

INTOLERANCE A L'EFFORT : QUEL BILAN ?



DES Neurologie Mars 2017
Dr Jean-Baptiste NOURY

Intolérance à l'effort

Symptomatologie musculaire chronique rythmée par l'effort
Pendant ou après l'effort
Selon type / intensité de l'effort

Avant tout douloureuse > Déficit

Raideur > Courbatures > Crampes > Rhabdomyolyse



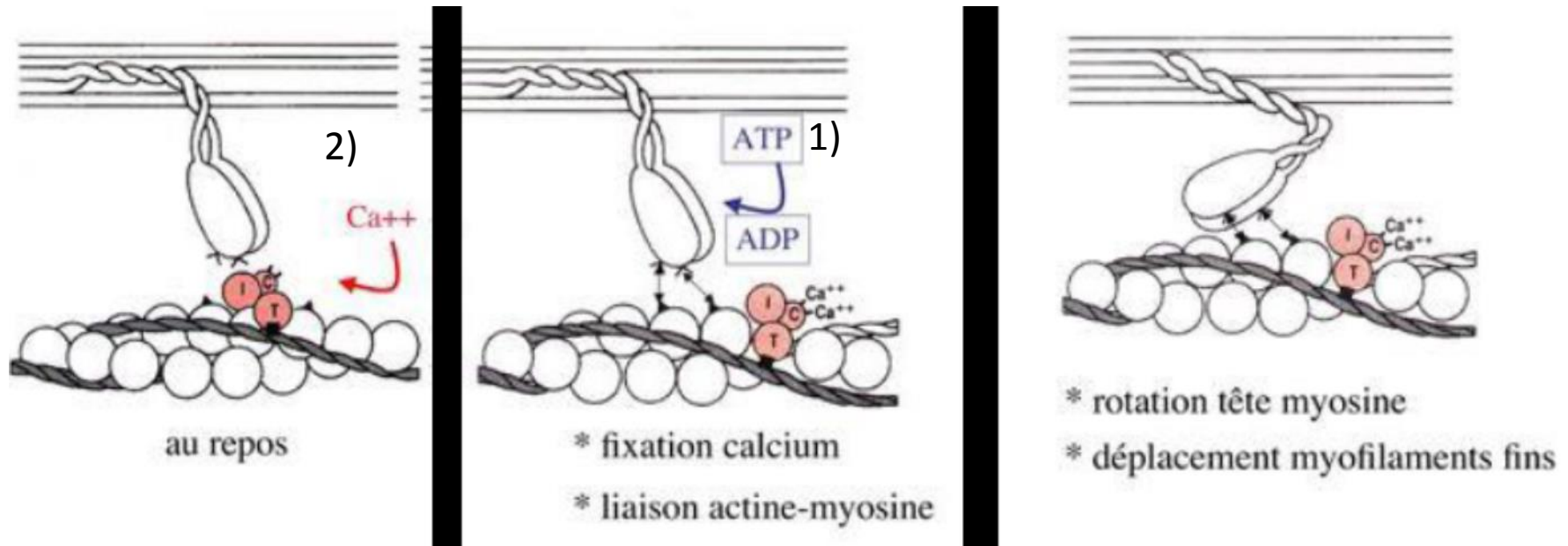
Pbs rhumatologiques
Fibromyalgie
Désentraînement

Intolérance à l'effort



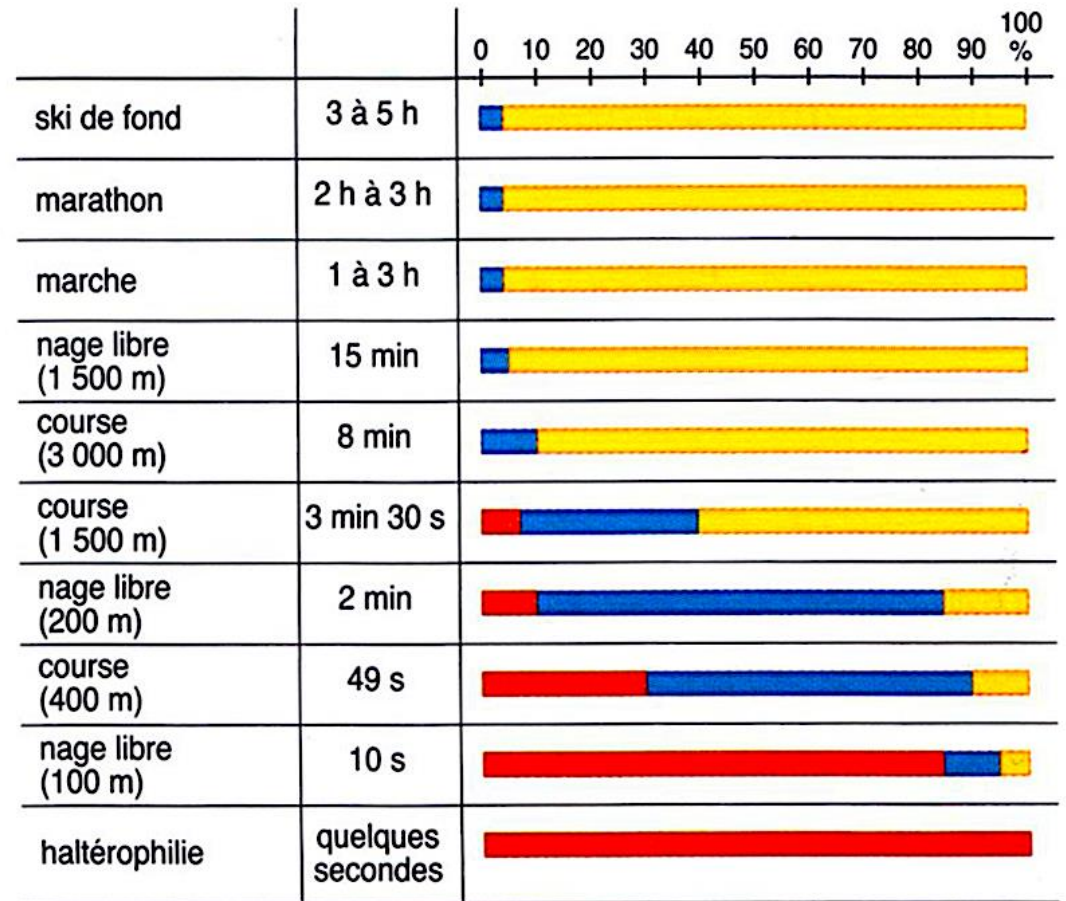
Myopathie métabolique ?

=Maladies génétiques liées à un déficit du métabolisme énergétique du muscle squelettique / Production d'ATP



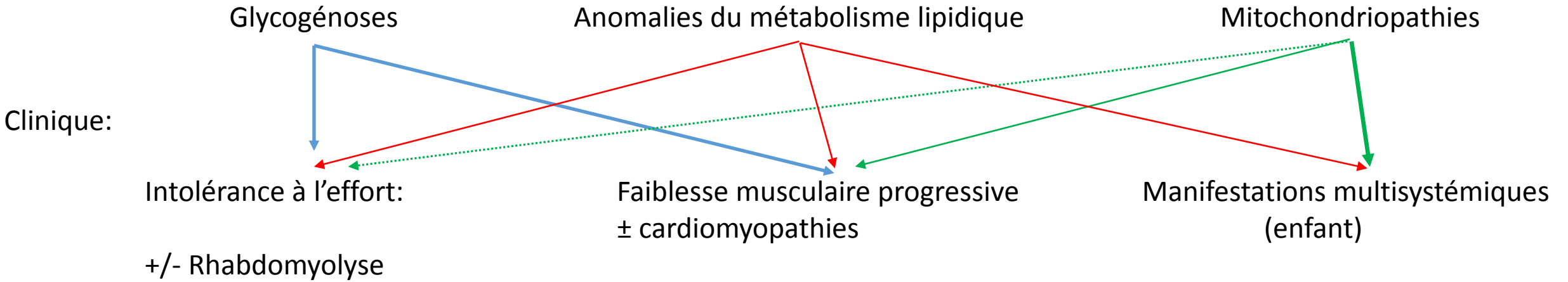
Formes pseudométaboliques de myopathies 3)

| Source d'énergie | Substrat | Durée de sollicitation maximale |
|----------------------------|-----------------|---------------------------------|
| Anaérobie alactique | ATP | 2 - 3 s |
| | CP | 5 - 7 s |
| | Phosphate total | 7 - 10 s |
| Anaérobie lactique | Glycogène | 3 min |
| Aérobie | Glycogène | 45 - 90 min |
| | Triglycérides | plusieurs heures |

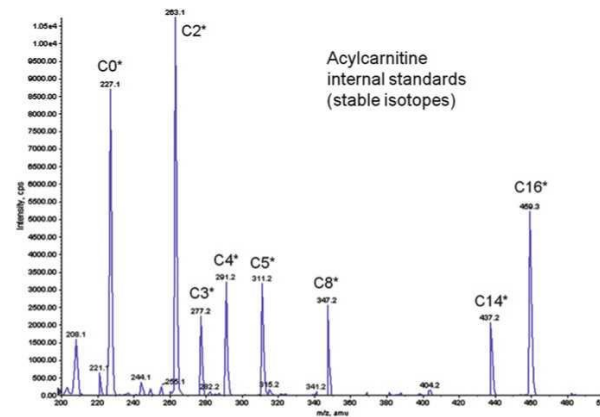


- voie anaérobie de la phosphocréatine
- métabolisme anaérobie (fermentation lactique)
- métabolisme aérobie (respiration)

Myopathies métaboliques / ATP



- Epreuves d'effort:
- Test non ischémique de l'avant-bras
 - Grip Test*
 - Epreuve d'effort sur bicyclette



Glycogénoses

= anomalies de la glycolyse

> Type V: Mc Ardle > Déficit en myophosphorylase

Début dans l'enfance

Intolérance à l'effort

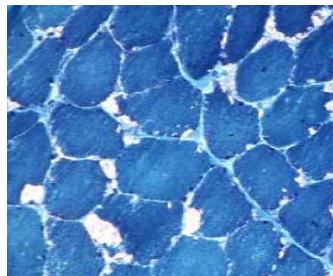
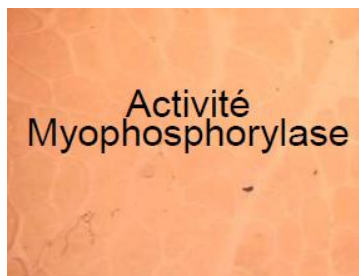
Myalgies, crampes lors des efforts

