



## Les myopathies métaboliques

## Metabolic myopathy

## أمراض الإستقلابية للعضلات

F. Imounan, E.H.Ait Benhaddou, A.Benomar, M.Yahyaoui

**الملخص :** تتطلب العضلات ، كما هو الحال في أي خلية حية كثيراً من التفاعلات الكيميائية : كإنتاج الجزيئات البيولوجية، والنقل النشط للجزيئات عبر جدار الخلايا وإنتاج الحركة ، مداً مستمراً من الطاقة. ويستلزم عمل العضلة كمال العمليات الإستقلابية الضرورية لإنتاج ادنوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) ، خاصة في مرحلة الانتقال من حالة الراحة إلى حالة التقلص القصوى. ويتم تجديدها إما من المحروقات المؤكسدة (الأحماض الدهنية ، الهيدروكربورات) أو من احتياطات الجسم من (الجليكوجين). وتتسبب الإختلالات الإستقلابية، أي النقص الأنزيمي، في حدوث لأمراض الإستقلابية العضلات. والأسباب الرئيسية في نقص ATP ونتائجه على عمل الخلية العضلية والتي تم التطرق لها في هذه الدراسة، يرجع إلى قصور في كل من  $\beta$  أكسيد الأحماض الدهنية وتحليل الكليكووز وقصور في السلسلة التنفسية للميتوكوندريا.

**الكلمات الأساسية :** الأمراض الإستقلابية للعضلات.

**Résumé :** Dans le muscle, comme dans toute cellule vivante, de nombreuses réactions chimiques, comme la synthèse des macromolécules biologiques , le transport actif de molécules à travers les membranes cellulaires, la production de force et de mouvement, nécessitent un apport continu d'énergie. Le fonctionnement du muscle implique l'intégrité des voies métaboliques qui assurent la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP), tout particulièrement lors du passage de l'état de repos à celui d'une contraction maximale ; elle implique également qu'il soit régénéré soit à partir des combustibles oxydatifs exogènes (acides gras, glucides), soit à partir des réserves de l'organisme (glycogène). Les dysfonctions métaboliques, c'est-à-dire les déficits enzymatiques, entraînent une myopathie métabolique. Les principales causes de déficit en ATP et ses conséquences sur le fonctionnement de la cellule musculaire, qui sont envisagées dans cette mise au point, concernent les déficiences de la  $\beta$ -oxydation des acides gras, celles de la glycolyse et celles de la chaîne respiratoire mitochondriale.

**Mots clés :** Myopathie métabolique.

**Abstract :** The muscle, as in any living cell, many chemical reactions such as synthesis of biological macromolecules, active transport of molecules across cell membranes, production of force and movement, require a continual input of energy. The muscle function involves the integrity of metabolic pathways that ensure the synthesis of adenosine triphosphate (ATP) , especially during the transition from resting state to that of a maximum contraction, it also regenerated from either exogenous oxidative fuels (fatty acids, carbohydrates), or from the body reserves of (glycogen). The metabolic dysfunctions, it means the enzymic deficiencies lead to a metabolic myopathy. The main causes of ATP deficiency and its consequences on the muscle cells function, relate to deficiencies in  $\beta$ -oxidation of fatty acids, those of glycolysis and the mitochondrial respiratory chain.

**Key Words :** Metabolic myopathy.

Tiré à part : F. Imounan : Service de Neurologie B, hôpital des spécialités, CHU de Rabat - Salé - Maroc.

## Introduction

Les myopathies métaboliques sont des maladies héréditaires généralement à transmission autosomique récessive ou parfois à transmission liée à l'X récessive. [1]

Elles sont dues à l'incapacité de la cellule musculaire à produire de l'énergie suffisante à l'activité mécanique de cycle association /dissociation actine-myosine responsable de la contraction. C'est l'inadéquation entre les disponibilités et les capacités à produire de l'ATP en rapport avec un déficit génétique d'un maillon des voies métaboliques soit du métabolisme glucidique (glycogénoses), soit lipidique (lipidoses) ou de la chaîne respiratoire (mitochondriopathies).

