mononucléose infectieuse, herpès).

- **Les buts** du bilan d'orientation sont :

- d'**éliminer** une intolérance physiologique chez un sportif constatant des courbatures après un effort inhabituel et dont les performances diminuent vers la quatrième ou la cinquième décennie (21,23,24) ;

- d'**éliminer** d'emblée les formes très évocatrices de **fibromyalgie** en évitant deux écueils : un excès de biopsie musculaire chez les patients

fibromyalgiques (23 à 30% des patients biopsiés) et l'excès de diagnostic de fibromyalgies devant une atteinte structurelle du muscle. Il faut **éviter** de faire systématiquement de la fibromyalgie un diagnostic d'élimination après un bilan comprenant la biopsie musculaire, du fait du risque de pérenniser le syndrome polyalgique en renforçant le modèle à « **causalité circulaire** » (5) ;

Seules les formes **pseudomyopathiques** nécessiteront un bilan plus complet ;

- de **rassurer** un patient ayant fait un épisode unique de myoglobinurie après un effort excessif en hypokaliémie sous la chaleur après intensification de l'entraînement(exemple : marathon, musculation)(14) ;

- **enfin et surtout d'argumenter la suspicion d'une pathologie musculaire.**

- **Le bilan** comporte les recherches suivantes:

- **les signes aspécifiques d'atteinte musculaire :**

- *les enzymes musculaires* (à pratiquer avec un délai de deux semaines après une chirurgie, un accouchement ou une simple injection IM et un délai de 3 jours en cas d'effort) : CPK de base ou à l'effort. On considère comme fortement évocateur un taux au repos franchement augmenté (>5 fois la normale). Toutefois le dosage peut être normal en dehors des épisodes de rhabdomyolyse, dans les myopathies métaboliques (60% dans les déficits en CPT) et à l'opposé fréquemment anormal dans les dystrophinopathies, les glycoséoses (>80%) et dans certaines myopathies acquises (hyperthyroïdie). L'aldolase et la LDH sont moins fréquemment altérée en cas de lyse cellulaire.

Un taux normal de CPK au repos ne peut donc pas permettre d'éliminer un diagnostic de myopathie métabolique.

- *l'EMG* à la recherche de signes myogènes sur différents sites (quadriceps, jambier antérieur, deltoïde, biceps): potentiels d'amplitude diminuée, brefs, polyphasiques, décharges myotoniques. Toutefois les enseignements peuvent être pauvres en l'absence de déficit permanent (EMG normal dans 50% des cas dans la maladie de Mac Ardle).

- **les signes inflammatoires** VS, CRP, électrophorèse des protéines,

- **les signes de rhabdomyolyse aiguë : urgence vitale** (14)++

- Les CPK sont massivement élevées (10000 à 100000)

- *La myoglobinémie* : le taux habituel dans les myopathies est compris entre 200 et 5000 ng/ml. Le risque de complications graves dans le cadre de la rhabdomyolyse survient au delà de 5000.

- *La myoglobinurie* : les urines deviennent rouges quand l'excrétion de myoglobine dépasse 250g/ml.

- *Les autres anomalies biologiques* afin de dépister les complications : hyperleucocytose, anémie, hypercréatininémie, hyperkaliémie, hypocalcémie (hypercalcémie si rhabdomyolyse chronique), hyperphosphatémie, hyperparathyroïdie secondaire, l'hyperuricémie (PPL, PFK).

Il faut se souvenir que **la première cause de rhabdomyolyse**, avant le sport et les myopathies, reste l'**alcoolisme**.

- **les signes de surcharge métabolique** : hypoglycémie, augmentation des transaminases,

- **les signes d'hémolyse** : NFS, plaquettes(PFK)

- **les signes endocriniens** : glycémie, ionogramme sanguin, calcémie, phosphorémie, TSH, cortisol.

- **les signes infectieux** : transaminases, sérologie hépatite B et C, VIH, HTLV I.