Second souffle

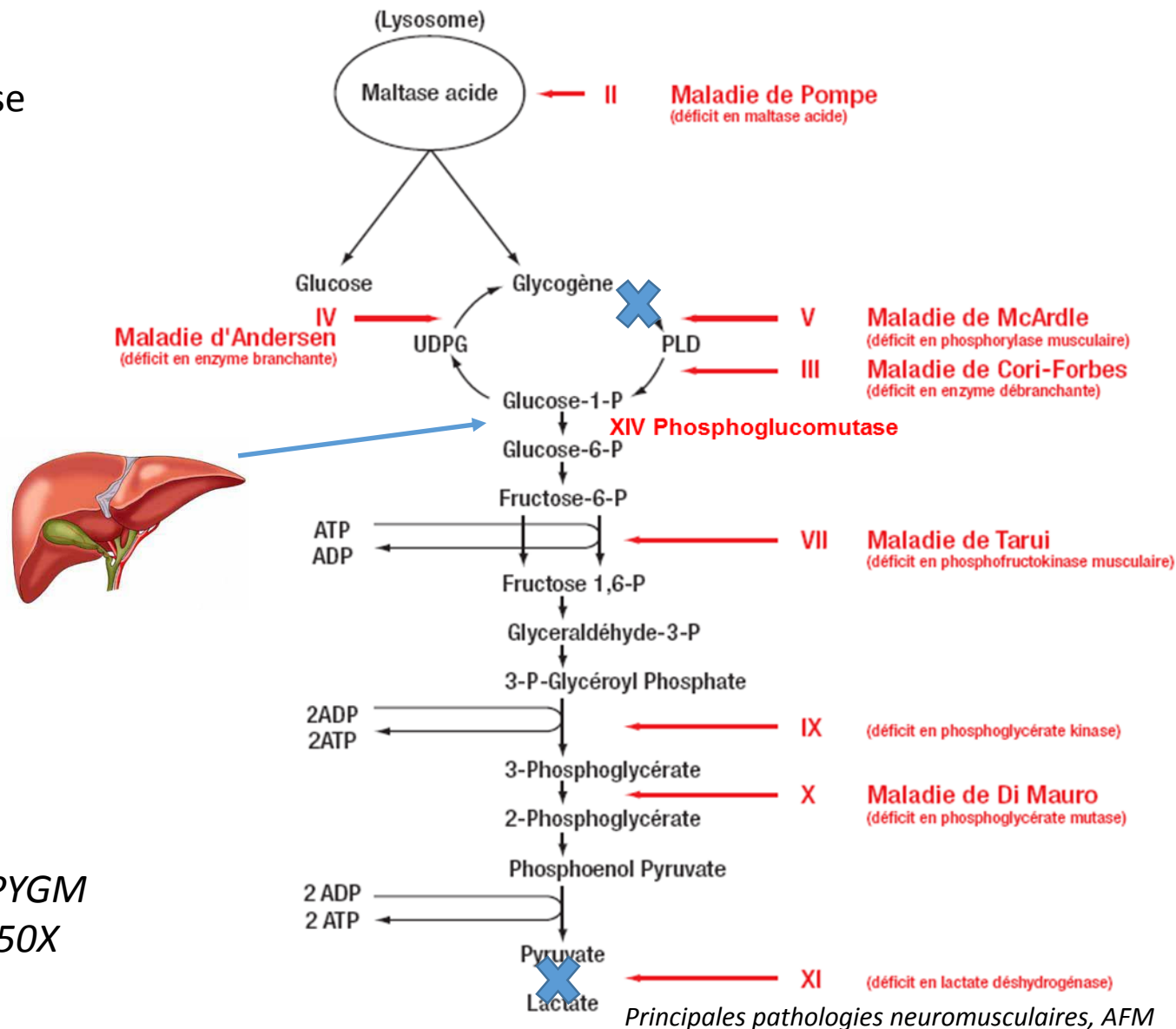
Myoglobinurie

CPK repos élevées

Faiblesse musculaire tardive



Gène *PYGM*
R50X



Grip Test

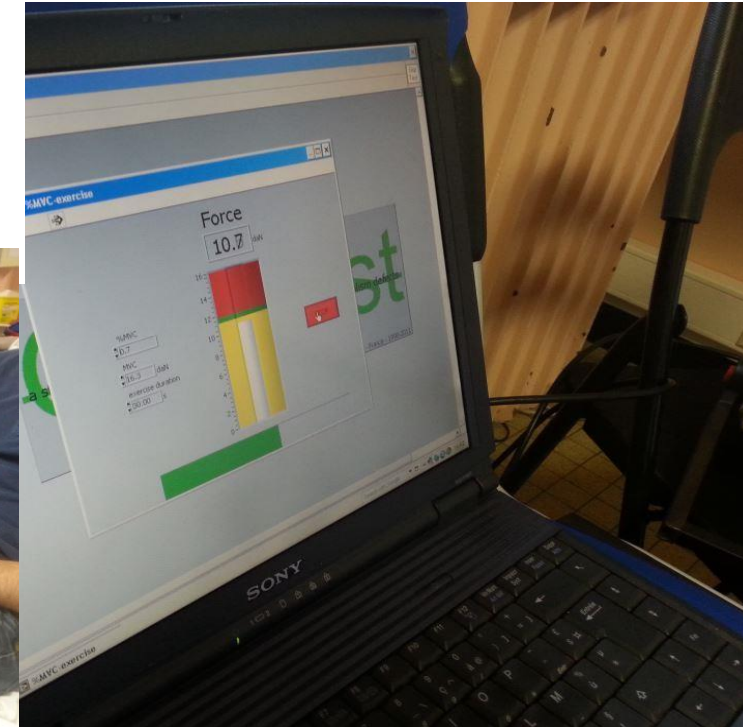
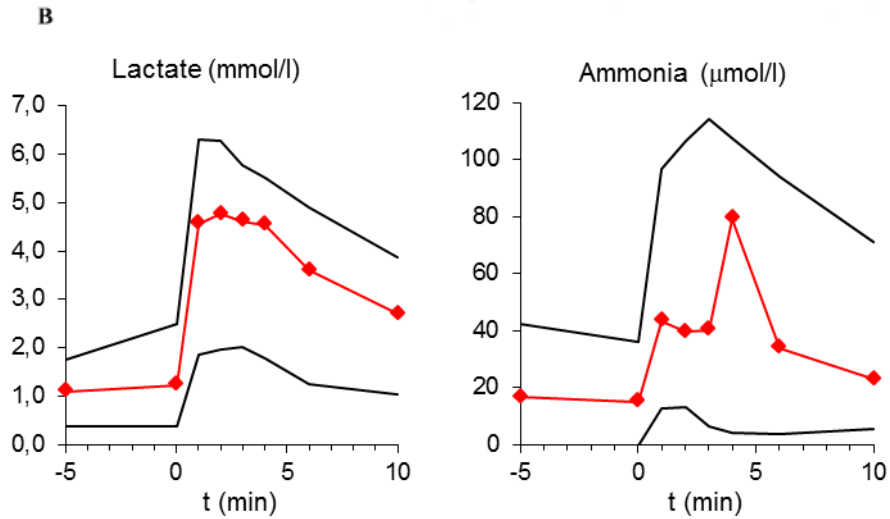
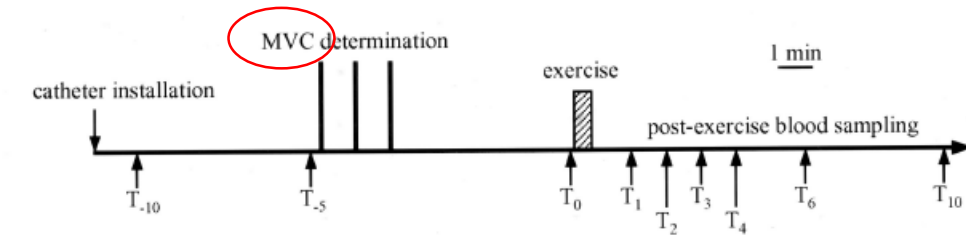
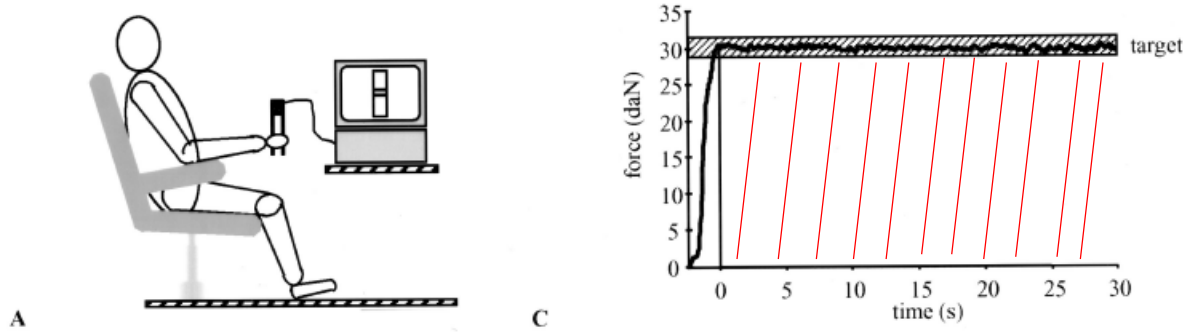
MVC théorique (daN) =

$$(13,925 \times \text{sexe}) + (1,427 \times \text{IMC}) + (0,314 \times \text{circonférence de l'avant-bras}) - (0,141 \times \text{âge} + 0,926);$$

avec pour le sexe 0 si femme et 1 si homme.

Energie Mécanique

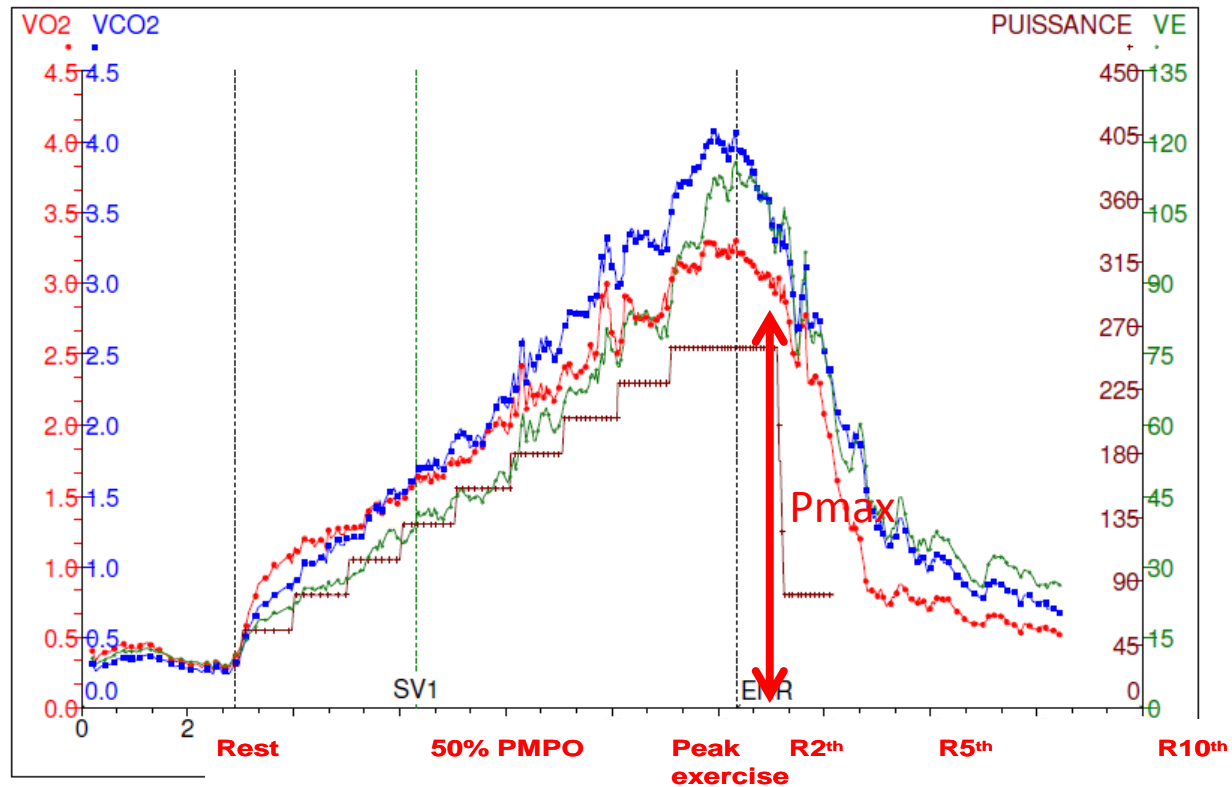
Figure 1. Placement of the patient for the grip test (A); schema of blood sampling (B); force profile during the 70% maximum voluntary contraction (C).



Epreuve d'effort triangulaire sur vélo



Ammonium
Lactate



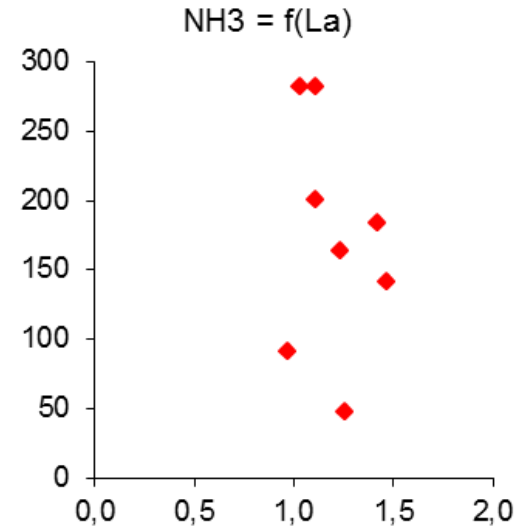
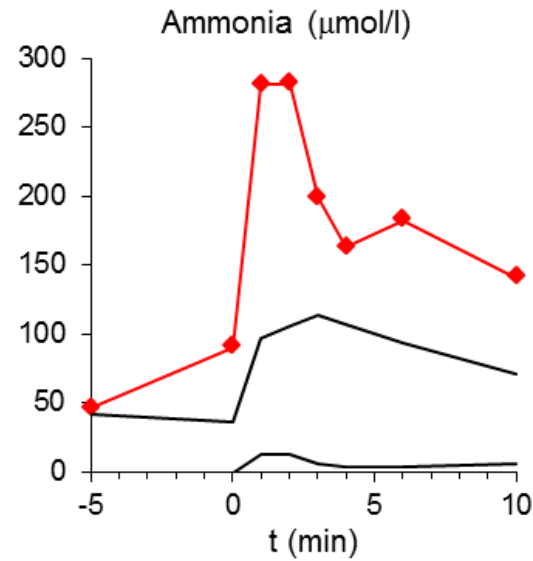
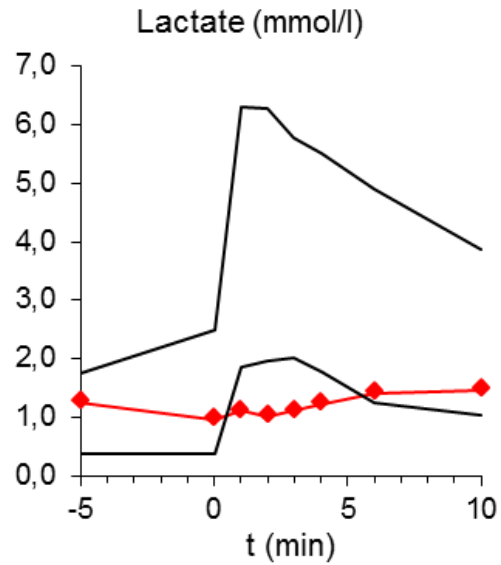
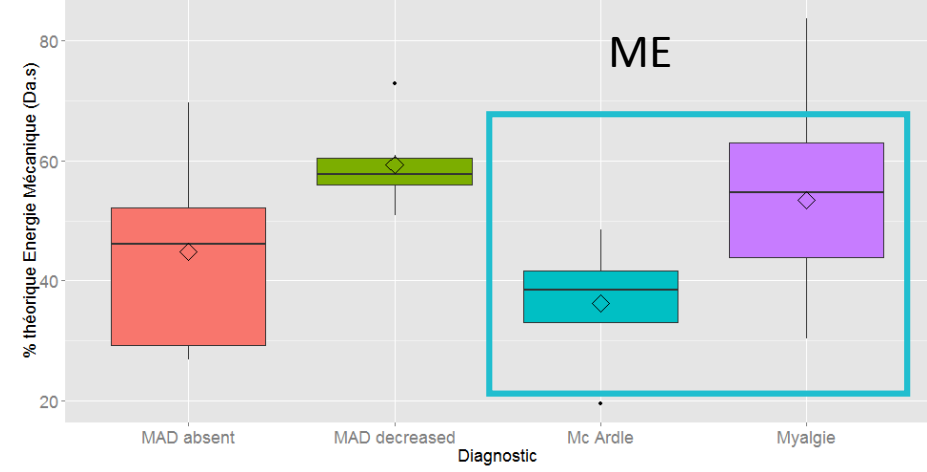
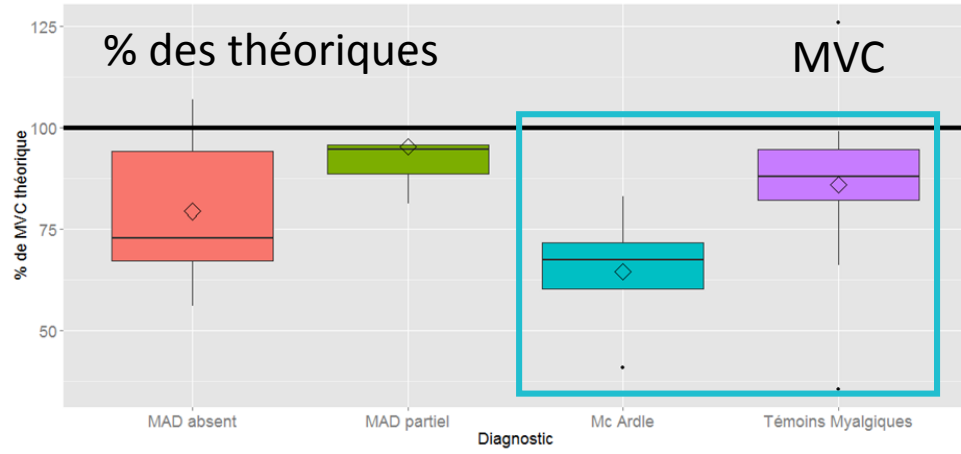
$$P_{\text{max théorique}} (W) = (VO_{2\text{max}} - VO_{2\text{repos}} (L/mn)) / 10,3$$