**Tableau 1 :**

CLASSIFICATION DES MYOPATHIES MÉTABOLIQUES
<p><b>DÉFICITS ENTRAINANT DES ÉPISODES RÉCURRENTS D'INTOLÉRANCE À L'EXERCICE ET POSSIBLEMENT DE MYOGLOBINURIE</b></p> <p><b>Glycogénoses déficit en :</b></p> <p>phosphorylase kinase (glycogénose type VIII) myophosphorylase (glycogénose type V, maladie de McArdle) phosphofructokinase (glycogénose type VII, maladie de Tarui) phosphoglycérate kinase (glycogénose de type IX).</p> <p>phosphoglycérate mutase (glycogénose de type X).</p> <p>lactate déshydrogénase (glycogénose de type XI).</p> <p>-</p> <p><b>Maladie du métabolisme lipidique</b></p> <p>- déficit en CPTII</p> <p>- déficit de la <math>\beta</math> oxydation.</p> <p><b>Déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale</b></p> <p>- déficits en complexes I, III, IV</p> <p>- déficits en CoQ10</p> <p><b>Autres déficits déficit en AMPD</b></p> <p><b>DÉFICIT ENTRAINANT UN TABLEAU CLINIQUE DE DÉFICIT FIXE DE TYPE MYOPATHIQUE</b></p> <p><b>Glycogénoses déficit en :</b></p> <p>- maltase acide (glycogénose de type II, maladie de la pompe)</p> <p>- enzymes débranchantes (glycogénose type III, maladie de Cori-Forbes)</p> <p>- enzyme branchante (glycogénose type IV, maladie d'Andersen).</p> <p>- aldolase A (glycogénose type XII).</p> <p><b>Maladie du métabolisme lipidique : déficit en :</b></p> <p>- du transporteur carnitine</p> <p>- de la <math>\beta</math> oxydation.</p> <p>- en ETF et ETF CoQ</p> <p>- Surcharge en triglycérides.</p> <p><b>DÉFICIT DE LA CHAÎNE RESPIRATOIRE MITOCHONDRIALE</b></p> <p>- Délétion du génome mitochondrial (CPEO / KSS)</p>

Le déficit génétique peut être soit total se manifestant à des phases précoces de la vie par une hypotonie (forme grave), soit partiel s'exprimant chez l'adolescent ou l'adulte à l'occasion de l'effort physique ou lors du jeûne (forme moins sévère). [2]

Dans cette mise au point, nous décrirons les différentes formes cliniques de ces myopathies, leurs particularités cliniques et les alternatives thérapeutiques.

## Classification (tableau I [2])

Les myopathies sont classées en trois groupes :

- glycogénoses
- Lipidoses
- Mitochondriopathies

### Glycogénoses

#### Déficit en phosphorylase kinase ou glycogénose de type VIII :

Elle se manifeste cliniquement :

##### - Chez L'adulte

par un tableau d'intolérance à l'exercice avec contractures musculaires douloureuses et épisodes de rhabdomyolyse entraînant une myoglobulinurie.

Le test à l'exercice sous ischémie montre une élévation des lactates.

Le diagnostic repose sur la biopsie musculaire avec accumulation de glycogène au niveau des espaces sous sarcolemmiques et intermyofibrillaires.

Le dosage biochimique montre un déficit de l'activité enzymatique.

C'est une maladie autosomique récessive ou récessive liée à l'X. Il s'agit d'une mutation dans le gène de l'isoforme  $\alpha$ m.

##### Chez l'enfant

Il se traduit par une hépatomégalie, une hypoglycémie de jeûne et un retard de développement, cette forme est transmission autosomique récessive due à une mutation du gène de la sous unité  $\beta$ . [3]

#### Déficit en myophosphorylase ou glycogénose de type V: maladie de McArdle.

C'est la glycogénose la plus fréquente.

Elle touche les garçons plus que les filles généralement débutant avant l'âge de 15 ans mais la forme tardive est possible [1].

Elle se manifeste cliniquement par l'intolérance à l'effort bref intense avec fatigue et myalgie.

Le phénomène de second souffle est classique.

Les formes sévères se traduisent par un rhabdomyolyse.

Le diagnostic repose sur le dosage des CPK qui sont élevés au repos dans plus de 90% des cas avec une hyperuricémie.

L'EMG révèle un tracé myopathique.

La biopsie musculaire montre une surcharge en glycogène sous sarcolemmique [1].

Elle est à transmission autosomique récessive en rapport avec une substitution de la cytosine en thymine dans le codon 49 de l'exon 1 du gène de l'iso enzyme de la myophosphorylase portée sur le chromosome 11.

Il n'a pas de traitement spécifique, seule l'ingestion de saccharose environ 30 mn avant l'effort est susceptible d'améliorer transitoirement la symptomatologie musculaire, d'autres études ont montré qu'un entraînement modéré et régulier de type aérobie bénéfique sur la performance musculaire et la tolérance à l'effort [4].

### **Déficit en phosphofructokinase ou glycogénose de type VII ou maladie de Tarui**

Cliniquement il y a une intolérance à l'exercice associé à des douleurs musculaires avec contractures apparaissant dès l'enfance [2]. Si l'exercice est poursuivi la nécrose musculaire et la myoglobulinurie apparaît. Certains patients se présentent avec un ictère hémolytique ou des crises de goutte hyperuricémiques.

Chez l'enfant ce déficit se traduit par une myopathie sévère avec déficience respiratoire et décède avant l'âge de 2 ans [5].

Biologiquement, on met en évidence une augmentation de CPK, une réticulocytose, hyperbilirubinémie et hyperuricémie sont présents chez la plupart des patients. Il peut y avoir une augmentation de taux de pyruvate et d'ammoniémie [2].

La biopsie musculaire apporte le diagnostic positif en révélant une accumulation de glycogène en périphérie des fibres et présence de polysaccharides anormaux.