Dans 5% des cas de rhabdomyolyse on retrouve une infection (grippe,VIH, entérovirus). Les myopathies post-virales sont des polymyosites ou des myosites à inclusions.

- **les signes d'imagerie** :

Scanner et IRM musculaire sont normaux excepté les signes aspécifiques constatés dans les formes évoluées de myopathies métaboliques avec amyotrophie. Une augmentation insuffisante du signal en T2 après l'effort (bien corrélée avec le ph) est parfois observée dans les glycogénoses de type V et VII et dans les myopathies mitochondriales. *Un hypersignal en T2 est noté en cas de rhabdomyolyse.* Dans les myopathies inflammatoires on observe des hypersignaux à partir des séquences STIR. L'IRM permet de guider l'éventuelle biopsie musculaire.

- **Examens de seconde intention**

Le bilan sera orienté **selon les éléments évocateurs** à la recherche des pathologies acquises suivantes:

Légionellose, trichinose, cysticerose, toxoplasmose, Sida, Lyme), entérovirus (Coksackie B4 (Bornholm)), herpès 6, parvovirus B19, dengue, ostéomalacie (vit D), STH, recherche de syndrome sec, etc...

- **Examens de troisième intention**

Leur but est d'authentifier en **service spécialisé une myopathie innée après avoir éliminé les causes de myopathie acquises** et de préciser le type du déficit métabolique ou structural en explorant le métabolisme à l'effort, à jeun et après un repas riche en glucides. Les tests métaboliques seront choisis en fonction de l'orientation clinique .

Ainsi, un tableau d'intolérance à l'effort apparaissant lors d'un effort bref avec un signe du second souffle, des CPK élevées, un EMG positif fera suspecter une **glycogénose** où l'IRM, qui a remplacé le test d'effort, orientera la biopsie musculaire vers le déficit enzymatique en cause.

Dans les cas moins caractéristiques avec examen neurologique, CPK et EMG négatifs on cumulera les explorations métaboliques pour augmenter la sensibilité de l'étude qui peut déboucher en l'absence d'argument vers une biopsie chirurgicale.

Les tests proposés sont :

- **Test à jeun** après un repas riche en glucides : déficit de la chaîne respiratoire : augmentation du rapport lactate/ pyruvate surtout en période post-prandiale ;

- **Test FIET** (Forearm Ischemic Exercice Test) : on demande au patient de pratiquer des exercices de contraction au niveau de l'avant-bras ;

- Glycogénose V et VII : pas d'augmentation de la lactatémie et pic d'ammoniémie ;

- déficit en maltase acide (MAD) : pas d'élévation de l'ammoniémie ;

- anomalies mitochondriales : anomalie de la pression veineuse.

- **L'épreuve d'effort sur cycloergomètre**

Lors du test on recueille des paramètres biochimiques sanguins associés à une analyse cardio-respiratoire afin d'évaluer les potentiels d'oxydoréduction cytoplasmique et intramitochondrial.

- déficit de la chaîne respiratoire : VO max et VT abaissés (57% à 64% de positivité), hyperlactacidémie.

- glycogénose : VO₂ max altéré (70% de la normale), pas d'augmentation de la lactacidémie.

- **S-RMN musculaire du phosphore 31**. Après analyse au repos, pendant et après l'exercice enregistrement de variation de pH intracellulaire, de la phosphocréatine, du phosphate inorganique (3). Les possibilités diagnostiques sont en développement depuis 20 ans pour de nombreuses pathologies :

- hyperthermie à l'effort, glycogénose, myopathies mitochondriales, dystrophie.

- insuffisance de la lipolyse mitochondriale (66% de rendement diagnostique) le rapport phosphocréatine/phosphore inorganique diminue, le temps de resynthèse de la phosphocréatine (17).

- déficit chaîne respiratoire (myopathies mitochondriales) : augmentation de la concentration d'ADP libre, acidose limitée, baisse du rapport Pcr/Pi (66% de sensibilité).