VO₂max théorique Pour un homme :
Poids (kg) x (50,72 – 0,372 x âge (années))

Pour une femme :
(42,8 + poids (kg)) x (22,78 – 0,17 x âge (années))

$$\text{Rendement} = (VO_{2\text{max}} - VO_{2\text{repos}}) / P_{\text{max}}$$

Mc Ardle



Variation

Lactates < 1 mmol/L

NH3 > 100 µmol/L

Autres GSD

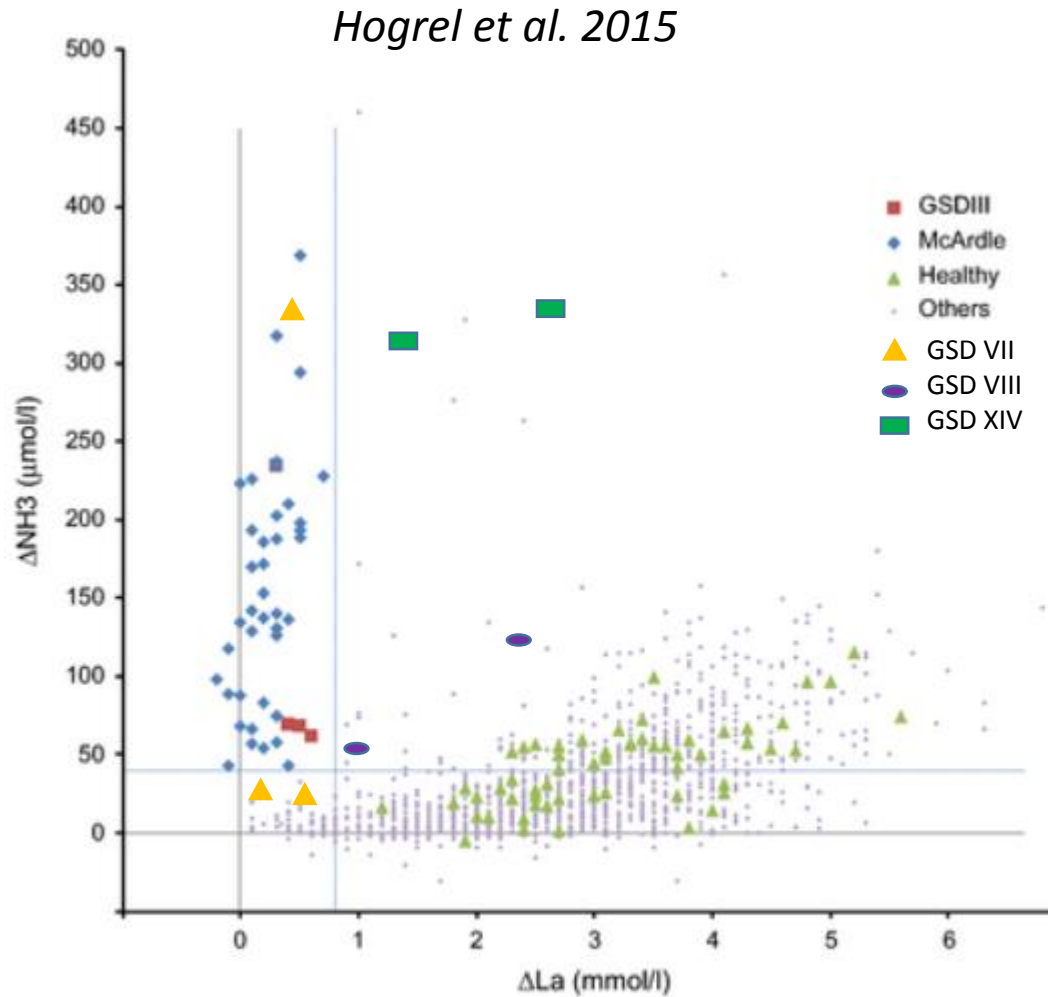
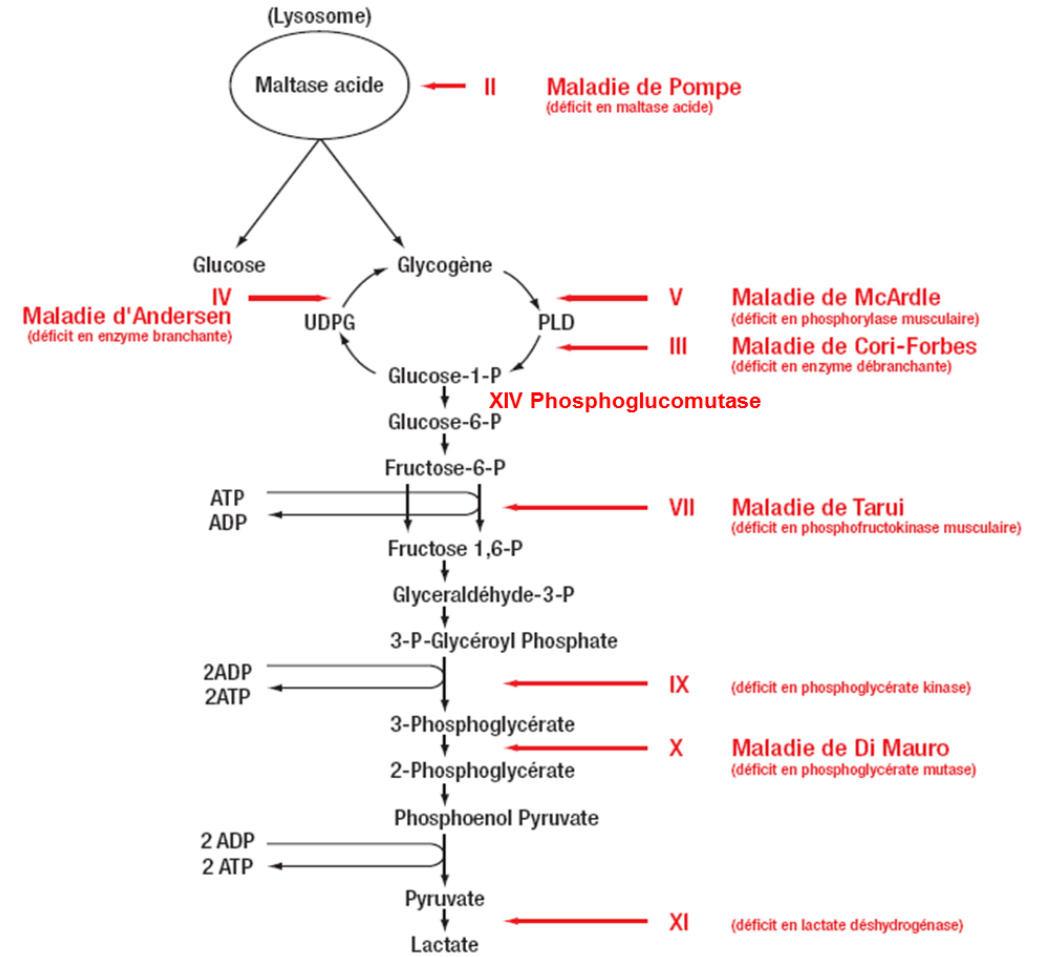


Figure 1. Plot of $\Delta La - \Delta NH_3$ for the whole population (1226 patients and 60 controls). A lactate rise < 0.8 mmol/l and an ammonia rise > 40 $\mu\text{mol/l}$ discriminated all McArdle patients from normal subjects. Four patients with glycogenosis type III were also found within these values.