L'utilisation de l'ADN dans l'étude du gène de l'iso

enzyme musculaire de la PFK a mis en évidence une mutation dans l'exon 5.

Il n'y a pas de traitement spécifique, un régime riche en protéine et un entraînement aérobie peuvent être bénéfiques.

### **Déficit en phosphoglycérate kinase ou glycogénose de type IX.**

Elle s'exprime le plus souvent par une anémie hémolytique et une encéphalopathie.

Un tableau myopathique est rapporté chez certains patients, il est en rapport avec une intolérance à l'exercice avec contractures douloureuses et myoglobulinurie.

C'est la seule glycogénose à transmission récessive liée à X dont l'enzyme est codée par un seul gène Xq13 porté sur le chromosome 19.

### **Déficit en phosphoglycérate mutase ou glycogénose de type X.**

Il se manifeste par un tableau d'intolérance à l'exercice avec contractures douloureuses et myoglobulinurie récurrente [2].

Biologiquement on a une augmentation de taux de lactate et d'ammoniémie [6,7].

Ont été identifiés trois déficits moléculaires dans le gène de la sous unité PGAM-M localisé en 7p12-13.

### **Déficit en lactate déshydrogénase ou glycogénose de type XI.**

Il a été décrit chez un patient qui avait une myoglobulinurie intense avec un taux de CPK très élevé alors que le taux de LDH est très bas.

Lors du test sous ischémie, il n'y pas d'augmentation de lactates mais plutôt du pyruvate, les CPK sont très élevés au décours des épisodes rhabdomyolytiques.

Le gène de la sous unité musculaire est porté sur chromosome 11.

### **Déficit en maltase acide ou glycogénose de type II ou la maladie de la pompe.**

Il y existe trois formes [i] :

Celle du nourrisson : elle survient avant 6 mois, et se

manifeste par une hypotonie, (figure 1) une cardiomyopathie hypertrophique sévère, macroglossie, atteinte hépatique et insuffisance respiratoire. Le décès survient dans 75% à un an.

**Fig 1 : Examen clinique du nourrisson**

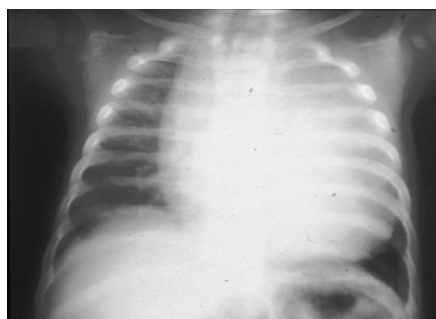


*Présence d'une hypotonie*

**Chez l'enfant :** Elle se traduit cliniquement par un retard de développement moteur avec un déficit proximal, pseudo hypertrophie des mollets pouvant prêter confusion avec myopathie de Duchenne.

L'atteinte cardiaque est possible et l'insuffisance respiratoire est restrictive cause du décès vers l'âge adulte (figure 2).

**Fig 2 : Radiographie pulmonaire**



*Présence d'une cardiomégalie*

Elle est associée à des délétions et des mutations non sens des exons 14 et 18.

**Chez l'adulte :** C'est une myopathie lentement progressive débutant vers l'âge de 30-40 ans, elle réalise un tableau de myopathie proximale sans atteinte cardiaque, avec insuffisance respiratoire précoce par atteinte diaphragmatique dans 60-70% des cas pouvant être mode de révélation de la maladie. (Figure 3). L'accumulation de

glycogène dans le muscle lisse des artères cérébrales est responsable des anévrismes vertébrobasilaires.

Cette forme est associée à des mutations dans les zones

**Figure 3 : Inspection**



*Myopathie proximale de l'adulte.*

d'épissage de l'exon2.

Les CPK sont très élevées.

L'EMG montre un tracé myopathique avec des éléments pseudo neurogènes à type de fibrillation et de décharge pseudomyotonique.

Le diagnostic positif repose sur la biopsie musculaire qui montre la présence de vacuoles dans 70 % des cas avec une surcharge en glycogène.

La mesure de l'activité maltase neutre et acide peut aider dans le diagnostic.

Les possibilités thérapeutiques ont été limitées jusqu'à ces dernières années. Récemment, une étude consistant à une seule injection intraveineuse d'un vecteur adénoviral codant pour l'alpha glucosidase acide humaine a entraîné une transduction hépatique efficace et la fabrication du précurseur enzymatique [8].

L'enzymothérapie substitutive est actuellement très prometteuse pour la maladie de la pompe ce qui a permis de prolonger clairement la survie en améliorant les fonctions cardiaques surtout pour les formes infantiles, contrairement aux formes adultes dont il n'existe que très peu de données disponibles sur l'effet de l'enzymothérapie [4].

Les régimes riches en protéines ou un entraînement physique améliore la force et les fonctions ventilatoires chez certains patients. Néanmoins le recours à la ventilation mécanique assistée reste indispensable.