- glycogénose de Mac Ardle: modification du pH avec alcalinisation pendant l'effort et acidification retardée (100% de sensibilité), persistance du signal du phosphate inorganique à la phase de récupération, diminution de l'activité de l'ATP.

- le simple déconditionnement à l'effort peut être mis en évidence même en l'absence d'anomalies de la masse musculaire.

Malheureusement aucune des techniques présentées ne permet à elle seule de détecter tous les désordres métaboliques musculaires.

- **La biopsie musculaire** (deltoïde+) : c'est la clef du diagnostic si elle est chirurgicale et parfois réitérée :

- histologique : anomalies morphologiques comme vacuoles de glycogène (glycogénose), de lipide, ragged red fibers (mitochondrie)

- histoenzymologie: déficit en PPL, en MAD, cytochrome oxydase.

- immunohistochimie, Western blot: anomalies dystrophiques

- étude biochimique : mesure activités enzymatiques

- tests de contracture à l'halothane et à la caféine si suspicion d'hyperthermie maligne.

Toutes étiologies confondues, pour le diagnostic d'organicité, la valeur prédictive positive de la biopsie musculaire est de 100%, la valeur prédictive négative de 100%, la sensibilité de 29%, la spécificité de 100% .

Elle est spécifique dans 28% des cas (Chauvet).

- **les tests génétiques** pratiqués à partir du tissu musculaire, des leucocytes ou du sang : les dystrophinopathies, l'hyperthermie maligne et la maladie de Mac Ardle.

Enfin n'oublions pas qu'après explorations, quelles que soient les équipes, **un taux de myopathies avérées, compris entre 10 et 15%, reste de diagnostic indéterminé** malgré un statut clinique d'handicapé du sport chez un sujet jeune.

LES DIAGNOSTICS

Les myopathies douloureuses comportent des entités acquises (myopathies inflammatoires, endocriniennes, toxiques, infectieuses) et innées d'origine

généétique (métaboliques, mitochondriales). Le cadre nosologique des atteintes d'origine génétique s'est enrichi depuis quelques années de variétés nouvelles de plus en plus nombreuses.

Sont exclues parmi ce cadre les myopathies métaboliques ou acquises, dont la présentation clinique est liée au déficit moteur sans myalgies (déficit en maltase acide, déficit en carnitine, formes oculaires des myopathies mitochondriales).

- LES MYOPATHIES INNEES

- les myopathies métaboliques

Le cadre des syndromes d'intolérance à l'exercice ne comportait encore récemment que peu de pathologies métaboliques parmi lesquelles les glycogénoses et les lipidoses. Dorénavant, le cadre (8) s'est enrichi d'entités nouvelles grâce notamment à la biochimie moléculaire ce qui rend le sujet moins mystérieux. Toutefois les difficultés liées à la mise en pratique de certaines techniques biologiques, associées quelques fois à la normalité des explorations (mitochondriales) y compris de la biopsie musculaire (déficit en AcyCoAdéshydrogénase) provoquent parfois un grand retard diagnostique (19).

- Les déficits en enzymes glycolytiques : les glycogénoses

Les déficits touchent la glycogénolyse (dégradation du glycogène en glucose-1-phosphate) ou la glycolyse (dégradation du glucose-1-phosphate en pyruvate et lactate).

- Déficit en phosphorylase (PPL): *Maladie de Mac Ardle*

La maladie débute dans l'enfance ou l'adolescence par une fatigabilité excessive et une myoglobulinurie intermittente avec des myalgies/crampes lors d'efforts brefs, intenses ou isométriques. Le phénomène du second souffle, considéré comme caractéristique, survient dans seulement 75% des cas. Après 1 ou 2 minutes, l'effort est repris avec une meilleure endurance et une réduction des douleurs musculaires.

Les adolescents sont systématiquement considérés dans cette première phase comme « tire-au-flanc » ou « flemmard » lors du sport scolaire.

