

Liver and muscular
diseases

Émeric Boisteau
Dominique Guyader

CHU Rennes,
Service des maladies du foie,
Université de Rennes,
INSERM, INRA NuMeCan,
2 rue Henri Le Guilloux,
35000 Rennes

@ Correspondance : É. Boisteau
emeric.boisteau@chu-rennes.fr

Foie et maladies musculaires

▼ Résumé

Les myopathies sont une cause rare de perturbations du bilan hépatique. Il peut s'agir d'une élévation des transaminases d'origine musculaire à différentier d'une atteinte hépatique qu'il faut reconnaître pour éviter les explorations inutiles. Les perturbations peuvent aussi s'inscrire dans un cadre plus large où les atteintes hépatiques et musculaires ne sont que les symptômes d'une maladie sous-jacente, comme c'est le cas des cytopathies mitochondriales ou des maladies métaboliques. L'hépatogastroentérologue doit connaître ces affections pour évoquer le diagnostic devant un bilan de cytolysé inexpliqué et orienter le malade vers une prise en charge spécialisée.

• **Mots clés** : foie, muscle, transaminases, créatine phosphokinase

▼ Abstract

Myopathies are rare causes of abnormal liver function tests. Muscular cytolysis, responsible for increase of transaminases predominant on AST, has to be recognized to avoid unnecessary investigations. The abnormalities might also be related to broader spectrum of diseases associating liver and muscular injuries such mitochondrial cytopathy or some metabolic diseases. Therefore, the hepato-gastroenterologist should always consider these extra-hepatic diseases when facing the problem of unexplained raise of transaminases for accurate diagnosis and treatment.

• **Key words**: liver, muscle, transaminases, creatine phosphokinase

Introduction

L'élévation des transaminases est habituellement secondaire à une maladie hépatique dont les causes les plus fréquentes sont une consommation excessive d'alcool, un syndrome métabolique, une infection virale hépatique, une maladie de surcharge ou dysimmunitaire ou une toxicité médicamenteuse. Au terme de l'enquête initiale, certaines hypertransaminasémies restent inexpliquées (*tableau 1*). Dans ce contexte, au même titre qu'une maladie cœliaque asymptomatique, il faut penser à écarter une maladie musculaire. Deux situations peuvent se rencontrer : (i) l'une, aisée à identifier, correspond aux élévations de transaminase d'origine musculaire ; (ii) l'autre, parfois plus difficile à

reconnaître, est constituée par une cytolysé provenant d'affections qui peuvent toucher, dans le même processus pathologique, le foie et le muscle. C'est le cas de la myotonie de Steinert, des troubles de la bêta-oxydation des acides gras, des cytopathies mitochondriales, et des glycogénoses. Le tableau hépatique peut alors être polymorphe et prendre le masque d'une hépatite aiguë, d'une hépatite chronique ou d'un foie métabolique. L'élévation des transaminases est mixte d'origine hépatique et musculaire. Il faut savoir alors chercher les signes extrahépatiques qui permettront d'orienter le diagnostic. Dans cette mini-revue, après un bref rappel sur l'origine des transaminases sériques, nous verrons successivement ces deux cadres diagnostiques.

Pour citer cet article : Boisteau É, Guyader D. Foie et maladies musculaires. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 50-58. doi : 10.1684/hpg.2018.1714

TABEAU 1 • Causes inhabituelles d'élévation chronique des transaminases.

Affection	Test diagnostique
Hémolyse	NFS, réticulocytes, haptoglobine
Cytolyse d'origine musculaire	CPK
Macro-ASAT	Électrophorèse
Maladie cœliaque	IgA anti-transglutaminase
Hypothyroïdie Anorexie mentale, nutrition parentérale	TSH

