

# Fatigue musculaire

Sous la direction de  
**M. Julia**  
**S. Perrey**  
**A. Dupeyron**  
**J.-L. Croisier**  
**P. Codine**  
**C. Hérisson**



# Maladies métaboliques et fatigue musculaire

C. Fedou<sup>1</sup>, J.F. Brun, E. Raynaud de Mauverger, J. Mercier

1. INSERM ERI 25, service central de physiologie clinique, unité d'exploration métabolique (CERAMM), CHRU Lapeyronie, 34295 Montpellier cedex 5, France.

L'asthénie est l'un des signes communs de la plupart des affections métaboliques et endocriniennes, et il est logique de rechercher devant une asthénie inexplicquée l'existence d'une pathologie hypophysaire, thyroïdienne, surrénalienne, pancréatique ou gonadique. Nous ne reviendrons pas ici sur ces points très classiques de l'endocrinologie, préférant focaliser notre présentation sur d'autres aspects plus récents de l'exploration métabolique des états de fatigue et d'asthénie.

Nous ferons une distinction entre la fatigue des patients en surcharge métabolique et la pathologie musculaire par myopathie.

## Rappels physiologiques

La fatigue musculaire est physiologique, ce terme décrit un état dans lequel un muscle n'est plus capable de générer ou de maintenir une puissance attendue. Elle est influencée par l'intensité et la durée de l'activité contractile, par le métabolisme de la fibre musculaire, par la composition du muscle, par la condition physique et psychique de l'individu. La sensation de fatigue est nécessaire pour le maintien de l'intégrité physique de l'organisme. Cette sensation protège le sujet des effets délétères d'un exercice trop intense.

L'exercice musculaire induit une dépense énergétique qui doit être compensée par un apport énergétique accru, afin que la balance énergétique soit stable. L'énergie est apportée à l'organisme sous forme de nutriments : protéides, glucides, lipides, ces deux derniers fournissant plus de 80 % de l'énergie utilisée. Ceux-ci sont dégradés par des voies métaboliques distinctes aboutissant à la production d'ATP. Celui-ci provient pour une très faible partie des réserves intramusculaires permettant de réaliser un exercice intense d'une quinzaine de secondes. Pour un exercice plus long, l'ATP provient des réserves énergétiques stockées sous forme de glycogène dans le muscle puis issues du foie et du tissu adipeux. Le glucose seul ne suffit pas à fournir l'ATP nécessaire pour les activités d'endurance ; l'énergie doit être alors puisée dans les réserves du tissu adipeux. Durant un exercice en aérobiose, le métabolisme intéresse à la fois les glucides et les lipides.

Pour les exercices longs et de faible intensité, l'ATP provient en majorité des réserves de lipides ; pour des exercices plus intenses, la proportion de l'énergie provenant des glucides devient plus importante pour devenir quasi-exclusive à un niveau d'exercice dépassant 70 % des capacités maximales de l'individu [1]. Ainsi, toute perturbation du métabolisme glucidique ou lipidique entraînera une diminution des apports énergétiques et sera source de fatigue et d'intolérance à l'effort.

## Patients en surcharge métabolique

Les patients en surcharge métabolique, déconditionnés à l'effort, ont un profil métabolique particulier de « glucodépendance » majoritaire que nous allons expliquer par la théorie du « crossover concept » [1]. Cette théorie indique que le muscle, lors de l'exercice physique, va modifier son utilisation des substrats énergétiques (figure 1), les glucides devenant le substrat de plus en plus prépondérant au fur et à mesure que l'intensité de l'exercice est plus élevée, et les lipides étant de moins en moins sollicités.

On peut mesurer ce profil d'utilisation spécifique des substrats énergétiques à l'exercice à l'aide de la calorimétrie indirecte d'effort, sur une bicyclette ergométrique reliée à un analyseur permettant l'analyse des échanges gazeux cycle à cycle, la surveillance électrocardiographique et les mesures de  $VO_2$ ,  $VCO_2$ , et QR (rapport  $VCO_2/VO_2$ ). L'épreuve comporte une période de repos de 3 min, une période d'échauffement initial à 20 % de la Puissance Maximale Prédite (PMP) de 3 min. Après cette phase d'échauffement, le test comporte quatre paliers de 6 min, chacun réalisé respectivement à environ 30, 40, 50 et 60 % de la PMP. À la fin de chaque palier, on relève les valeurs de  $VO_2$  et de  $VCO_2$ , mesurées chaque 30 s. À partir de ces valeurs, nous déterminons la part respective d'oxydation des glucides et des lipides.