La maladie touche la glycogénolyse. C'est la plus fréquente des glycogénoses.

La transmission est autosomique récessive et le gène est connu (11ème paire). Il n'y a pas de corrélation phénotype/génotype.

Les explorations :

- Test d'ouverture et de fermeture du poing après avoir gonflé un brassard à tension : incapacité de poursuivre l'effort au delà de 30 sec ;

- CPK : la plupart du temps élevées au repos (en moyenne 22 fois la normale : 4400) (9) ;

- EMG : pas d'activité lors de crampe, signes myogènes en cas de déficit permanent ;

- Scanner : normal ;

- IRM (phosphore 31): absence de baisse du ph à l'effort ou sous ischémie et élévation anormale du rapport phosphocréatine/phosphore inorganique. Les modifications ne surviennent parfois que 24 heures après l'effort (T2 et STIR) ;

- lactacidémie : pas d'augmentation sous ischémie à l'effort ;
- myoglobulinémie : élevée dans 50% des cas :
 - Biopsie musculaire (100% d'anomalies) : fibres nécrotiques, accumulation de PAS, phosphorylase négative dans les fibres et positive dans les parois vasculaires ;
 - en microscopie électronique le glycogène en excès siège sous le sarcolemme dans l'espace intermyofibrillaire et dans les myofibrilles.

- *Déficit en phosphofructokinase : **maladie de Tarui***

La maladie touche la glycolyse.

La clinique est voisine de la maladie de Mac Ardle (Serratrice) à part la possibilité d'atteinte du membre supérieur et la moindre fréquence du phénomène de second souffle.

Les perturbations biologiques sont identiques à part :

- l'augmentation plus franche des CPK ;
- biopsie : diminution de l'activité de la phosphofructokinase en histochimie ;
- l'IRM différente de l'aspect du Mac Ardle avec accumulation de sucre phosphatés.

- *Les autres glycoséoses* sont, pour l'instant, rapportées de façon exceptionnelle:

- Déficit en phosphorylase kinase
- Déficit en phosphoglycérate-kinase
- Déficit en phosphoglycérate-mutase
- Déficit en lactate déshydrogénase
- Déficit en enzymes débranchantes (Cori-Forbes)

- **Les lipidoses**

- *Déficit en **carnitine palmityl transférase (CPTII)**:*

Le début se fait dans l'enfance ou chez l'homme jeune. D'autres facteurs que l'effort déclenchent les symptômes : le froid, le jeûne, le manque de sommeil et les infections. L'absence de prodromes entraîne une répétition des accès. L'ensemble de la musculature peut être touchée et pas seulement les muscles soumis à l'effort.

Il n'y a pas de signes précoces d'alarme lors d'un effort court ce qui peut conduire le patient à prolonger son effort jusqu'à la myolyse. Il n'y a pas de crampes ni de contractures à l'effort mais seulement des myalgies.

Les CPK, les lactates à l'effort, l'IRM sont habituellement normaux en dehors des accès et de l'épreuve du jeûne.

La biopsie est la plupart du temps normale ou, plus rarement, positive en démontrant une myopathie lipidique. Seul le dosage enzymatique sur le muscle est significatif.

- *Déficit en **AcylCoAdéshydrogénase** à très longue chaîne (VLCAD)*

Le diagnostic est très récent grâce aux innovations biochimiques (spectrométrie de masse) et l'étude du profil des acylcarnitines.

- **Déficit en enzymes mitochondriales : myopathies mitochondriales**

La mitochondrie fournit 90% de la production d'ATP. L'intolérance à l'effort, marquée par une fatigabilité et des myalgies, est associée à d'autres manifestations cliniques (ptosis, ophtalmoplégie, cardiopathie, diabète, surdité, neuropathie, ataxie cérébelleuse, épilepsie, accidents vasculaires). Cliniquement l'atteinte débute dans l'enfance avec une gêne pour des activités très modestes, comme monter un escalier. Ces atteintes évoluent vers une faiblesse et un déficit musculaire permanent et plus diffus que dans les glycogénoses ou les lipidoses (membres, tronc, face).