### **Déficit en enzymes débranchantes ou glycogénose de type III ou maladie de Cori-Forbes.**

C'est une maladie bénigne de l'enfance, elle est caractérisée cliniquement par une hépatomégalie, un retard mental et une hypoglycémie de jeûne disparaissant après la puberté.

Après l'âge de 30-40 ans, quelques patients présentent une myopathie distale avec une amyotrophie de la jambe et muscles intrinsèques de la main simulant une maladie de neurone moteur.

L'EMG montre un tracé pseudoneurogène avec des potentiels de fibrillation ou une diminution de vitesse de conduction nerveuse.

Le diagnostic repose sur la biopsie musculaire qui montre une myopathie vacuolaire avec accumulation de glycogène.

Elle est due à une mutation dans les exons 30 et 32.

Il n'y a pas de traitement spécifique mais des repas fréquents même nocturnes, riches en glucose et en gras évitent des crises hypoglycémiques de l'enfant [9].

### **Déficit en enzyme branchante ou glycogénose de type IV ou maladie d'Andersen.**

Classiquement elle se manifeste dans l'enfance par une hépatosplénomégalie avec cirrhose progressive. Après quelques années s'installe la cardiomyopathie. Une myopathie isolée avec développement moteur retardé et faiblesse proximale chronique des membres a été rapportée chez quelques enfants.

Chez l'adulte un tableau de myopathie des ceintures a été décrit (2) l'atteinte cérébrale ou maladies à corps polyglucosans, se manifeste par un début tardif ressemblant à une sclérose latérale amyotrophique avec atteinte du neurone moteur spinal et central mais également une hypoesthésie et démence [10]. L'accumulation glycogénique dans les tissus atteints confirme le diagnostic.

C'est une maladie à transmission autosomique récessive dont l'enzyme déficitaire est codée par un gène porté sur chromosome 3 [10].

Le traitement reste symptomatique.

### **Déficit en aldolase A ou glycogénose de type XII.**

Son déficit a été décrit chez les patients porteurs d'anémie hémolytique. Un cas a été rapporté chez un enfant avec myopathie, épisodes d'intolérance à l'exercice et de faiblesse musculaire pendant une période fébrile accompagnée d'une sévère rhabdomyolyse sans myoglobininurie, mais porteur d'une mutation ponctuelle dans le gène de l'aldolase A.

Lipidoses.

### **Déficit en carnitine palmityl transférase II (CPT II)**

- La forme la plus classique survient chez l'adolescent ou l'adulte jeune surtout l'homme avec des épisodes de rhabdomyolyse répétées l'occasion du froid, de jeûne, après un exercice prolongé ou suite à une maladie infectieuse intercurrente avec fièvre. Entre les crises l'examen clinique est normal. Le test de l'ischémie à l'exercice et l'EMG sont normaux. Les CPK sont augmentées en cas de rhabdomyolyse. Le diagnostic n'est affirmé que par l'analyse biochimique de l'activité CPT II.

C'est une maladie à transmission autosomique récessive [1], en rapport avec une mutation due à une transition sérine leucine en position 113(SH32) du gène de la CPTII situé en 1p32 [2].

Un régime riche en acides gras à chaîne moyenne et en hydrates de carbone permet parfois d'améliorer la tolérance à l'exercice et d'espacer les crises myoglobininuriques [2]. Des études récentes ont montré l'efficacité de Bezafibrate (bifal) dans la restauration de l'activité enzymatique [4].

- Forme infantile associe une atteinte hépatique, cardiaque et cérébrale [1].

### **Déficit de la $\beta$ -oxydation.**

L'acyl-coA déshydrogénase à très longue chaîne (VLCAD) et la protéine mitochondriale trifonctionnelle (TFP) sont deux enzymes liées à la membrane interne mitochondriale.

#### **- Déficit en VLCAD [1]**

- Forme infantile : est grave, elle se manifeste par une hypoglycémie hypokétonique, une hépatomégalie, une dysfonction hépatique, une cardiomyopathie, une encéphalopathie et hypotonie.

**Forme adulte :** se manifeste par des myalgies avec une intolérance d'effort et de jeûne plus sévères que CPT II, des épisodes de rhabdomyolyse ont été décrites, l'hypoglycémie l'hépatomégalie et la cardiomyopathie sont inconstants.

Les CPK et la biopsie sont normaux sauf en cas de rhabdomyolyse.

### **Déficit en enzyme trifonctionnelle: [1]**

La forme myopathique et neuropathique sont à début infantile, la myopathie se traduit par des épisodes de faiblesse musculaire favorisées par les infections, les vomissements, la déshydratation. La rhabdomyolyse est favorisée par infections, le froid, le jeûne, l'exercice prolongé et la déshydratation, il s'agit le plus souvent d'une myopathie proximale alors que la neuropathie se traduit par une faiblesse distale symétrique et des troubles sensitifs.

### **Déficit primaire systémique en carnitine.**

L'âge de début est entre 1 mois et 7 ans. La cardiomyopathie dilatée est la principale manifestation. Les biopsies myocardiques ou en post mortem ont montré une accumulation lipidique massive avec un déficit partiel de la concentration en carnitine myocardique. Une myopathie est généralement associée avec une encéphalopathie et un tableau de retard de développement moteur, hypotonie et faiblesse proximale.