Variation NH_3 élevée > Glycogénose? > Biopsie musculaire

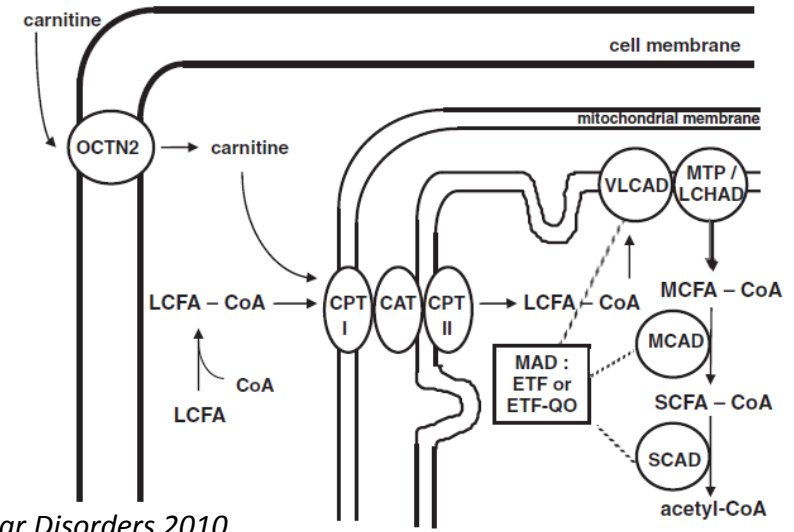
Anomalies du métabolisme des lipides

Se révélant par une intolérance à l'effort

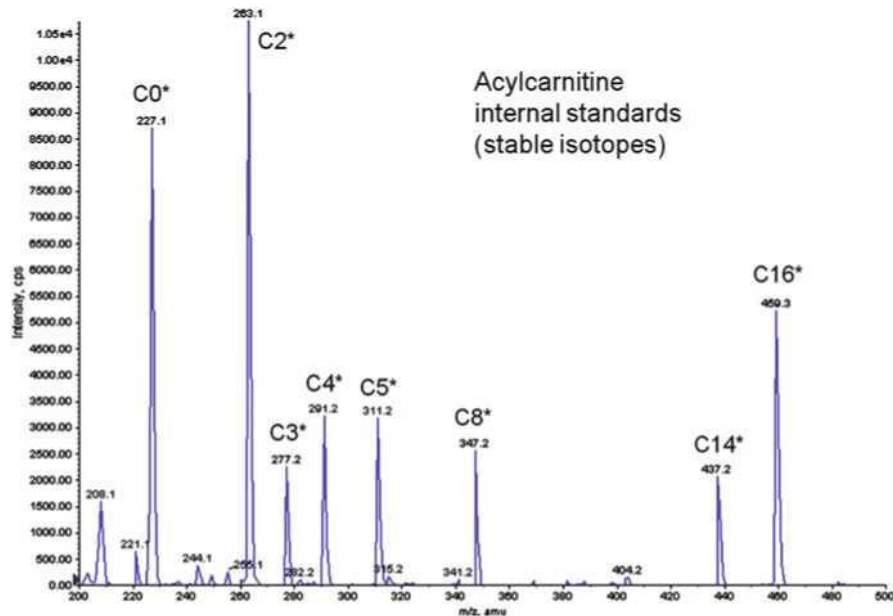
CPT II, VLCAD, TFP, ETF

Grip Test Normal

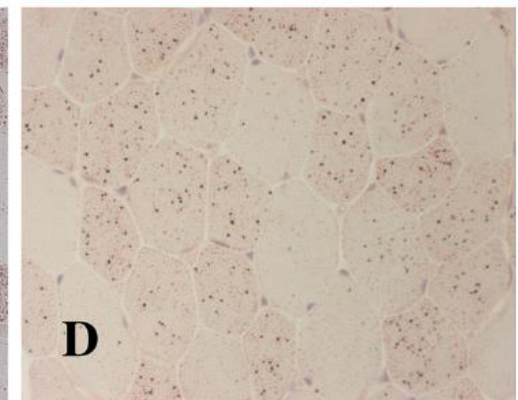
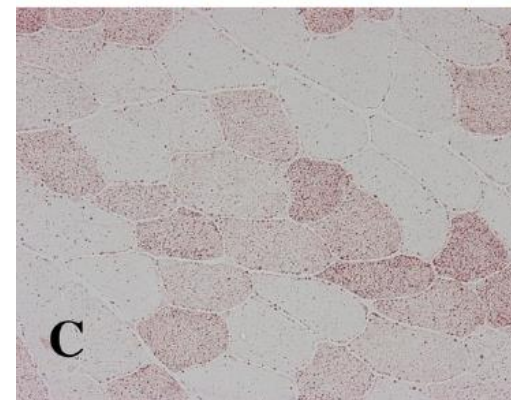
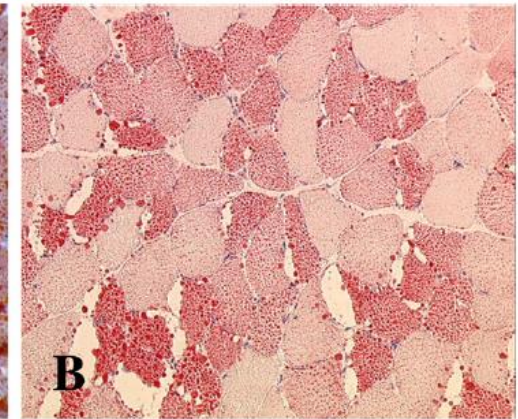
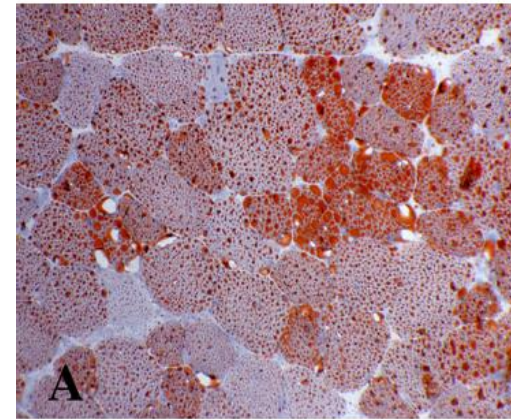
Rhabdomyolyse / jeun / fièvre
Hypoglycémie
Cardiopathie
(Neuropathie)



Laforêt et al. *Neuromuscular Disorders* 2010



Acylcarnitine
internal standards
(stable isotopes)

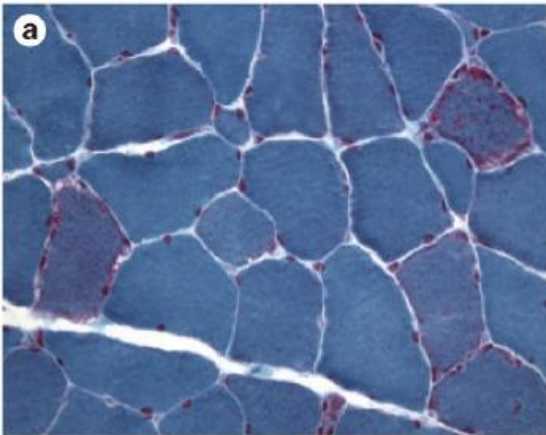


mitochondriopathies



EMG: PUMs brefs proximaux,
neuropathie sensitive.

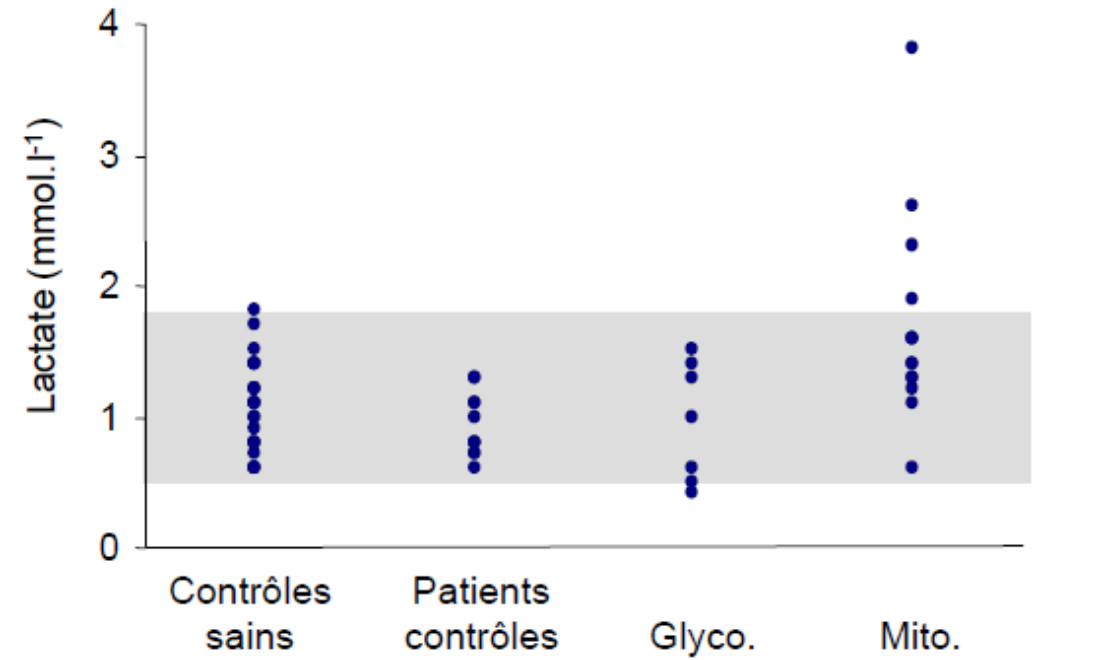
Hyperlactatémie de repos



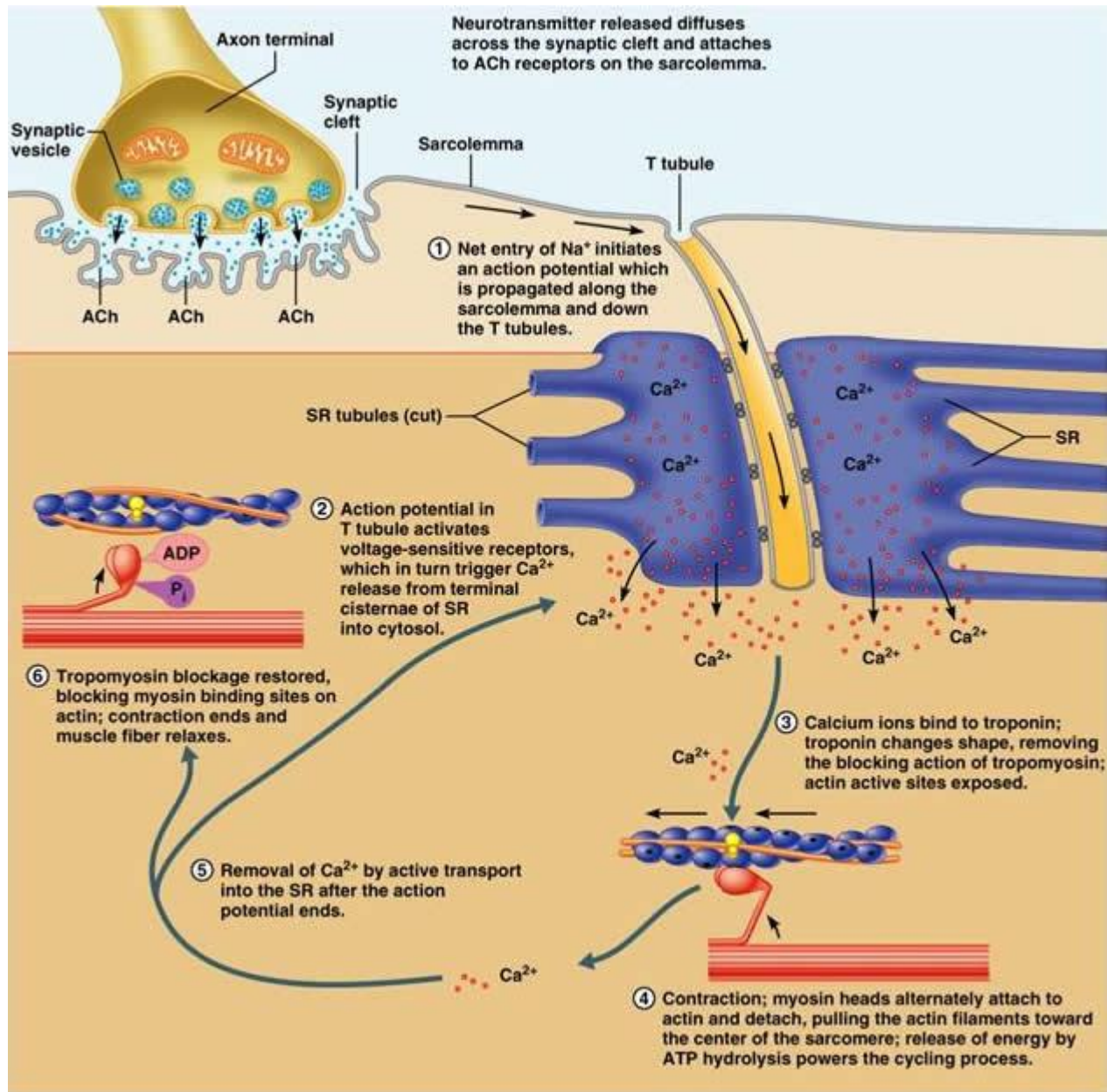
RRF



Cox -



Hogrel et al.





Dystrophies myotoniques

- DM1 Steinert
- DM2 PROMM

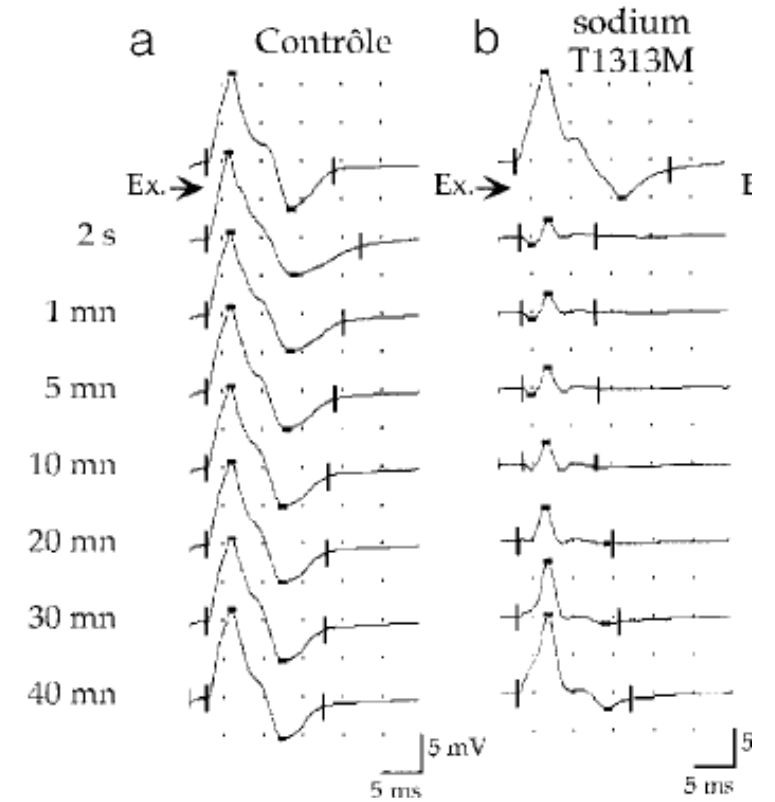
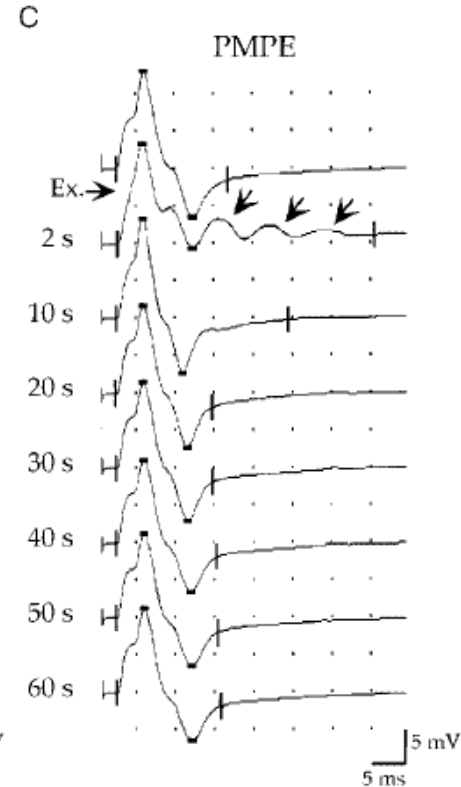
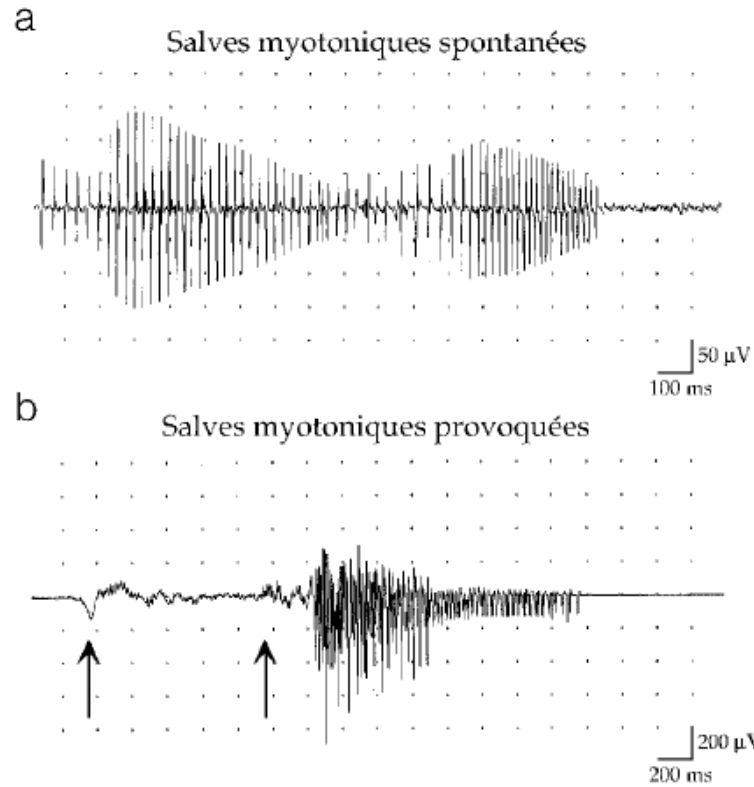
Myotonies non dystrophiques