Les dosages des complexes de la chaîne respiratoire montrent un déficit.

Les CPK peuvent être normales. La production exagérée de lactates est le phénomène majeur. L'hyperlactacidémie est retrouvée à l'épreuve d'effort sur bicyclette ergométrique et même parfois au repos. L'IRM est positive dans 2 cas sur 3 en montrant une réduction de la synthèse de la phosphocréatine (aspect marbré du sartorius gracilis). La biopsie affirme le diagnostic en montrant des fibres déchiquetées surchargées en mitochondries.

C'est la biopsie musculaire qui permet de préciser le diagnostic en cas d'hésitation avec la myasthénie. L'ADN mitochondrial peut montrer une mutation.

- Hyperthermie d'effort : syndrome de Brody (3)

L'anomalie est liée à la perturbation de la libération et de la recaptation du calcium lors de la contraction et de la relaxation musculaire dans le myocyte.

La fréquence peut être sous-estimée (400 cas à Marseille).

Dans le syndrome d'hyperthermie les symptômes surviennent lors d'un effort intensif et inaccoutumé (marche militaire, chaleur excessive, body building, alcool) pouvant entraîner une rhabdomyolyse et évoluer de façon sévère même hors contexte myopathique (glycogénose, myopathie mitochondriale). Les signes neurologiques, outre la fièvre au dessus de 41° et l'intolérance à l'exercice, comportent des troubles de la conscience, des vomissements, des signes de souffrance cérébrale et des risques d'insuffisance rénale. Le test de contracture à l'halothane et à la caféine est positif.

Ce syndrome s'exprime parfois dans un contexte anesthésique (hyperthermie maligne) après l'utilisation de produits fluorés. L'IRM permet de remplacer la biopsie (test de contracture) dans certains cas, ce qui justifie le test systématique à l'halothane et à la caféine.

Dans le syndrome de Brody la symptomatologie à l'effort est modérée et s'accompagne de troubles de la relaxation avec incapacité de desserrer le poing lors de l'épreuve de la poignée de main. La lactacidémie est normale au repos et élevée à l'effort (Brody 21). La biopsie affirme le diagnostic en montrant l'absence de calcium ATPase dans les fibres de type II.

- Déficit en AMP-désaminase

Ce déficit peut aggraver le déficit en phosphorylase.

- Les agrégats tubulaires

L'aspect d'agrégats tubulaires est constitué d'amas dans les fibres de type II.

Nouveautés thérapeutiques des myopathies métaboliques (18)

- Maladie de Pompe (glycogénose de type II): enzymopathie substitutive par la alglucosidase alpha (coût du traitement: 300 000 euros/an) ;

- Déficit en carnitine palmytil-transférase: régime riche en acide gras à chaîne moyenne et bézafibrate ;
- Mac Ardle: ingestion de saccharose 30 minutes avant l'effort ;
- Mac Ardle et myopathie mitochondriales : réentraînement à l'effort avec programme aérobique : 14 semaines sur ergocycle à raison de 4 séances de 30 à 40 minutes par semaine : amélioration de 36% des performances musculaires et réduction du temps d'apparition du second souffle (Mac Ardle).

- Les myopathies structurales
- Dystrophinopathies

Devant un tableau d'intolérance à l'effort ne relevant pas d'une cause métabolique il faut rechercher une anomalie de la dystrophine ou encore d'autres protéines de structure : calpaïne, dysferline, sarcoglycane qu'on retrouve habituellement dans les myopathies avec déficit moteur prédominant (Duchenne, Becker). L'élévation des CPK au repos est importante (>1000UI/l).