Les CPK sont normales ou discrètement élevées.

La biopsie musculaire montre une myopathie lipidique sévère. [2]

C'est une maladie autosomique récessive dont le gène responsable de déficit a la localisation 5q.

### **Déficit primaire myopathique en carnitine**

Il a été décrit la première fois par Engel et Angelini chez une jeune femme avec faiblesse musculaire proximale et myopathie lipidique. Les symptômes apparaissent dès la première année ou plus tard à l'âge adulte. La faiblesse

musculaire est fluctuante touchant les muscles proximaux des membres et les muscles axiaux. Chez certains une cardiomyopathie peut être associée.

La biopsie musculaire montre une accumulation des triglycérides dans les fibres de type I. Le taux de carnitine est inférieur à 20% de la normale.

Le traitement par L-Carnitine orale améliore la symptomatologie chez l'adulte, la forme injectable est parfois nécessaire chez l'enfant [2].

### **Déficit secondaire en carnitine**

Ce déficit accompagne de nombreuses maladies, et en particulier des erreurs innées de métabolisme, ou sont présents dans des états iatrogènes tels que le traitement par valproate, l'hémodialyse ou administration d'antirétroviraux.

Ce déficit peut apparaître dans les maladies générales comme une cirrhose hépatique ou chez des enfants prématurés, peut accompagner des états de malnutrition, au cours de nutrition parentérale prolongée et dans les syndromes de malabsorption.

Dans d'autres cas la demande de la carnitine est accrue, au cours de la grossesse, la lactation et lors de la fuite de carnitine dans le syndrome de Fanconi [8].

Le traitement est simple par L-carnitine.

### **Déficit en acyl coA-synthétase déshydrogénase à chaîne courte.**

Les formes généralisées de ce déficit se manifestent à l'enfance par des vomissements, une insuffisance respiratoire, de léthargie et d'hypotonie évoluant vers une encéphalopathie progressive. Un cas a été décrit récemment avec ptosis et ophtalmoplégie externe progressive et myopathie à multicore [9]. Une élévation de l'élimination urinaire de l'acide méthylmalonique semble caractéristique [2].

**Déficit en flavoprotéines responsables de transfert d'électrons (ETF) et en ETF coenzyme Q10 oxydoréductase.**



Ce déficit entraîne une acidurie organique de type II qui se traduit par 3 phénotypes :

Une forme néonatale est sévère avec une hypotonie, une hépatomégalie et une hypoglycémie rapidement mortelle.

Une forme à gravité moyenne où prédomine la cardiomyopathie.

Une forme tardive est caractérisée par une hypoglycémie, une hépatomégalie et une faiblesse avec myopathie lipidique.

Le traitement par riboflavine est très efficace et limite l'amyotrophie et la faiblesse.

### **Maladies avec accumulation multi systémiques en triglycérides ou maladie de Chanarin.**

La présentation clinique associe une ichtyose, une stéatorrhée et des manifestations neurologiques avec nystagmus, surdité, ataxie et faiblesse musculaire proximale des membres.

La biopsie musculaire révèle une accumulation massive en triglycérides.

## **Mitochondriopathies**

### **Déficit en complexe I :**

Ce déficit peut se manifester par un tableau d'intolérance à l'exercice sévère et en handicapant sur de très longues années comme il a été démontré chez deux cas qui avaient l'examen clinique et l'ensemble des explorations strictement normaux [11]. Dans les deux cas la biopsie musculaire a montré la présence fibres ragged-red et coloration positive pour le cytochrome oxydase.

La mutation est hétéro plasmique en position 11832 du génome mitochondrial dans le gène ND4, ou mutation pathogène dans le gène ND1 de l'ADN mitochondrial.

### **Déficit en complexe III**

Bouzidi et al ont rapportés en 1993 un cas de déficit en complexe III chez un homme de 25 ans présentant

un tableau d'intolérance à l'exercice et une mutation en position 15615 dans le gène du cytochrome b de l'ADN mitochondrial [12].

En 1998, une mutation voisine a été rapportée sur le même gène [13]. Depuis de nombreux cas ont été identifiés par Andreu et al [14, 16].

### **Déficit en complexe IV**

Deux cas ont été rapportés dans la littérature, décrivant un tableau de myoglobulinurie secondaire à un exercice intense et prolongé ou survenant dans un contexte de fébricule virale [17]. L'examen clinique et la biologie sont normaux.

La biopsie musculaire montre des fibres ragged-red et des fibres négatives pour la coloration du cytochrome oxydase. L'analyse génétique a révélé une micro délétion de l'ADN mitochondrial dans la région du gène COX III de l'ADN mitochondrial, et dans d'autres cas une mutation non sens hétéro plasmique dans le gène COX I de l'ADN mitochondrial.