Origine des transaminases sériques

Les aminotransférases (ou transaminases) facilitent la dégradation des acides aminés dans le cycle de Krebs [1]. L'alanine aminotransférase (ALAT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT) sont des enzymes normalement présentes dans le sérum à une faible concentration qui varie selon le sexe et l'indice de masse corporelle et sont des indicateurs sensibles de nécrose hépatocytaire. La corrélation entre l'étendue de la nécrose hépatocytaire et le niveau d'élévation des transaminases est mauvaise. L'ASAT est mise en évidence à des concentrations élevées dans les cellules du foie, mais aussi du myocarde et des cellules musculaires. Elle est également présente dans le rein, le cerveau, la muqueuse gastrique, le poumon, la rate, le pancréas et les globules rouges. Elle existe dans la cellule hépatique sous deux isoformes différentes : mitochondriale (représentant 80 % de l'activité hépatocytaire) et cytosolique. En situation normale, 90 % de l'activité sérique est d'origine cytosolique. L'ALAT est localisée uniquement dans le cytosol. Son activité sérique normale varie au cours de la journée (environ 45 % plus élevée dans l'après-midi qu'au début de la matinée) et de 10-30 % d'un jour à l'autre. Sa concentration dans les tissus non hépatiques (rein essentiellement, faible quantité dans le cœur et les muscles) est très faible et l'augmentation de sa concentration sérique est donc plus spécifique d'une atteinte de l'hépatocyte. L'élévation des transaminases n'est donc pas spécifique du foie et peut être secondaire à d'autres atteintes d'organes [2].

/// L'élévation des transaminases n'est pas spécifique au foie et peut être secondaire à d'autres atteintes d'organes ///

Les maladies touchant le muscle

La cytolysse musculaire est la cause la plus fréquente d'hypertransaminasémie extra-hépatique. La reconnaître rapidement évite des explorations inutiles.

Comment rapporter une hypertransaminasémie à une cytolysse musculaire ?

Rapporter une élévation des transaminases à une maladie musculaire n'offre aucune difficulté dès lors qu'on pense à ce diagnostic. Le muscle squelettique contenant plus d'ASAT que d'ALAT, la cytolysse d'origine musculaire prédomine fortement en ASAT. Ce profil peut toutefois aussi correspondre à une consommation chronique d'alcool, une insuffisance cardiaque, ou une maladie vasculaire du foie. Le caractère isolé de la cytolysse doit orienter le diagnostic (stricte normalité de l'examen clinique et du reste du bilan hépatique notamment des GGT). Les macro-ASAT sont un diagnostic différentiel rare avec une élévation isolée des ASAT secondaire à l'agrégation des aminotransférases soit par auto-polymérisation, soit avec une protéine de haut poids moléculaire (immunoglobuline ou albumine). Le diagnostic est fait notamment par électrophorèse [3].

L'affirmation de l'atteinte musculaire peut être facilement apportée par le dosage de la créatine phosphokinase (CPK) dont la concentration est mille fois plus importante dans le muscle squelettique que dans le foie [4] et qui est donc un marqueur très sensible de l'atteinte musculaire ou cardiaque. La corrélation entre l'élévation des transaminases et de la CPK est linéaire [1]. Elle doit donc être demandée en première ligne devant toute suspicion de cytolysse musculaire.

/// L'affirmation de l'atteinte musculaire peut être apportée par le dosage de la CPK ///

L'exercice physique intense est la cause la plus fréquente de cytolysse musculaire

En cas d'activité extrême, les taux de transaminases sont maxima à la fin de l'effort. Du fait de leurs localisations prédominantes cardiaque, rénale et musculaire, l'ALAT et surtout l'ASAT peuvent toutefois atteindre respectivement 3 et 15 fois le taux des valeurs normales dans les suites d'efforts extrêmes. Les valeurs se normalisent en deux jours pour l'ALAT et neuf jours pour l'ASAT [5]. Bien différentes sont les cytolyses musculaires des nécroses myocardiques ou des traumatismes musculaires (compression musculaire ou attrition) survenant dans un contexte particulier.

Les cytolyses musculaires médicamenteuses sont facilement identifiables (tableau 2)

Le diagnostic repose sur l'imputabilité extrinsèque du médicament et la relation temporelle entre l'introduction du traitement et la survenue de l'effet secondaire.