- Syndromes myotoniques proximaux (PROMM, canalopathies)

Le tableau clinique d'intolérance à l'effort est associé à d'autres troubles : cataracte, atteinte cardiaque. La biopsie montre une hypertrophie des fibres de type II et le bilan biologique une augmentation des gamma-glutamyl-transpeptidases.

LES MYOPATHIES ACQUISES

- Les myopathies endocriniennes (4)

Le diagnostic repose avant tout sur le contexte mais la sémiologie musculaire peut être inaugurale dans 20% des cas. Toutefois le piège est de se fier au seul contexte et d'oublier les formes associées (ex : myopathie mitochondriale et insuffisance surrénalienne).

- **l'hypothyroïdie** : c'est la première étiologie en ordre de fréquence des formes douloureuses de myopathie endocrinienne. Le tableau musculaire comporte faiblesse des membres inférieurs et pseudomyotonie qui expliquent la lenteur bien connue des mouvements. Le diagnostic est facile puisque les CPK (10 fois la normale) et la myoglobulinémie sont franchement élevées. L'examen met en évidence un myoedème.

- **les hyperthyroïdies** : la sémiologie musculaire, qui peut précéder les autres signes de la maladie, comporte surtout des signes de faiblesse sans atrophie avec déficit dans 2/3 des cas mais l'atteinte est peu douloureuse, sauf dans les épisodes de thyrotoxicose. L'exophtalmie est une conséquence de l'atteinte musculaire oculaire.

Les CPK sont normaux mais l'EMG est positif. Pas de contribution apportée par la biopsie musculaire qui n'est pas spécifique. La récupération sous traitement est habituelle sauf en cas de myasthénie associée.

- **les hypercorticismes** (12,13) : les myalgies sont fréquentes (>70%) et un déficit proximal (membres inférieurs) existe dans 80% des cas. L'atrophie est au premier plan et proportionnellement supérieure au déficit. L'atteinte est lentement réversible sous traitement (exercice, régime hyperprotidique..)

- **l'insuffisance surrénalienne** : le tableau comprend un déficit (dans 50% des cas), des myalgies sur les fléchisseurs avec fatigabilité mais

surtout des crampes. Les explorations de base (CPK, EMG) et même la biopsie musculaire sont négatives.

- **la privation oestrogénique** liée à la ménopause et l'arrêt d'un traitement substitutif pourrait entraîner des myalgies (16).

- **l'acromégalie**

- **l'hyperparathyroïdie**

La myopathie est proximale (membres inférieurs) avec douleurs tendinomusculaires et hyperréflexie. Le bilan de base musculaire est normal ainsi que la biopsie.

- **l'ostéomalacie** : 1/3 des patients ostéomalaciques souffrent de myalgies et de faiblesse musculaire à prédominance proximale régressives sous traitement.

- **le diabète** : la myopathie est infra-clinique et les douleurs, quand elles sont présentes, sont d'origine neuropathiques (cruralgies).

- **Les myopathies inflammatoires** (5) (auto-immunes dans 80% des cas : polymyosite, dermatomyosite ; secondaires dans 20% : infectieuses et post-infectieuse, vascularite, parasitaire, Gougerot-Sjogreen, BBS)

Les myalgies siègent aux ceintures. Les myopathies inflammatoires auto-immunes sont liées à un dysfonctionnement de l'immunité cellulaire et humorale. L'antigène causal n'est pas connu sauf dans des formes secondaires aux infections par toxoplasme et rétrovirus.

Les myalgies sont fréquentes au stade aigu dans le cadre du syndrome grippal de nombreuses infections virales (grippe, hépatite virale, Coxsackie CMV, EBV, Parvovirus B19, Chikungunya...). L'évolution vers une myosite prolongée est rare dans le cadre de certaines infections virales ou bactériennes (Coxsackie B, hépatite B, VIH, HTLV1, légionellose, Lyme, herpès (6)). Une rhabdomyolyse est possible (5% des cas).