Dans l'ensemble, les sportifs endurants (cyclistes, coureurs de fond...) présentent une aptitude très marquée à oxyder les lipides à l'effort, tandis que les sédentaires obèses ou diabétiques oxydent peu de lipides à l'exercice et sont « glucodépendants ». Il semble qu'un tel profil de « glucodépendance » soit associé à une plus grande fatigabilité, les sujets ayant davantage de mal à réaliser un exercice prolongé en endurance et faisant davantage d'hypoglycémies d'effort et de « coups de pompe » [2]. On a aussi émis l'hypothèse que ce profil de « glucodépendance » favorise en lui-même la prise de poids, l'organisme oxydant moins les lipides qui ont alors tendance à se stocker davantage [8]. On note d'ailleurs chez les obèses, après amaigrissement important, une exacerbation de cette « glucodépendance » qui peut contribuer à la résistance à la perte de poids, et qu'un entraînement en endurance à faible intensité peut corriger.

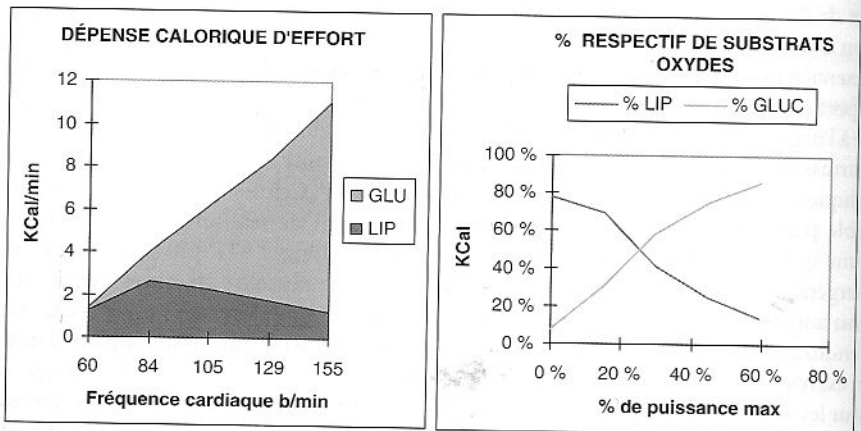


Figure 1. Le « crossover concept » de Brooks et Mercier. On voit sur le schéma de gauche que l'oxydation des glucides augmente lorsque l'intensité de l'effort augmente (traduite par l'élévation de la fréquence cardiaque), tandis que l'oxydation des lipides augmente jusqu'à une puissance appelée  $LIPOX_{max}$  puis décroît. La figure de droite montre qu'exprimées en pourcentage de l'énergie fournie, l'oxydation des glucides et l'oxydation des lipides évoluent en sens inverse et leur croisement à 70 % d'énergie provenant des lipides et 30 % provenant des glucides constitue le « point de croisement », importante zone de transition du métabolisme énergétique à l'exercice.

Des stratégies d'entraînement ciblé par la calorimétrie indirecte d'effort chez ces sujets « glucodépendants » ont été développées [5]. L'exercice en endurance ciblé au LIPOX<sub>max</sub> permet d'augmenter l'aptitude à oxyder les lipides et de perdre peu à peu de la masse grasse, augmentant la capacité de l'organisme à réaliser des exercices prolongés.

## Exploration des pathologies musculaires par myopathie

De nombreux sujets se plaignent de fatigue musculaire avec intolérance à l'effort, s'accompagnant de façon variable de crampes, raideurs ou douleurs musculaires, parfois invalidantes, dont la symptomatologie est en général assez difficile à rattacher à un diagnostic précis. L'anamnèse est importante à préciser : début depuis l'enfance, aggravation progressive dans les maladies primitives. Il conviendra de rechercher une iatrogénicité : par exemple, statines, fibrates, corticoïdes. Ces symptômes peuvent témoigner de cytopathies mitochondriales ou de pathologies myocytaires diverses que seule la biopsie, *in fine*, permet de diagnostiquer.

### Principales étiologies à rechercher

- Déficit des enzymes de la glycogénolyse/glycolyse (« glycogénoses ») : la plus fréquente est le déficit en myophosphorylase, ou maladie de Mac Ardle (notion de second souffle à l'effort).
- Déficit des enzymes de la  $\beta$ -oxydation des acides gras ou déficit en Carnitine Palmitoyl Transférase (CPT).
- Déficiences de la chaîne respiratoire mitochondriale : maladies génétiques à transmission maternelle, pouvant être associées à une surdité, un diabète, dues au déficit d'un ou plusieurs des complexes de la chaîne respiratoire.
- Anomalie de la régulation du calcium dans l'hyperthermie maligne (mutations des canaux ryanodine).