### **Déficit en coenzyme Q10**

Le tableau clinique est caractérisé par une intolérance à l'exercice et myoglobulinurie récidivante, une atteinte neurologique centrale avec crise épileptique ou retard mental, fibres ragged-red associées à une myopathie lipidique sur la biopsie musculaire. Dans l'étude de H.Topaloglu 7 patients présentant ce déficit en coenzyme Q10 avaient une diminution importante des complexes I, II et III avec réduction significative du niveau de coenzyme Q10 [18].

Un traitement avec du CoQ10 à forte dose initiale et de la riboflavine (50-100 mg) a entraîné une rémission totale des symptômes.

### **Déficit en adénylate désaminase**

Ce déficit est généralement asymptomatique. La plainte commune est représentée par la raideur douloureuse après l'exercice. Chez d'autres il s'agit d'un tableau fait de faiblesse permanente et hypoesthésie, paresthésie, épisodes de paralysie périodique et infections répétées dans l'enfance.

Le marquage histochimique apporte le diagnostic en identifiant le déficit [2] .

L'analyse moléculaire a montré une mutation commune dans le gène AMPD-1(Q12X) qui code pour l'isoenzyme musculaire retrouvée dans 2% des déficits objectivés dans la population générale

### **Myopathie progressive d'origine mitochondriale ou myopathie oculaire ou syndrome de Kearns et Sayre**

Il est caractérisé par une ophtalmoplégie, une dégénérescence rétinienne, un bloc de branche cardiaque, une ataxie, une faiblesse musculaire, une surdité, une acidose lactique, une augmentation de la protéinorachie et des fibres ragged-red sur la biopsie musculaire ainsi qu'une dégénérescence spongieuse cérébrale avec un âge de début inférieur à 20 ans . Un ptôsis d'évolution lentement progressive et l'ophtalmoparésie en font une myopathie oculaire. La triade ptôsis, ophtalmoplégie et fibres ragged-red sur la biopsie musculaire est le noyau central évocateur de cette encéphalopathie mitochondriale. Le dosage enzymatique de l'activité des complexes de la chaîne respiratoire confirme le diagnostic. Le ptôsis peut être unilatéral, parfois asymétrique. Il est toujours permanent et d'aggravation progressive.

### **Syndrome de MELAS (Myopathy, Encephalopathy, Lactic acidosis and Stroke-like episodes)**

Il associe une myopathie, une encéphalopathie, une

acidose et la survenue d'épisodes neurologiques aigus rappelant les accidents vasculaires cérébraux.

### **Syndrome de MERFF (Myoclonic Epilepsy with Ragged Fibres)**

Il débute dans l'enfance ou l'âge adulte et associe une épilepsie-myoclonie progressive, une ataxie cérébelleuse, une surdité et une myopathie.

Son évolution est grave car les sujets atteints de formes à début précoce décèdent rapidement, tandis que d'autres seront affectés d'une détérioration intellectuelle d'installation rapide.

## **Conclusion**

Le fonctionnement du muscle nécessite l'intégrité des voies métaboliques qui assurent la synthèse de l'ATP et sa régénération au décours d'une contraction maximale. Les déficits en ATP et ses conséquences sur le fonctionnement de la cellule musculaire concernent les dysfonctionnements de la chaîne respiratoire mitochondriale, les troubles de la  $\beta$ -oxydation des acides gras et ceux de la glycolyse anaérobie [19]. Les tableaux cliniques sont divers et le diagnostic est porté par la biologie (CPK, lactates), EMG et la biopsie musculaire.