- Myotonie congénitale (Cl-)
- Myotonie du canal sodique
- Paramyotonie congénitale

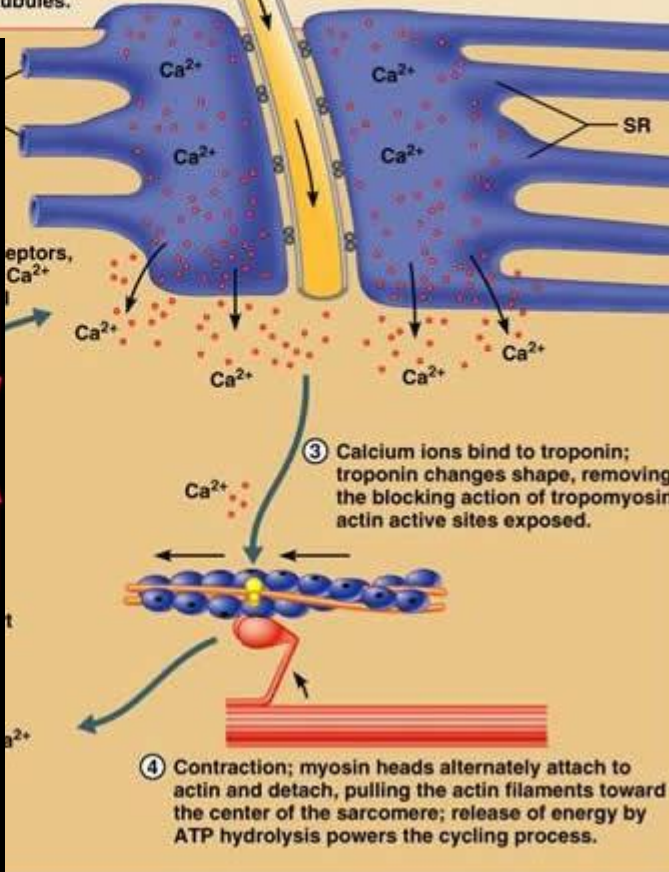
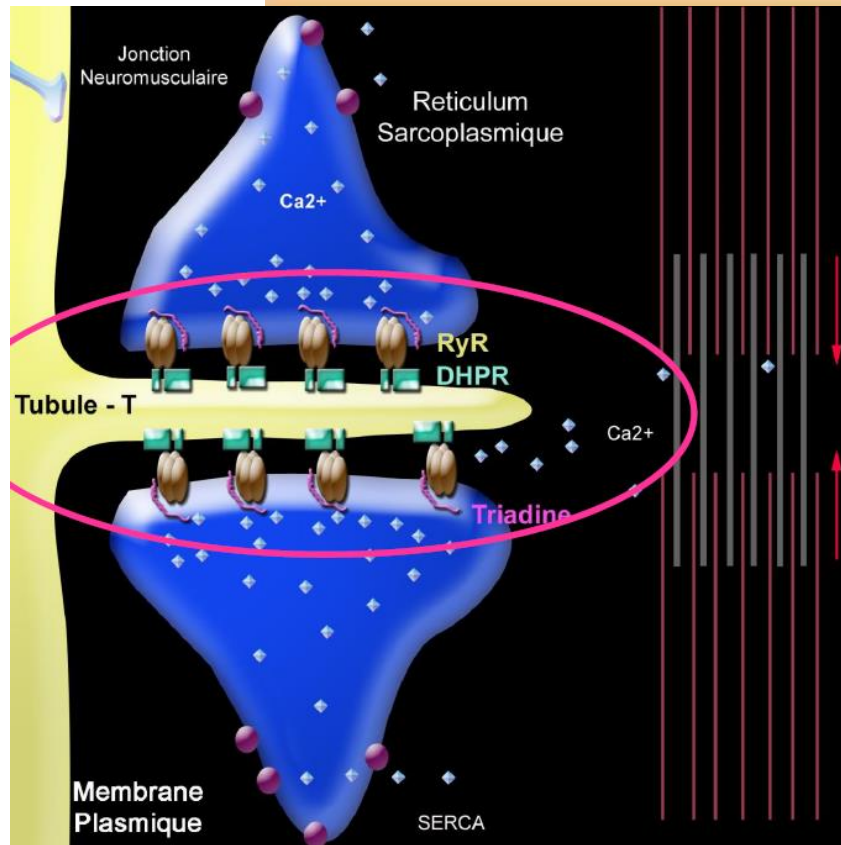
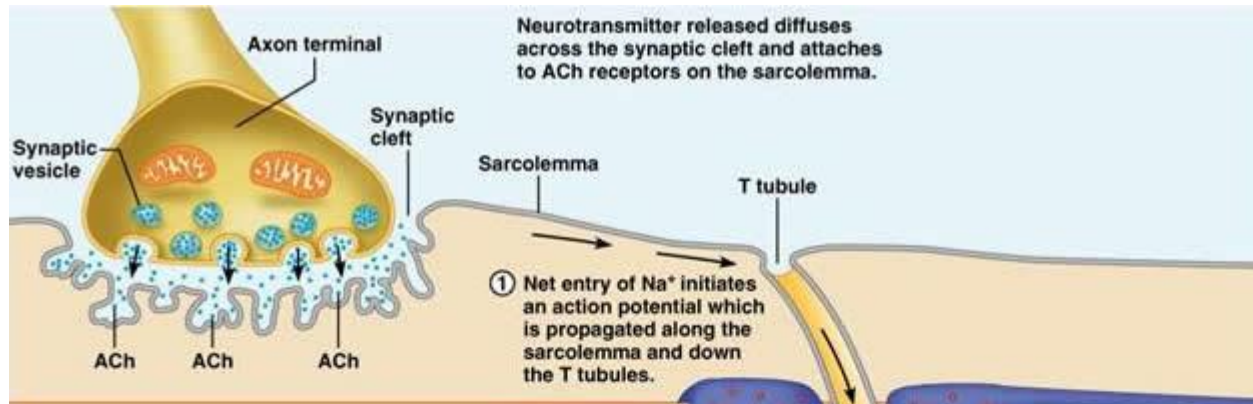
- Paralysies périodiques



ENMG



Syndrome myotoniques / Canalopathies
Eliminer atteinte neurogène
Arguments pour une atteinte myogène

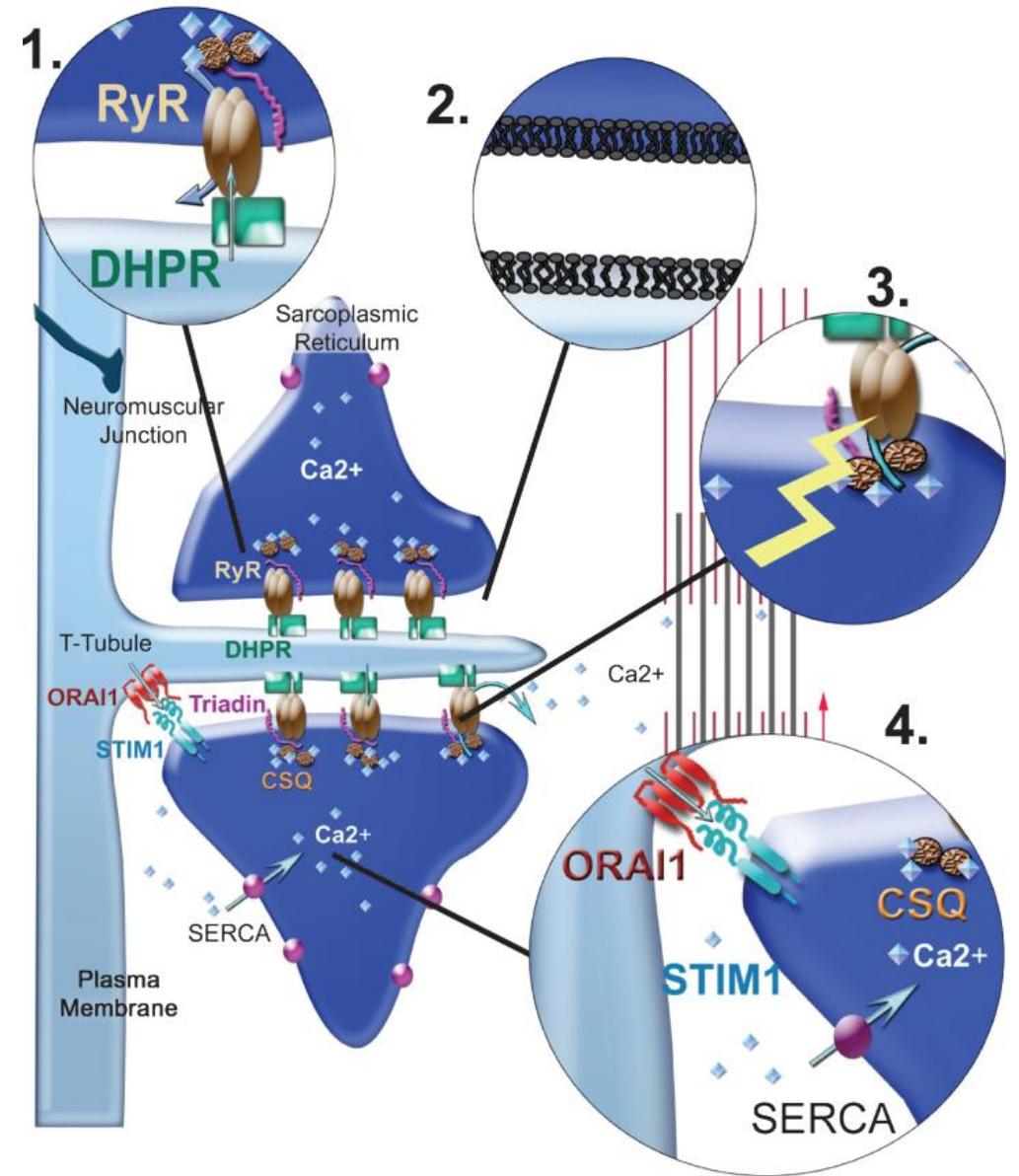


Symptomatologie musculaire ancienne avec crampes permanentes des mollets, myalgies d'effort des cuisses et des bras.