### Exploration à l'effort

Depuis quelques années, l'exploration de ces situations est davantage codifiée. Nous réalisons une épreuve d'effort maximale avec prélèvement sanguins, et en fonction des résultats de celle-ci, une biopsie musculaire à l'aiguille avec mesure *ex-vivo* du métabolisme mitochondrial et étude anatomo-pathologique.

L'épreuve d'effort, couplée aux dosages sanguins et urinaires de paramètres reflétant indirectement le métabolisme musculaire, est donnée comme une technique très sensible [3] pour orienter vers l'existence de pathologies musculaires. Cette épreuve permet de mesurer la puissance maximale et la VO<sub>2</sub>max atteinte, à rapporter aux valeurs théoriques attendues pour chaque patient. L'analyse des échanges gazeux permet aussi de localiser le seuil ventilatoire (SV). Une baisse de l'aptitude à l'effort se définit par la baisse de la VO<sub>2</sub>max (< 85 % des valeurs théoriques); elle est d'origine périphérique (musculaire) si le seuil ventilatoire est abaissé (< 40 % de la VO<sub>2</sub>max théorique). Les dosages des marqueurs de souffrance musculaire comprennent la myoglobinin mie, la myoglobininurie, les activités lactate déshydrogénase (LDH) et créatine kinase (CK), l'ammoniémie et éventuellement l'aldolase. La valeur diagnostique de ces marqueurs n'est pas encore très clairement définie :

Nous tentons de préciser la pertinence de chacun de ces paramètres.

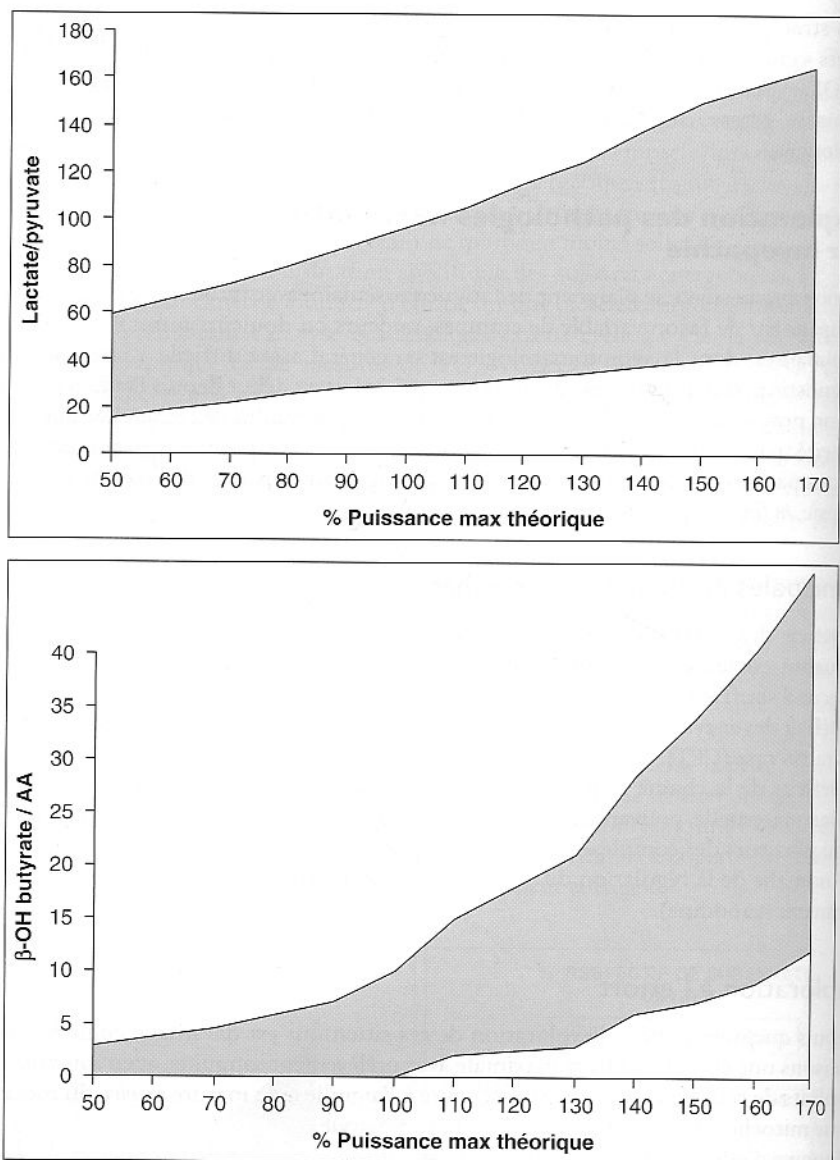


Figure 2. Enveloppes des valeurs de référence pour les rapports lactate/pyruvate et  $\beta$ -hydroxybutyrate/acétoacétate, en fonction de la puissance développée.