## Tableau récapitulatif

DEFICITS EN	CLINIQUE	EMG	BIOPSIE MUSCULAIRE	BIOCHIMIE	GÉNÉTIQUE	TRAITEMENT
<b>Phosphokinase (glycogénose de type VIII)</b>	Intolérance à l'exercice, contractures dleuses, épisode de rabdomyolyse	Accumulation de glycogène au niveau des espaces sous sarcolemmiques et intermyofibrillaires	Déficit de l'activité enzymatique. Elévation des lactates.	Mdie AR ou R liée à X, mutation ds le gène de l'iso forme $\alpha m$		
<b>Myophosphorylase ou glycogénose de type V = mdie de McArdle</b>	Intolérance à l'effort bref intense avc fatigue et myalgie. f.severes : rabdomyolyse	Tracé myopathique.	Surcharge en glycogène sous sarcolemmique.	CPK élevées, hyperuricémie.	Mdie AR : substitution de cytosine en thymine ds le codon 49 de l'exon 1	Ingestion de saccharose entraînement modéré et régulier
<b>Phosphofructokinase ou glycogénose de type VII ou maladie de tarui</b>	intolérance à l'exercice, des douleurs musculaires avec contractures, la nécrose musculaire et la myoglobininurie., un ictère hémolytique ou des crises de goutte hyperuricémiques une myopathie sévère avec déficience respiratoire et décès avant l'âge de 2 ans		Accumulation de glycogène en périph des fibres et présence de polysaccharides anormaux.	CPK élevées, Hyperuricémie Hyperbilirubénémie réticulocytose	mutation dans l'exon 5	pas de ttt spécifique régime riche en protéine, entraînement aérobique.
<b>Phosphoglycérate kinase ou glycogénose de type IX.</b>	une anémie hémolytique et une encéphalopathie. myopathie, intolérance à l'exercice avec contractures douloureuses et myoglobininurie.				R liée à X, l'enzyme codé par gène Xq13 sur chromosome 19.	
<b>Déficit en phosphoglycérate mutase ou glycogénose de type X.</b>	intolérance à l'exercice, avec contractures douloureuses et myoglobininurie			Elévation des lactates et d'amoniémie.	3 déficits moléculaires : gène de la sous unité PGAM-M en 7p12-13.	
<b>Lactate déshydrogénase ou glycogénose de type XI.</b>	Myoglobininurie intense.			CPK élevées, LDH très bas.	Le gène de la sous unité porté sur chromosome 11.	
<b>Mltase acide ou glycogénose de type II ou la maladie de la pompe.</b>	Nss : hypotonie, cardiomyopathie, macroglossie, atteinte hépatique et insuffisance respiratoire. Enfant : retard de dvpt psychomoteur, pseudo hypertrophie mollets Adulte : myopathie progressive avec insuffisance respiratoire	Tracé myopathique. Avec éléments pseudo neurogènes à type de fibrillation et de décharge pseudo myotonique.	Présence de vacuole dans 70% des cas avec surcharge en glycogène.	CPK élevées,	Enft : Délétion et mutations non sens des exons 14 et 18. Adulte : mutations ds les zones d'épissage de l'exon 2.	Enzymothérapie substitutive Régimes riches en protéines Entraînement physique.
<b>Enzymes débranchantes ou glycogénose de type III ou maladie de cori-forbes.</b>	Hépatomégalie, retard mental, hypoglycémie, myopathie distale	Tracé pseudo neurogènes avec diminution de vitesse de conduction nerveuse.	Myopathie vacuolaire, accumulation de glycogène		Mutation dans les exons 30-32.	Pas de tt spécifique, repas fréquents riches en glucose et en maïs.
<b>Enzyme branchante ou glycogénose de type IV ou maladie d'Andersen.</b>	Hépatosplénomégalie, cirrhose progressive cardiomyopathie., myopathie des ceintures chez l'adulte		Accumulation glycogénique.		Mdie AR	Ttt symptomatique

DÉFICIT EN	CLINIQUE	EMG	BIOPSIE MUSCULAIRE	BIOCHIMIE	GENETIQUE	TRAITEMENT
Déficit en aldolase A ou glycogénose de type XII	Anémie hémolytique, myopathie, intolérance à l'exercice et faiblesse musculaire				Mutation dans le gène de l'aldolase A	
Déficit en carnitine palmityl transférase II (CPT II)	Rabdomyolyse au froid, au jeune,	Normal		CPK élevées,	Mdie AR, mutation transition de sérine en leucine en position 113	Régime riche en acide. Bezafibrate
Déficit en $\beta$ oxydation	Enf : hypoglycémie, hépatomégalie, encéphalopathie. Adulte : myalgies, intolérance à l'effort	Normale.		CPK normaux		
Déficit primaire systémique en carnitine	Cardiomyopathie dilatée, encéphalopathie et retard de dvpt moteur		Myopathie lipidique sévère	CPK normaux	Mdie AR, déficit localisé en 5q	
Déficit primaire myopathique en carnitine	Faiblesse musculaire et myopathie lipidique		Accumulation des triglycérides ds les fibres de type I	Taux de carnitine inférieur à 20%		L-carnitine.
Déficit secondaire en carnitine	Cirrhose hépatique, malnutrition, sd de malabsorption					L-carnitine.
déficit en acyl coA-synthétase- déshydrogénase à chaîne courte.	Vomissement insuffisance respiratoire, léthargie, hypotonie, encéphalopathie.			Une élévation de l'élimination urinaire de l'acide méthylmalonique		
déficit en flavoprotéines responsables de transfert d'électrons (ETF) et en ETF coenzyme Q10 oxydo-réductase	une hypotonie, une hépatomégalie et une hypoglycémie. faiblesse avec myopathie lipidique		Accumulation massive des triglycérides			
maladies avec accumulation multisystémiques en triglycérides ou maladie de chanarin.	ichtyose, une stéatorrhée avec nystagmus, surdité, ataxie et faiblesse musculaire proximale des membres.		Accumulation massive des triglycérides			
Déficit en complexe I	intolérance à l'exercice sévère	présence de fibres ragged-red et coloration + pour le cytochrome		mutation hétéroplasmique en position 11832 du génome mitochondrial		
Déficit en complexe III	intolérance à l'exercice				mutation en position 15615 ds le gène du cytochrome b de l'ADN mitochondrial	
Déficit en complexe IV	myoglobulinurie secondaire à un exercice intense et prolongé		présence de fibres ragged-red et coloration - pour le cytochrome oxydase.	micro délétion de l'ADN mitochondrial dans la région du gène COX III de l'ADN mitochondrial.		
Déficit en coenzyme Q10	intolérance à l'exercice et myoglobulinurie récidivante, crise épileptique ou retard mental		fibres ragged-red et myopathie lipidique			Un traitement avec du CoQ10 à forte dose initiale et de la riboflavine (50-100 mg)
Déficit en adénylate désaminase	raideur douloureuse après l'exercice, faiblesse permanente et hypoesthésie, paresthésie, épisodes de paralysie périodique et infections répétées dans l'enfance			déficit en adénylate désaminase	mutation commune dans le gène AMPD-1 (Q12X)	
myopathie progressive d'origine mitochondriale ou myopathie oculaire ou syndrome de Kearns et Sayre	dégénérescence rétinienne, un bloc de branche cardiaque, une ataxie, une faiblesse musculaire, une surdité. Ptosis, l'ophtalmoparésie		fibres ragged-red	une acidose lactique, une augmentation de la protéinorachie		