Le diagnostic d'étiologie virale a une implication thérapeutique puisqu'on observe une amélioration clinique de l'atteinte musculaire sous traitement antiviral :

- lamivudine, Interféron alfa, en cas d'hépatite B ou C,
- foscarnet pour l'herpès 6,
- trithérapies pour le VIH,
- gammaglobuline polyvalente pour les entérovirus et le parvovirus,
- pleiconaril pour les entérovirus.

La trichinose, par la présence de larve, et la toxoplasmose entraînent des myalgies.

Dans la maladie de Gougerot-Sjogreen 10 à 15% des patients présentent des myalgies. Le tableau anatomopathologique comprend des myosites et des myosites à inclusion.

La sensibilité des explorations couplées dans le cadre des myopathies inflammatoires auto-immunes (EMG et CPK) est forte : 82% et 76% (Chérin).

L'EMG montre la triade : potentiels de faible amplitude, brefs et polyphasiques, potentiels de fibrillation et salves pseudomyotoniques.

- **Les myopathies iatrogènes** (5):

Le tableau anatomoclinique est dans la plupart des cas celui d'une intolérance avec myalgies banales. Rarement est réalisé un tableau reproduisant une myopathie structurale vraie, avec risque de rhabdomyolyse dont le pronostic

toutefois diffère le plus souvent de la forme idiopathique.

Si le type de complication dépend de l'agent causal et de la durée d'exposition, il dépend également de la susceptibilité du sujet (2).

Les myopathies décrites sont :

- *Tableau de nécrose locale après injection intramusculaire* : AINS, anesthésiques locaux, diazépam, bêta-lactamines ou chlorpromazine. Le tableau anatomopathologique peut être celui d'une fasciite nécrosante (AINS) ;

- *Les myopathies hypokaliémiques* : glucocorticoïdes, diurétiques ;

- *La rhabdomyolyse* : exceptionnelle avec les statines (surtout depuis le retrait de la cérivastatine), les fibrates uniquement s'il existe des facteurs associés (hypothyroïdie, coprescription : erythromycine, macrolides). Le contrôle biologique commence avant le traitement en cas de facteur de risque associé.

- *Polymyosite* :

- *La D-pénicillamine* : 1% des patients traités pour une PR développe la pathologie au bout de quelques jours sans effet dose/dépendant. Le délai de récupération peut être très variable (de 6 semaine à 6 mois) (1,2).

Autres médicaments responsables : tiopronine, antithyroïdiens de synthèse, cytokines, phénylbutazone, cimétidine, sulfamides, pénicilline, minocyclines et hypocholestérolémiantes.

- *L'hyperthermie maligne* : hors contexte anesthésique on retrouve l'usage des neuroleptiques.

- *Fasciites* au L-tryptophane (interdit depuis 1995) ou aux huiles espagnoles.

- *Myofasciite à macrophages* : si la notion de vaccination contre l'hépatite B survenant dans un délai de 15 mois est en cause avec une réaction locale, aucun lien n'a été démontré entre le vaccin et un tableau plus diffus.

- *Les myopathies mitochondriales* (AZT, cyclosporine). L' AZT en traitement prolongé provoque des myalgies associées à un déficit proximal modéré des membres supérieurs. Les CPK sont normales. La biopsie montre des fibres rouges déchiquetées (« *ragged red fibers* »).

- Les neuropathies

Les neuropathies peuvent donner des myalgies (Chauvet) et des signes d'anomalies musculaires (8 cas sur 90) à l'EMG (anomalies mixtes) avec augmentation des CPK et même des anomalies à la biopsie (2 sur 8) en cas d'amylose.

A part l'amylose la pratique de la biopsie musculaire dans ces cas de neuropathies sera réfutée.

EN CONCLUSION

L'enquête diagnostique devant des myalgies chroniques ou récidivantes et le dépistage des myopathies douloureuses nécessitent une approche en plusieurs temps.