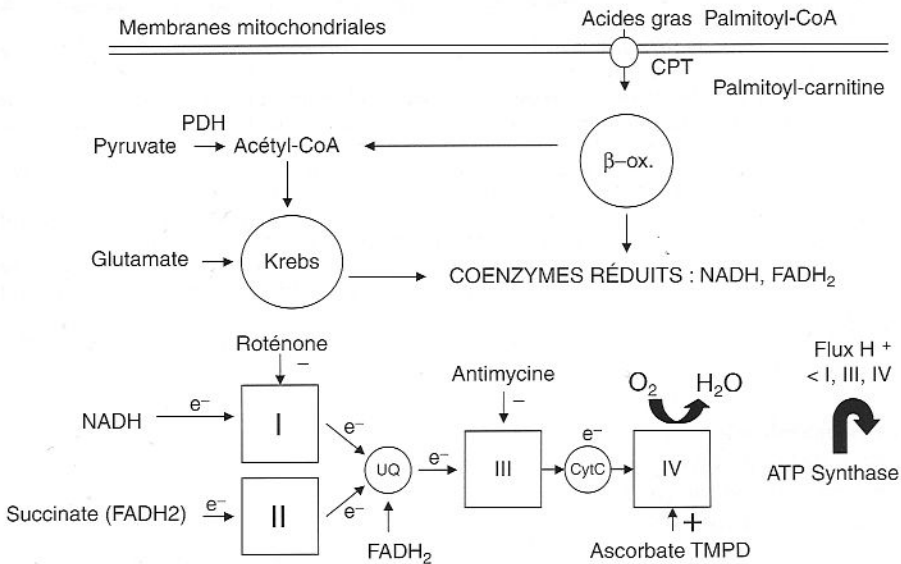
En cas d'anomalie du métabolisme mitochondrial, il existe une élévation trop importante du rapport lactate/pyruvate, qui traduit le potentiel d'oxydoréduction cytosolique. Un rapport avoisinant les 30 à 40 au maximum de l'effort est considéré comme normal. En réalité, ce rapport augmente avec l'intensité de l'exercice et doit être interprété en fonction des puissances développées (% de la Pmax théorique). Il en va de même pour le rapport  $\beta$ -hydroxybutyrate/acétoacétate ( $\beta$ -OH/AA), qui est aussi un bon indicateur de la fonction mitochondriale et en traduit le potentiel d'oxydoréduction [3]. Pour ces deux rapports, nous avons obtenu chez des sujets témoins une enveloppe de valeurs usuelles à partir desquelles nous concluons ou non à la normalité (figure 2).

## La biopsie musculaire

La biopsie musculaire (aiguille de Bergström) constitue un élément diagnostique important dans le cadre des cytopathies mitochondriales. Les indications sont définies par la clinique et les résultats du test d'effort, en couplage aux dosages biologiques. Le matériel prélevé va être étudié à l'aide de plusieurs approches : microscopie optique, histo-enzymologie, oxygraphique (approche fonctionnelle *ex vivo*), enzymologie, et recherches génétiques. L'analyse oxygraphique repose sur un principe : la mitochondrie consomme de l'oxygène pour oxyder des substrats et produire de l'ATP (phosphorylation oxydative) ; elle permet de situer les anomalies de fonctionnement au niveau de la mitochondrie et de préciser le/les complexe(s) de la chaîne respiratoire atteint(s) [6,7] (figure 3).

Nous avons réalisé une étude rétrospective [4] portant sur quatre années (2002 à 2006), incluant 147 patients chez qui une myopathie était suspectée. Il s'agissait de 87 hommes et de 50 femmes (âge moyen = 38,8 ans) auxquels s'ajoutaient 10 enfants (âge moyen = 2,3 ans). Tous les sujets (à l'exception des enfants) ont réalisé l'épreuve d'effort décrite ci-dessus, dont les résultats ont permis de suspecter une anomalie du métabolisme énergétique musculaire. Une biopsie a été pratiquée chez chacun des patients à l'aiguille de Bergström. L'analyse oxygraphique de la fonction mitochondriale ainsi que l'étude histo-enzymologique ont été alors réalisées. Dans le cas de conclusions divergentes entre ces deux approches, une analyse enzymologique a été demandée (Service des Maladies Héréditaires du Métabolisme, Dr. Mousson de Camaret, Centre de Biologie et Pathologie Est, Bron).