TABLEAU 2 • Médicaments et cytolysse musculaire (d'après Cervellin G, et al. *Clinical Biochemistry* 2017 et Warren JD et al., *Muscle Nerve*, 2002).

Rhabdomyolyses médicamenteuses les plus fréquentes	
Hypolipémiants	Statines, fibrates
Antipsychotiques et antidépresseurs	Halopéridol, olanzapine, lithium, amitriptyline, fluoxétine
Antibiotiques	D-pénicillamine, fluoroquinolones, macrolides
Autres	Corticoïdes, sels de quinine, hypnotiques, sédatifs

Les hypolipémiants (statines et fibrates) sont le plus souvent impliqués, plus rarement les corticoïdes, antibiotiques, antirétroviraux et neuroleptiques [6]. Lors d'un traitement par statines, il est conseillé de doser la CPK en cas de survenue de symptômes musculaires, où dès l'introduction du traitement en cas de facteurs de risque : hypothyroïdie, sujet âgé de plus de 70 ans, insuffisance rénale, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire. Pour les fibrates, un dosage de la CPK et des transaminases est recommandé un mois après l'introduction du traitement. L'association statine-fibrate est fortement déconseillée. Ainsi, il n'est pas rare que la surveillance systématique de ces traitements fasse découvrir des anomalies du bilan hépatique qui, bien souvent, témoignent d'un foie métabolique préexistant. Le bilan pré-thérapeutique est souhaitable chez ces patients. En cas de problème, le profil biologique et l'évolution à l'arrêt du médicament seront le meilleur argument de la responsabilité du médicament.

Les dysthyroïdies sont rarement en cause

L'hypothyroïdie peut, rarement, être responsable d'une rhabdomyolyse, dont le mécanisme reste mal connu. Cette rhabdomyolyse peut être précipitée par l'introduction d'hypolipémiants. Il existe quelques cas de rhabdomyolyse dans la maladie de Basedow, mais ce fait reste exceptionnel.

La cytolysse peut être révélatrice d'une myopathie

Les myopathies regroupent un ensemble très hétérogène de maladies musculaires, plus d'une centaine au total. Certaines sont d'origine génétique et d'autres sont acquises, causées par une atteinte toxique, médicamenteuse, endocrinienne ou inflammatoire. L'enquête diagnostique est une affaire de spécialiste. Elle repose sur le tableau clinique, l'électromyogramme, la biopsie musculaire, l'analyse génétique et l'enquête familiale. On cherchera cliniquement un déficit de force, une atrophie ou une hypertrophie musculaire (le signe de Gowers

correspondant à une hypertrophie des mollets est caractéristique de la myopathie de Duchenne) et un déficit de relaxation musculaire (caractéristique des myotonies).

La cytolysse peut s'inscrire dans le contexte d'une myopathie connue et suivie de longue date. Elle peut aussi être le premier signe de la maladie, comme dans les myopathies génétiques de Duchenne et de Becker. La maladie de Duchenne est liée à une atteinte du gène *DMD* codant la dystrophine, une protéine impliquée dans la contraction des fibres musculaires [7], qui permet le maintien de l'intégrité de la fibre musculaire, en créant un ancrage des filaments d'actine au sarcolemme. La myopathie de Becker atteint aussi le gène *DMD*, mais la dystrophine reste partiellement ou mal exprimée, la sévérité est donc moindre. Les premiers signes de la maladie de Duchenne apparaissent vers 4 ans, avec un retard à l'acquisition de la marche, une faiblesse musculaire généralisée prédominant sur les muscles proximaux, la présence du signe de Gowers [8]. Ces enfants sont en fauteuil roulant en moyenne à l'âge de 10 ans, et décèdent avant l'âge de 30 ans. La myopathie de Becker a une expressivité moindre et se révèle plus tardivement. Ainsi, l'élévation inexpliquée des transaminases est révélatrice de la maladie chez 7 % des enfants, avant que les premiers signes de myopathie ne se révèlent [1]. Devant une élévation isolée des transaminases chez un enfant jeune, il convient donc de chercher un syndrome myogène, de doser les CPK et d'éliminer une hépatopathie sous-jacente. En l'absence de cause hépatique évidente, il faudra évoquer une myopathie d'origine génétique.