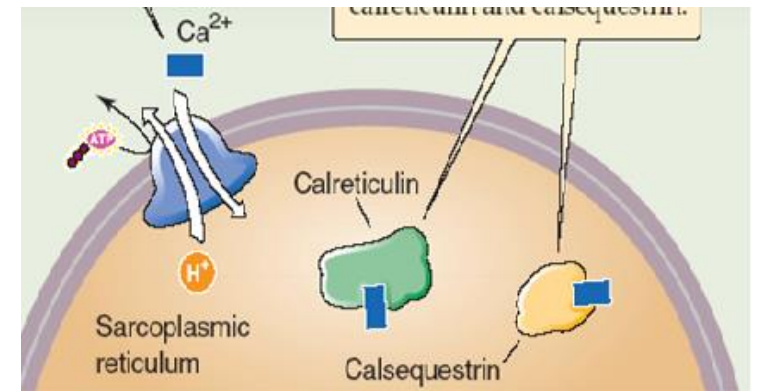
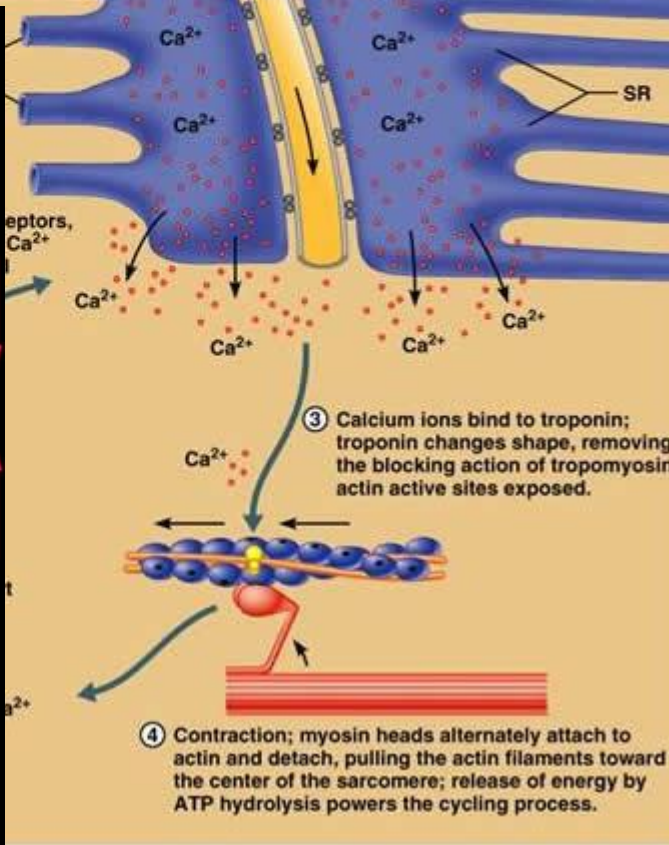
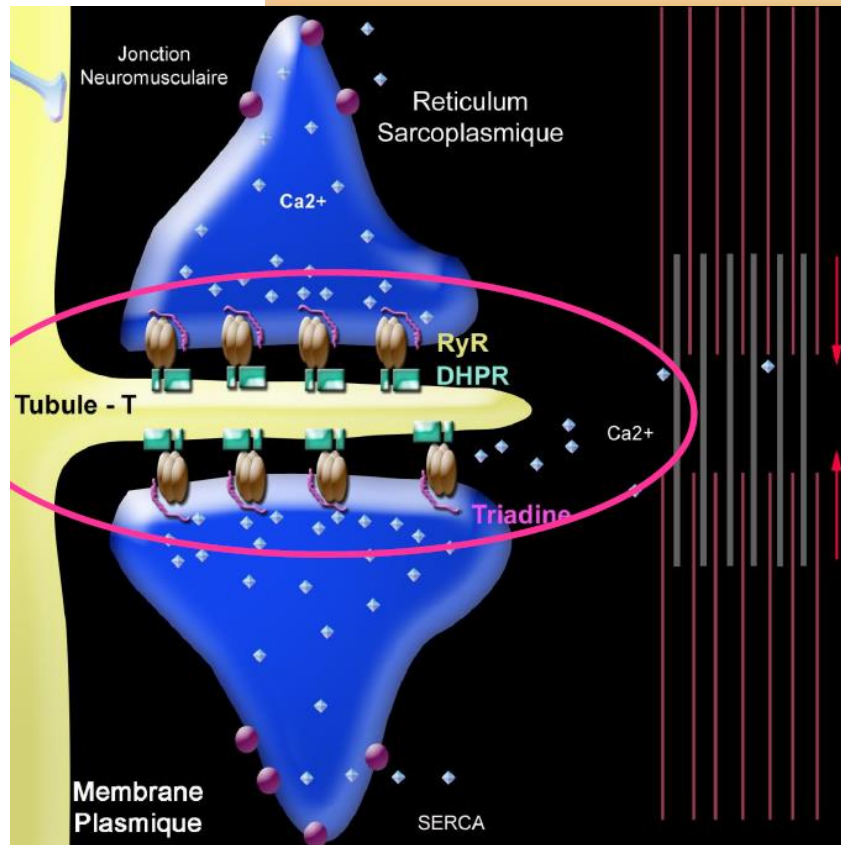
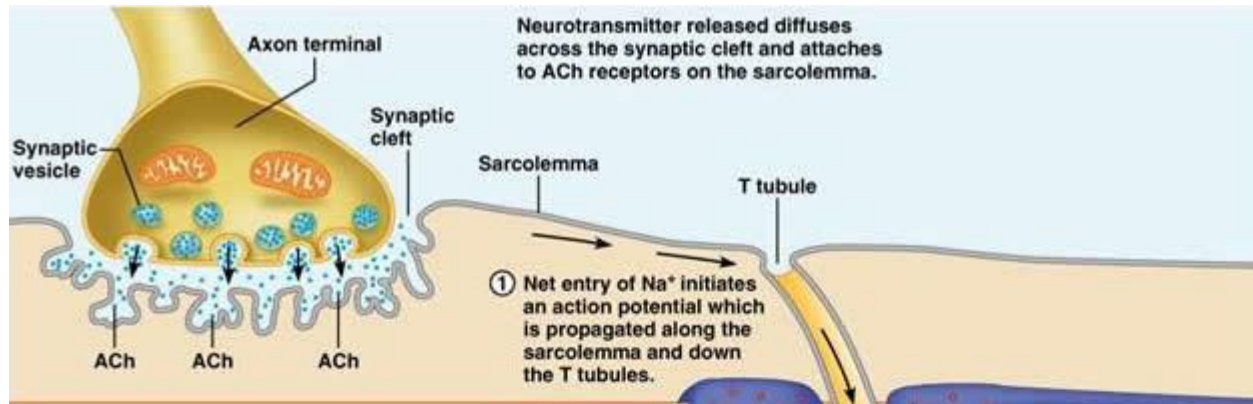
> myopathie non étiquetée.

Fille asymptomatique:

Tympanoplastie droite en janvier 2016 > Fièvre + CPK 20000 UI/L



Marty, Faure et al. *J. Neuromuscular Disorders* 2016



Interrogatoire
EMG
Biopsie musculaire



A. BEHIN

Raideur
+
EMG normal



Syndrome de Brody ?

Début 1^{ère} décade

Transmission AR

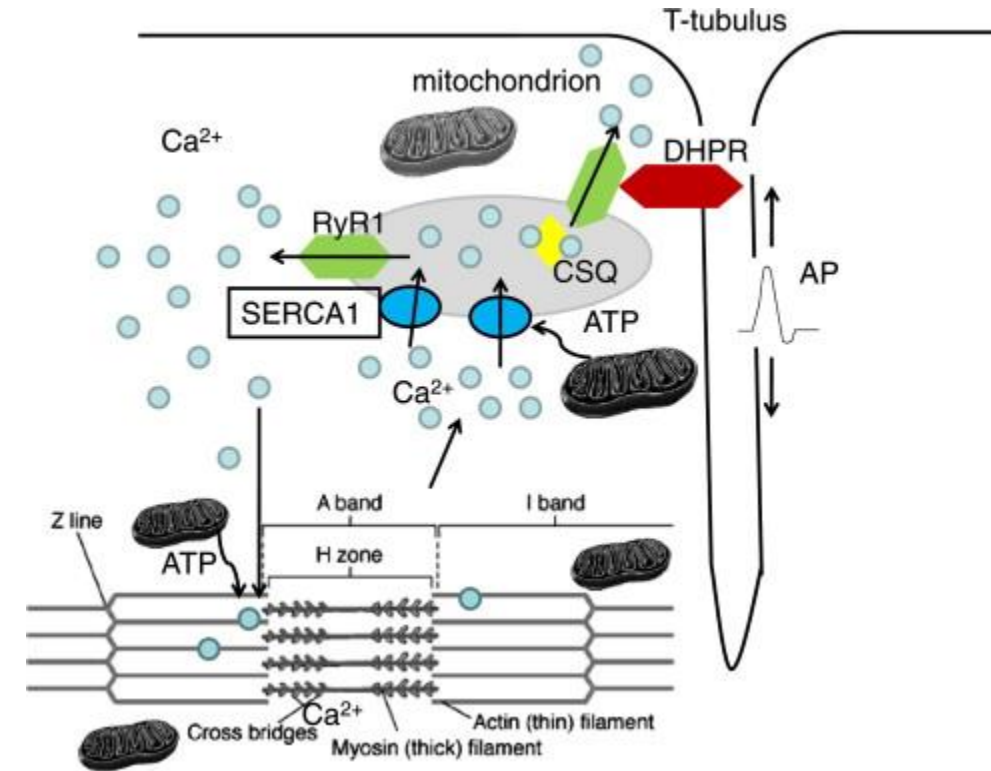
Raideur induite par l'effort

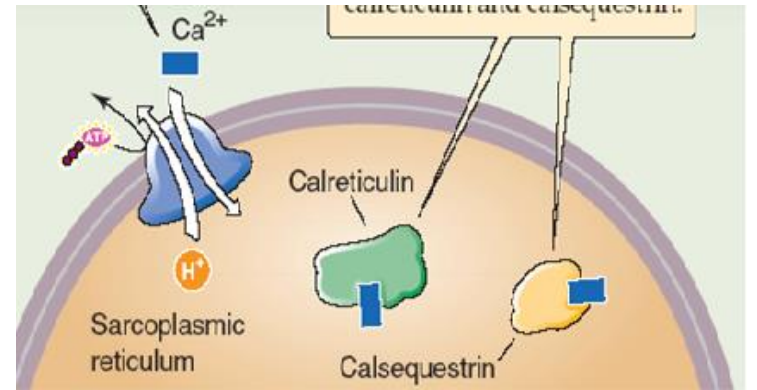
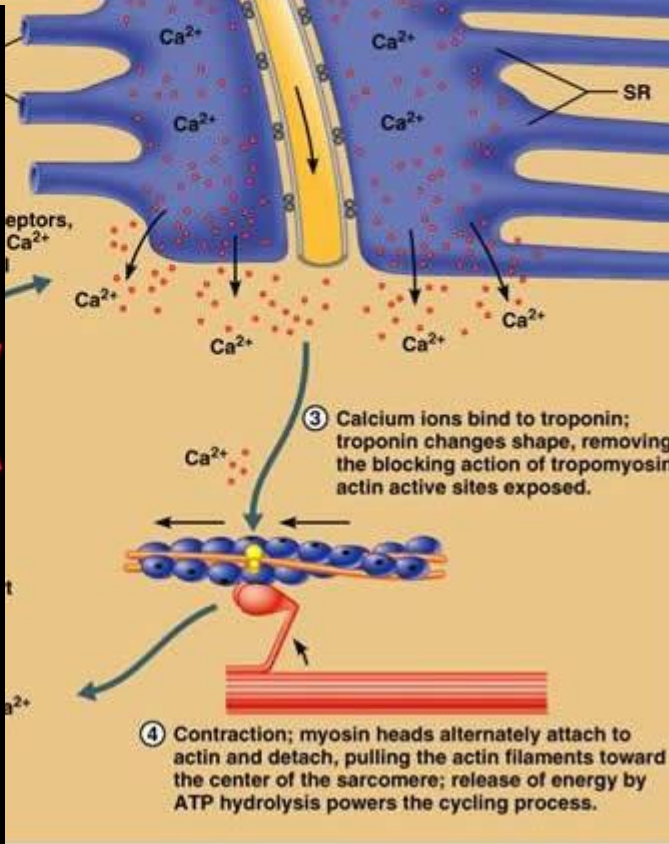
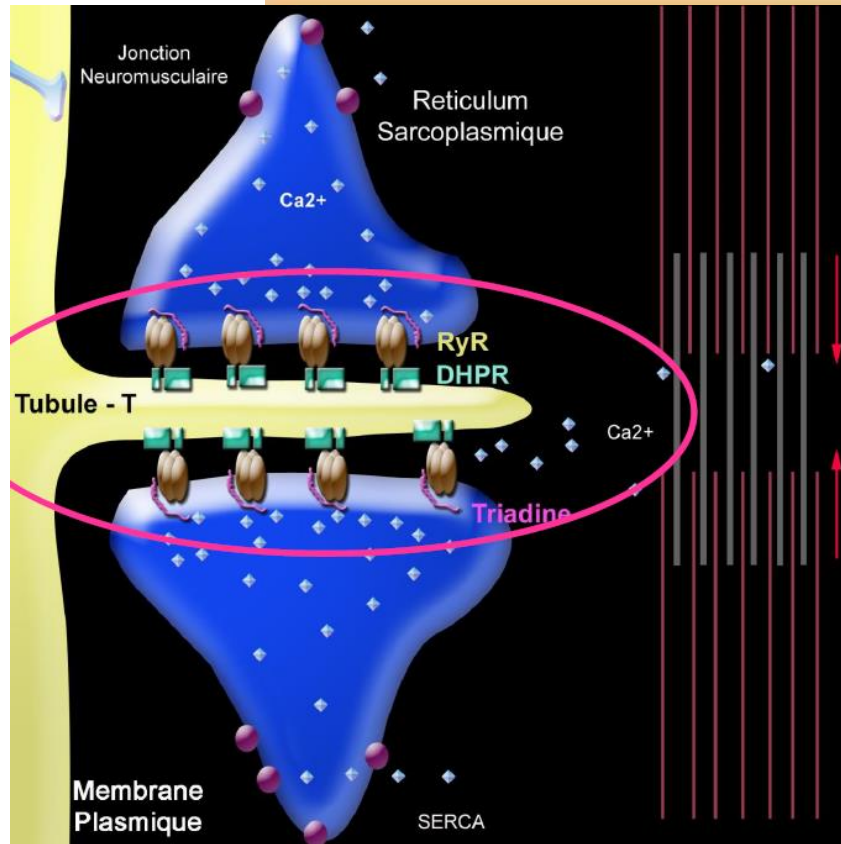
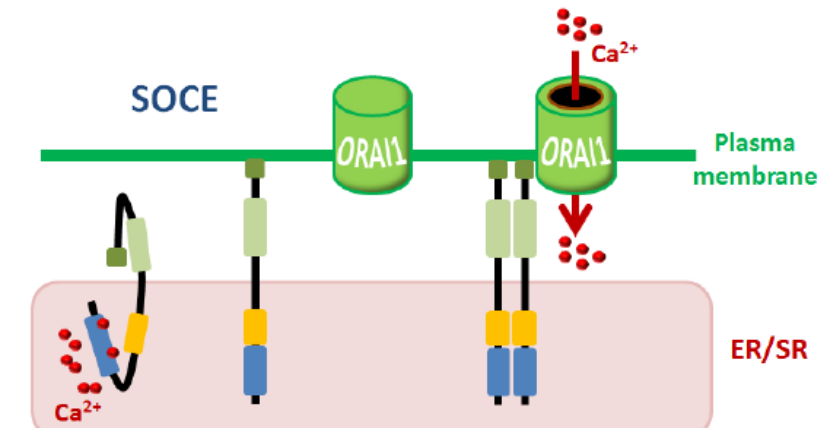
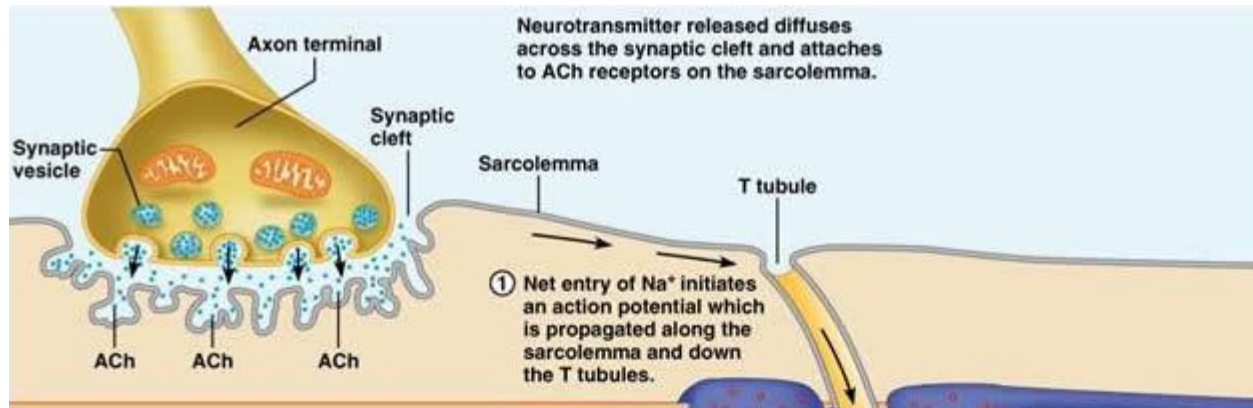
Difficultés de relaxation augmentées par l'effort
non augmentées par le froid