## Références

1. Kaminsky : myopathies Métaboliques, Unité Maladie Orphelines et Systémiques CHU de Nancy – Hôpitaux de Brabois.
2. Desnuelle C et Butori C. Myopathies métaboliques. *Encycl Med Chir, Neurologie*, 17-180-A-10, 2003,13p.
3. Burwinkel B, Maichele AJ, Aagewaes O, Bakker HD, Lerner A, Shin YS , et al. Autosomal glycogenesis of liver and muscle due to phosphorylase kinase deficiency is caused by mutations in the phosphorylase kinase beta subunit. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1109-15.
4. P.Laforet, M.Nicolino, B.Eymard Nouveautés dans le traitement des myopathies métaboliques. *Rev Neurol (Paris)* 2007 ; 163 :10,930-5
5. Swoboda KJ, Specht L, Jones HR, Shapiro F, Di Mauro S, Korson M Infantile phosphofructokinase deficiency with arthrogryposis: clinical benefit of a ketogenic diet. *J Pediatr* 1997 ; 30 : 90-7.
6. Di Mauro S, Servidei S, Tsujino S Disorders of carbohydrate metabolism: glycogen storage diseases. In: RN Rosenberg, SB Prusiner, S DiMauro, RJ Barohn (Ed.) *The molecular and genetic basis of neurological disease*. Boston: Butterworth-Heinemann: 1997; 1067-97.
7. Vissing J, Schmaldruch H, Haller RG, Clausen T Muscle phosphoglycerate mutase deficiency with tubular aggregates: effect of dantrolen. *Ann Neurol* 1999 ; 46 : 274-7 .
8. Amalfitano A, McVie-Wylie AJ, Hu H, Dawson TL, Raben N, Plotz P , et al. Systemic correction of the muscle disorder glycogen storage disease type II after hepatic targeting of a modified adenovirus vector encoding human acid alpha-glucosidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8861-6.
9. Tein I Neonatal metabolic myopathies. *Semin Perinatol* 1999; 23: 125-51.
10. Lossos A, Meiner Z, Barash V, Soffer D, Schlesinger I, Abransky O, et al. Adult polyglucosan body disease as Ashkenazy jewish patients carrying the Tyr329Ser mutations in the glycogen-branching enzyme gene. *Ann Neurol* 1998 ; 44 : 867-72
11. Andreu AL, Tanji K, Bruno C, Hadjigeorgiou GM, Sue CM, Jay C , et al. Exercise intolerance due to a nonsense mutation on the mtDNA ND4 gene. *Ann Neurol* 1999; 45 : 820-3.
12. 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.
13. Kennaway NG, Keightley JA, Burton MD , et al. Mitochondrial encephalomyopathy associated with a nonsense mutation in cytochrome b. *Mol Genet Metab* 1998 ; 63 : 49.
14. Andreu AL, Bruno C, Dunne TC, Tanji K, Shanske S, Sue CM, et al. A nonsense mutation in the cytochrome b gene in a patient with exercise intolerance and myoglobinuria. *Ann Neurol* 1999; 45: 127-30.
15. Andreu AL, Bruno C, Gamez J, Shanske S, Cervera C, Navarro C, et al. Molecular genetic analysis of McArdle's disease in spanish patients. *Neurology* 1998; 51: 260-2.
16. Andreu AL, Bruno C, Shanske S, Hirano M, Krishna S, Hayward L, et al. A nonsense mutation in the cytochrome b gene on a patient with myopathy. *Neurology* 1998; 51: 1444-7.
17. Karadimas CL, Greenstein P, Sue CM, Joseph JT, Tanji K, Haller RG , et al. Recurrent myoglobinuria due to a nonsense mutation on the COX I gene of mtDNA. *Neurology* 2000 ; 55 : 644-9.
18. professeur H.Topalogu. Deux nouvelles myopathies métaboliques. Institut de myologie (Ankara, Turquie), 2008.
19. Jean de Recondo sémilogie du système nerveux du symptôme au diagnostic, 2ème édition flammariion 2004, p304-6.