Sur les 147 biopsies réalisées, 96 biopsies (65,3 %) se sont avérées sans anomalie particulière, s'inscrivant dans les limites physiologiques, après analyse oxygraphique et



**Figure 3.** Analyse oxygraphique de la fonction mitochondriale. L'utilisation de différents substrats (pyruvate, glutamate, palmitoyl-CoA, palmitoyl-carnitine, succinate) permet de tester les principales voies énergétiques. L'utilisation successive d'activateurs (succinate, ascorbate-TMPD) et d'inhibiteurs (roténone, antimycine) des différents complexes permet d'analyser séquentiellement le bon fonctionnement de la chaîne respiratoire.

histo-enzymologique. Par contre, 17 biopsies (11,6 %) ont mis en évidence une anomalie du métabolisme énergétique musculaire, après analyse oxygraphique et histo-enzymologique : hypofonctionnement global du métabolisme oxydatif musculaire avec lésions histologiques non spécifiques (8 cas); hypofonctionnement global du métabolisme oxydatif musculaire et plus particulièrement du complexe I (1 cas), du complexe IV (1 cas), des complexes II + IV (2 cas); déficit en complexe I (1 cas); déficit en CPT (1 cas); polymyosite (2 cas), iatrogénicité (1 cas : isotrétinoïne). Dans 34 cas (23,1 %), l'analyse fonctionnelle par oxygraphie et l'étude histo-enzymologique se sont complétées, l'une montrant une anomalie tandis que l'autre n'en décelait pas. On a ainsi pu mettre en évidence des déficits en complexes II et/ou IV (5 cas), des aspects de « fibres granuleuses » (1 cas).

Par ailleurs, l'épreuve d'effort nous a permis d'objectiver dans 2 cas une maladie de Mc Ardle, pathologie du compartiment cytosolique (glycogénose de type V).

## Conclusion

Ainsi, la fatigue musculaire d'origine métabolique est une cause fréquente de consultation. Elle est le plus souvent secondaire à un déconditionnement à l'effort dans le cadre d'une pathologie chronique ou de surcharge et peut être alors améliorée par un réentraînement personnalisé ciblé à un niveau optimal sur le plan métabolique.

Il conviendra de rechercher une cause iatrogène. Lorsqu'une authentique myopathie est suspectée, seule la biopsie musculaire permet d'affirmer le diagnostic. Celle-ci sera réalisée après analyse de la clinique, des paramètres du test d'effort et de la biologie.

## Références

- 1 Brooks GA, Mercier J. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise : the « crossover » concept. *Journal of Applied Physiology* 1994; 76 : 2253-61.
- 2 Brun JF, Dumortier M, Fédou C, Mercier J. Exercise hypoglycaemia in nondiabetic subjects. *Diabetes & Metabolism* 2001; 27 : 92-106.
- 3 Elliot DL, Neil RM, Buist M, et al. Metabolic myopathies : Évaluation by graded exercise testing. *Medicine* 1989; 68 : 163-72.
- 4 Flavier S. Intérêt de l'analyse oxygraphique extemporanée de la chaîne respiratoire mitochondriale dans le diagnostic des cytopathies d'expression musculaire. Thèse de doctorat en Médecine. Directeur : Eric Raynaud de Mauverger. Montpellier : 2006.
- 5 Pérez-Martin A, Dumortier M, Raynaud E, et al. Balance of substrate oxidation during submaximal exercise in lean and obese people. *Diabetes & Metabolism* 2001; 27 : 466-74.
- 6 Saks VA, Veksler VI, Kuznetsov AV, et al. Permeabilized cell and skinned fiber techniques in studies of mitochondrial function in vivo. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1998; 184 : 81-100.
- 7 Thomas C, Sirvent P, Perrey S, Raynaud E, Mercier J. Relationships between maximal muscle oxidative capacity and blood lactate removal after supramaximal exercise and fatigue indexes in humans. *Journal of Applied Physiology* 2004; 97 : 2132-8.
- 8 Wade AJ, Marbut mm, Round JM. Muscle fibre type and aetiology of obesity. *Lancet* 1990; 335 : 805-8.