Douleurs

CPK normales

*Voermans et al. Neuromuscular
Dis 2012*





Interrogatoire
EMG
Biopsie musculaire

Patiente de 41 ans, d'origine portugaise

Intolérance à l'effort: **Douleurs** musculaires à l'effort depuis 6 ans
Début aux épaules
Crampes, contractures diffuses des 4 membres et du cou

ATCD: Migraines

Difficultés motrices plus anciennes:

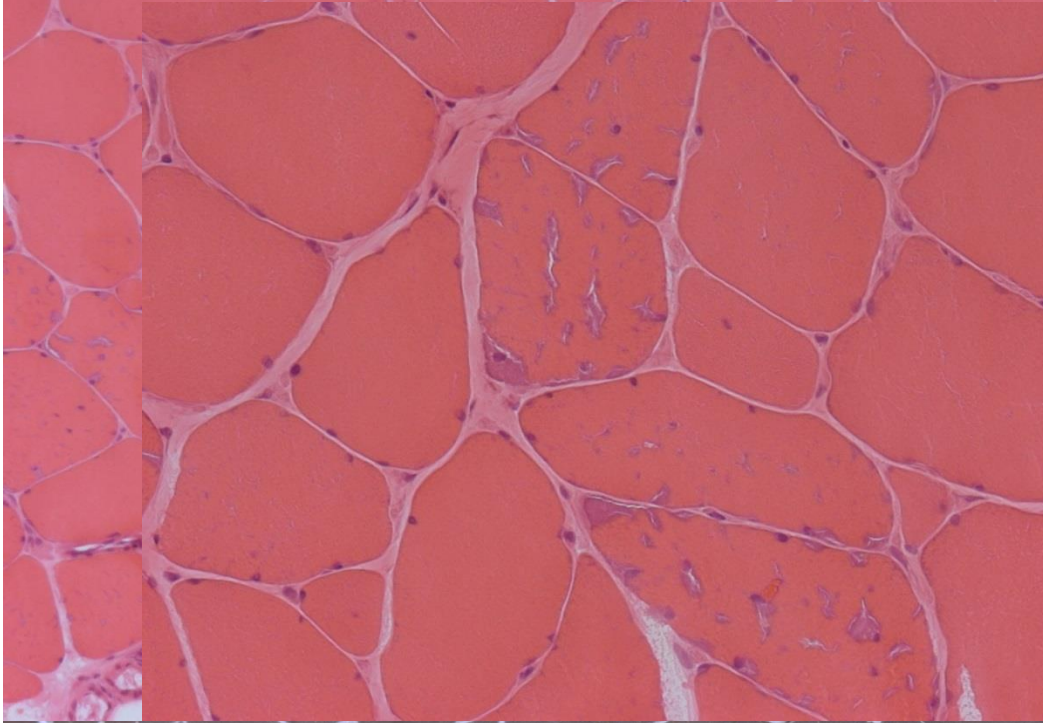
Difficultés pour courir dans l'enfance, chutes
Scoliose > Corset de 14 à 16 ans
Faiblesse proximale des membres inférieurs depuis 14 ans
Faiblesse proximo-distale des membres supérieurs depuis 16 ans
Aggravation lente. PM < 1 km.

Ophtalmoparésie: Surtout depuis 3 ans

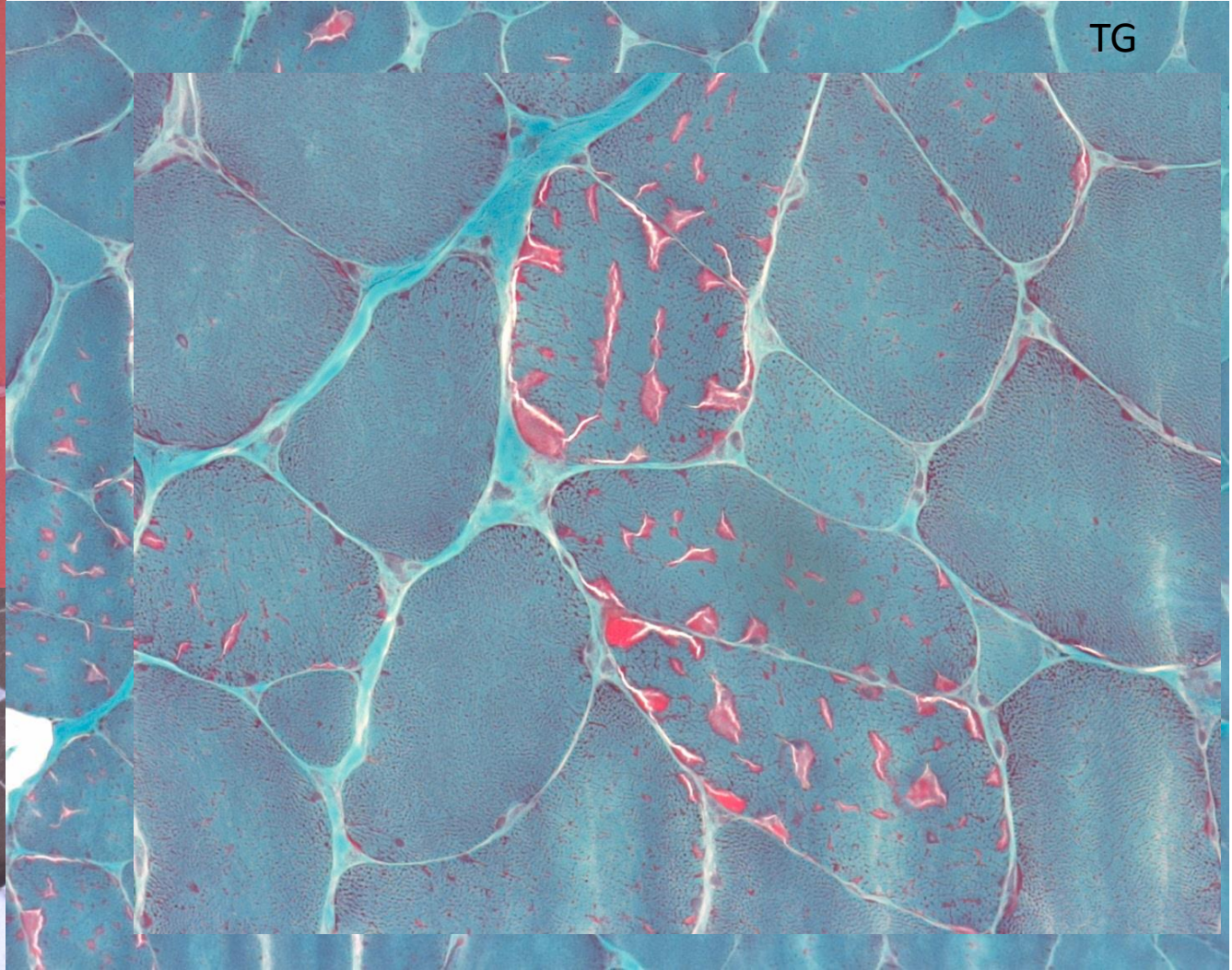
Absence de signes dysmorphiques francs:
-Petite taille 1m48
-Suivi dentaire pour hypocalcification de l'émail