La recherche d'une myopathie d'origine génétique n'est à envisager qu'après avoir éliminé une pathologie acquise ou fonctionnelle et recueilli des arguments positifs suffisants afin d'éviter des explorations lourdes, coûteuses et inutiles. La

découverte de nouveaux diagnostics a déjà modifié le cadre de l'intolérance à l'effort et laisse envisager d'autres découvertes.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Bannwarth B. Pathologie musculaire iatrogène. Rev rhum.2002; vol 69(4):411-6.
- 2- Bannwarth B. Drug-induced myopathies. Expert Opin Saf.2002; 1:27-46.
- 3- Bendahan D. Explorations de la fonction musculaire par spectrométrie et imagerie de résonance magnétique. Rev Neurol 2006.vol 162;n°4:467-84.
- 4-Berthelot JM Pathologies endocriniennes et muscles. Rev rhum.2007;vol 75(n°2):172-7.
- 5- Bougeon P. Les myopathies innées et acquises. Act Pharm. 2008. vol 47(471) :10-21.
- 6- Cardon T. Diagnostic des algies diffuses. Rev Rhu. 2003;vol 70(4):288-91.
- 7- Chérin P. Maladies et syndromes systémiques Paris Flammarion Médecine-Science:2000,597-622.
- 8- Cozon G. Syndrome de fatigue chronique et fibromyalgie. Rev Fra lab.2008 ; Vol n°38(n°404 :25-30.
- 9- Delmont E. Maladie de McArdle (glycogénose de typeV): étude clinique, biochimique et génétique d'une cohorte de cinq patients français. Rev neurol 2008;164(11):912-6.
- 10- Drouet A. Comment organiser le bilan de syndrome d'intolérance musculaire à l'exercice (SIME). Rev Neurol .2004.vol 160(n°11):1102-12.
- 11- Duquesnoy B. Recommandations de la section rachis de la Société Française de Rhumatologie sur l'approche multidisciplinaire de la douleur lombaire. Rev Rhum. 2001;68:192-4.
- 12- Eymard. B. Panorama des maladies musculaires in Actualités en rééducation des maladies neuromusculaires de l'adulte. Springer;2008.
- 13- Eymard B. Un patient suspect d'affection musculaire ? Rev Neurol.2003 ; vol 159(n°1):114-21.
- 14- Guis S. Physiopathologie et tableaux cliniques des rhabdomyolyses. Rev Rhum.2005 ;vol 72(9):796-806.
- 15- Hudson JI. The relationship between fibromyalgia an major depressive disorders. Rheum Dis Cluin North Am.1996;22:285-304.
- 16- Kahn M.F. Does hormone replacement therapy discontinuation cause musculoskeletal pain? Joint Bone Spine.2006; 73: 488-9.
- 17- Laforêt P. Intolérance à l'effort et rhabdomyolyse d'effort : étiologies et démarche diagnostique. Rev neurol 2004;vol 160(n°2):217-23.
- 18- Laforêt P. Nouveautés dans le traitement des myopathies métaboliques. Rev neurol 2007.vol 163(n°10):930-5.
- 19- Laforêt P. Manifestations musculaires du déficit en AcylCoA déshydrogénase à très longue chaîne (VLCAD). Rev neurol 2007.vol163:51-2.
- 20- Pavic M. Maladie de Mac Ardle diagnostiquée après 30 ans : à propos de 12 cas. Rev Mes Int.2003.14(11):716-20.

- 21- Serratrice G. Exercice intolerance, muscle contracture. Springer Verlag.1999;1:208.
- 22- Serratrice G. Dystrophinopathie pseudométabolique sans anomalie immuno-histochimique. Rev Neur.2000 ;vol 156(n°2) :175.
- 23- Serratrice G. Intolérance musculaire à l'effort. EMC Neurologie1999.
- 24- Serratrice G. Myalgies et crampe d'effort. J Traumatol Sp.2002 ;vol 19(2) :100-5.