Anémie, hypocalcémie
CPK 1000

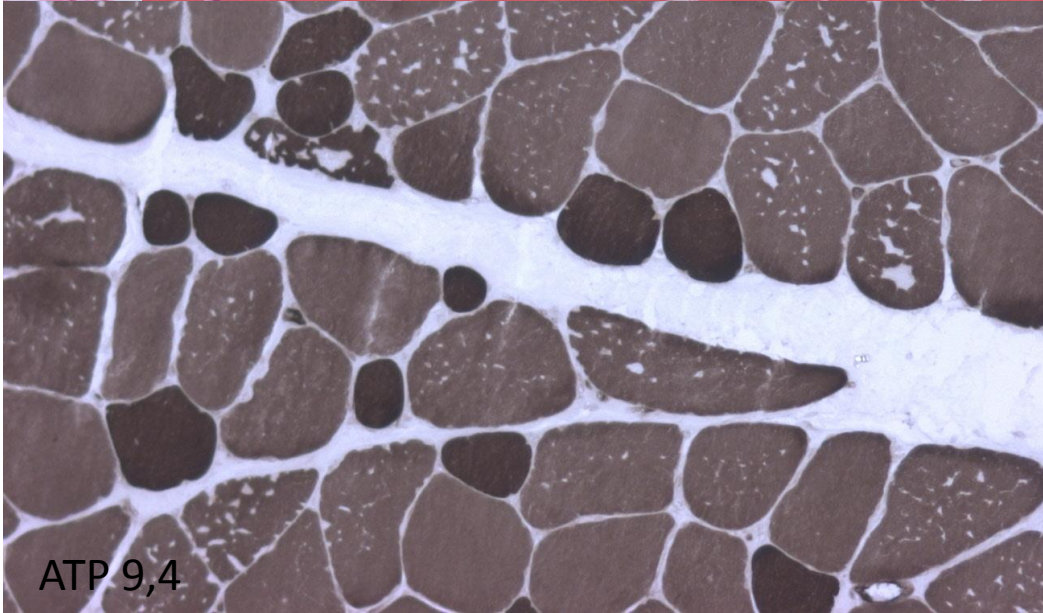
HE



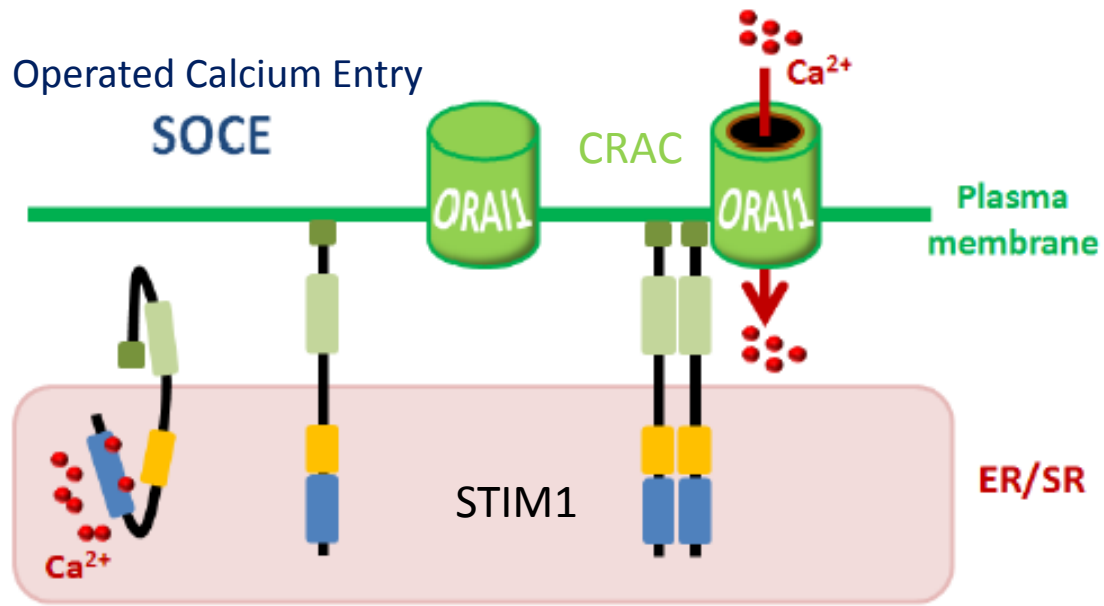
TG



ATP 9,4



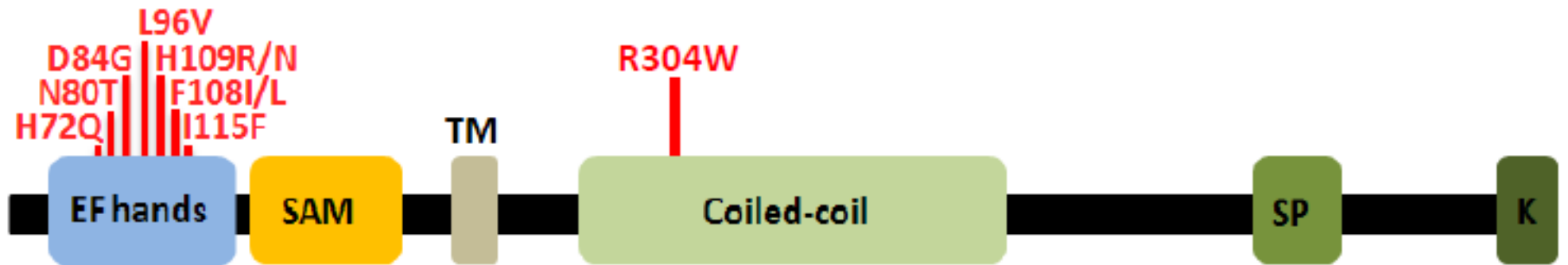
Store Operated Calcium Entry



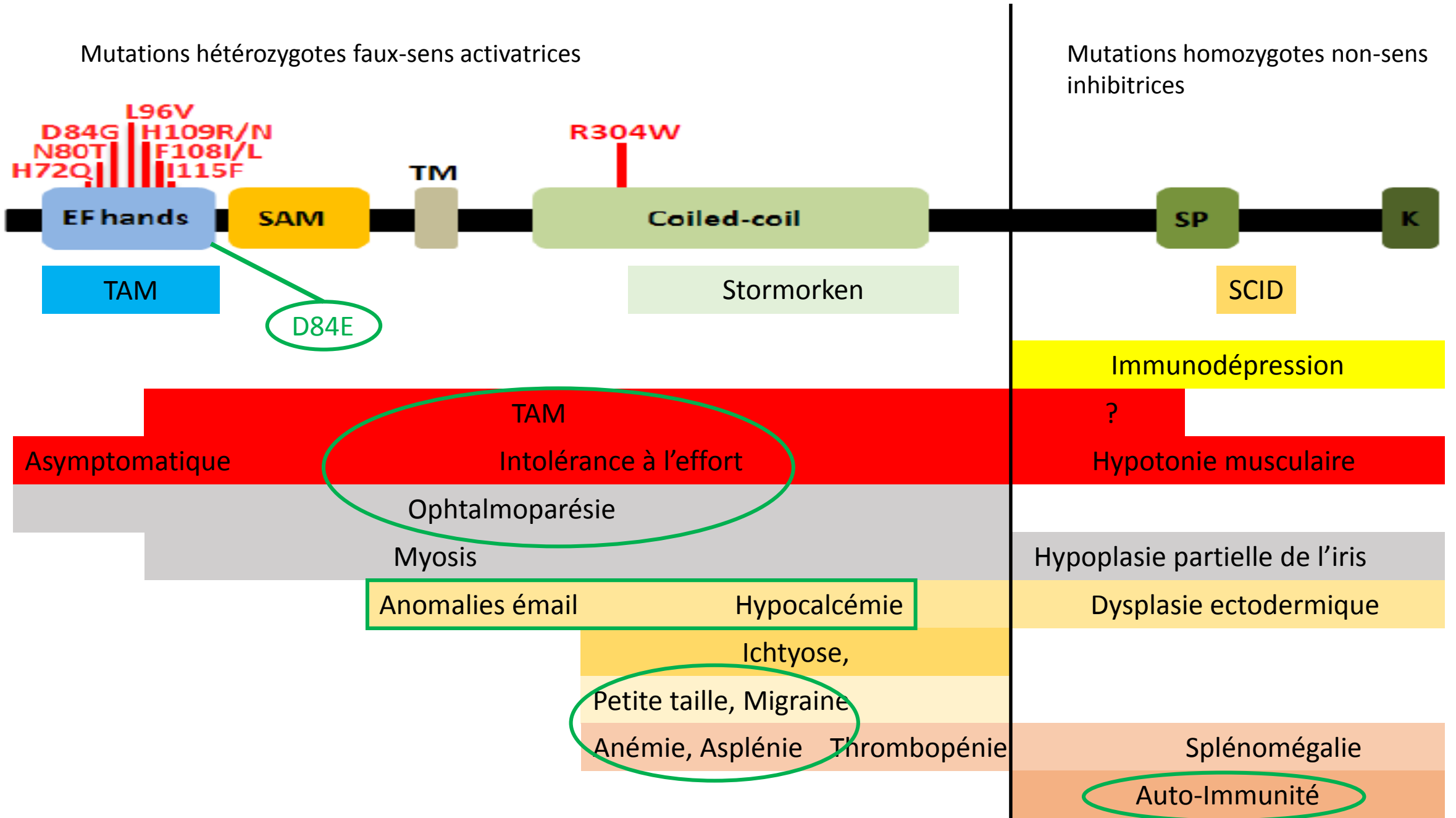
Utilisé par de nombreux types cellulaires:

- Lymphocytes
- Plaquettes
- Fibroblastes
- Myocytes

J. Bohm et al. Constitutive Activation of the Calcium Sensor STIM1 causes Tubula-Agregate Myopathy, The Am Journal of Hum Genetics, Feb 2013



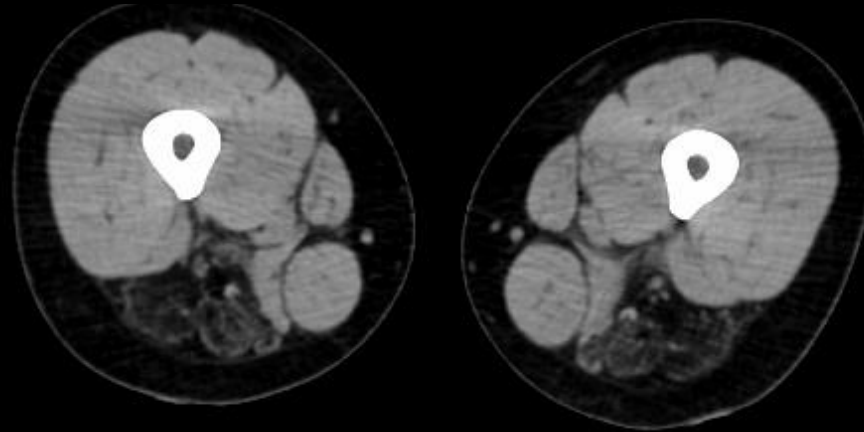
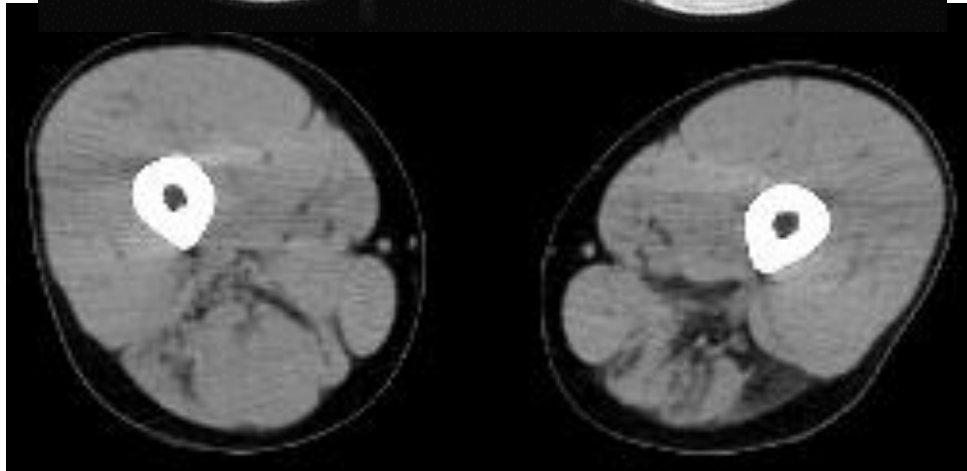
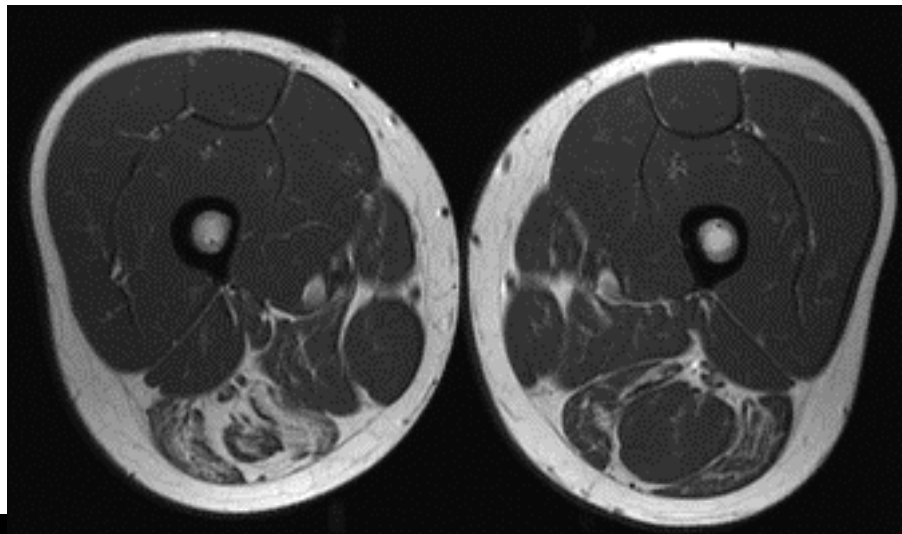
Spectre *STIM1*



Intolérance à l'effort

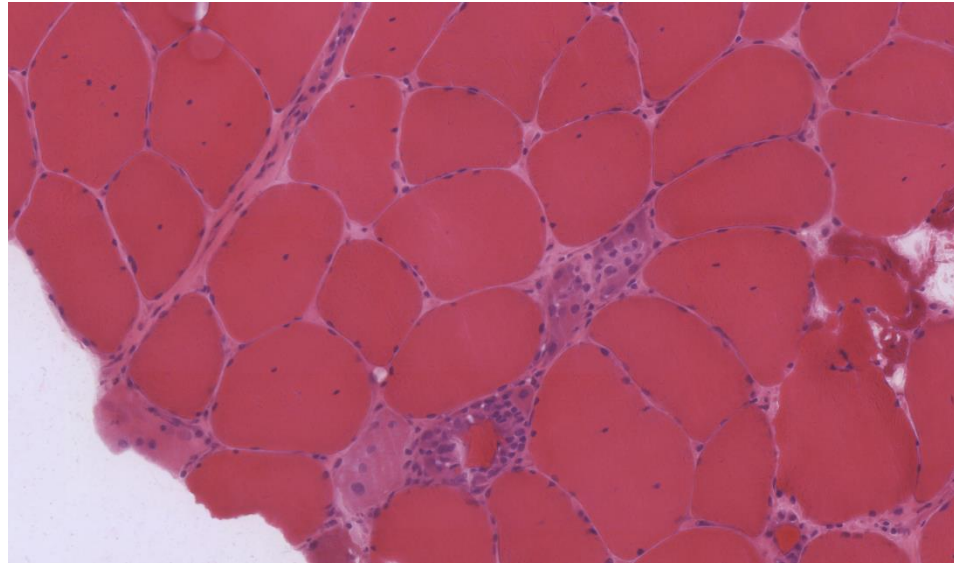
CPK 1300- 3100

> Calpainopathie



CPK élevées

Biopsie : nécrose +
régénération



= Dystrophies pseudométaboliques

Intolérance à l'effort.

pas de douleur au repos,
pas de douleur pendant l'effort

mais elle décrit des courbatures surtout le lendemain des efforts proximo-distales aux membres inférieurs et proximales aux membres supérieurs, symétriques.

Des CPK ont été dosées à plusieurs reprises entre 400 et 800 UI/l, sans revenir à la normale.

Examens complémentaires normaux dont biopsie musculaire

Panel LGMD

> Mutation Cavéoline 3



Iatrogénie

Hypocholestérolémiantes

Anti hypertenseurs

IPP

Antiagrégants plaquettaires

Biphosphonates

...

INTOLERANCE A L'EFFORT : QUEL BILAN ?

Interrogatoire
Examen clinique

CPK

Bilan immuno: DOT myosite, AAN, ANCA

Bio autre: bilan phosphocalcique, Hémogramme, BH, Fn rénale, TSH

Profil acylcarnitines, Lactates

EMG

Epreuve d'effort : Vélo ou grip

Imagerie musculaire

Biopsie musculaire ?

Génétique ?