/// L'élévation inexpliquée des transaminases est le premier élément menant au diagnostic de myopathies de l'enfant dans 7 % des cas ///

Les maladies touchant le foie et le muscle

À côté de ces élévations de transaminases purement musculaires, il existe des affections touchant à la fois le foie et le muscle. Contrairement à la situation vue précédemment, il s'agit ici d'une cytolysse d'origine hépatique s'inscrivant dans un tableau de maladie chronique du foie (stéato-hépatite, hépatite chronique, fibrose ou cirrhose) dont la cause n'est pas claire. L'atteinte musculaire, qui participe souvent à l'élévation enzymatique, peut être au premier plan de la symptomatologie. Certaines affections peuvent être peu voire asymptomatiques et être révélées par la symptomatologie hépatique. C'est dans ce dernier cas que l'hépatologue pourra être sollicité pour la démarche diagnostique. La recherche de signes évocateurs extrahépatiques permettra alors le diagnostic.

La maladie de Steinert doit être évoquée devant un tableau de foie métabolique inexpliqué

La maladie de Steinert est caractérisée par une myotonie, c'est-à-dire une difficulté à la relaxation musculaire, avec le traditionnel signe de la poignée de main (le patient ne peut relâcher la main de son interlocuteur). Cette atteinte musculaire est le fait d'une dysfonction du canal chlore impliqué dans la relaxation musculaire. Maladie génétique à transmission autosomique dominante, elle est caractérisée par la répétition de triplets nucléotidiques CTG dans la partie 3' non codante du gène *DMPK* sur le chromosome 19q13.3. Un sujet normal présente moins de 35 triplets CTG. L'augmentation du nombre de triplets va être responsable de l'accumulation de brins d'ARN à l'intérieur du noyau (*figure 1*). En effet, l'ARN transcrit du gène *DMPK*, du fait des répétitions de triplets, forme des structures en épingle à cheveux qui, du fait de leur conformation, sont retenues dans le noyau cellulaire et vont s'y accumuler, piégeant des facteurs d'épissage (MBLN1) ou en activant d'autres (CELF1). Ceci entraîne une dérégulation de l'épissage de nombreux autres gènes dont les troponines cardiaques, les récepteurs à l'insuline, le canal chlore musculaire, la protéine tau cérébrale, ce qui est responsable d'une atteinte multisystémique [10]. Plus il y a de triplets, plus la maladie

est sévère. On parle de pré-mutation entre 35 et 50 répétitions (cataracte et calvitie précoce) puis, au-delà, les signes surviennent à un âge de plus en plus jeune et sont de plus en plus marqués jusqu'à la forme congénitale caractérisée par une hypotonie néonatale, une insuffisance respiratoire et une atteinte neurologique sévère [9]. Il existe un phénomène d'anticipation, avec une aggravation de la sévérité phénotypique de la maladie au fur et à mesure des générations, due à un accroissement progressif du nombre de triplets.

Les lithiases vésiculaires sont fréquentes et de cause inconnue. Une hyperplasie des cellules étoilées du foie a été décrite à plusieurs reprises dans la littérature, sans explication évidente, et sans spécificité [11]. Les perturbations du bilan hépatique sont fréquentes et se manifestent par une cytolyse modérée prédominant en ASAT ou en ALAT et une hyper-GGT ; elles sont plus fréquentes chez la femme [12]. Les PAL sont rarement augmentées, tandis que la bilirubine est toujours normale. Ces anomalies sont le reflet d'une stéatose hépatique sous-jacente, elle-même secondaire à l'insulino-résistance induite par l'atteinte des récepteurs à l'insuline [13]. En effet, d'après une étude publiée en 2009 [13], 44 % des patients ayant une myotonie de Steinert présentaient des anomalies du bilan hépatique, parmi lesquels 87 % avaient une stéatose hépatique (sur des critères non invasifs) ; parmi ceux-ci, 30 % avaient eu

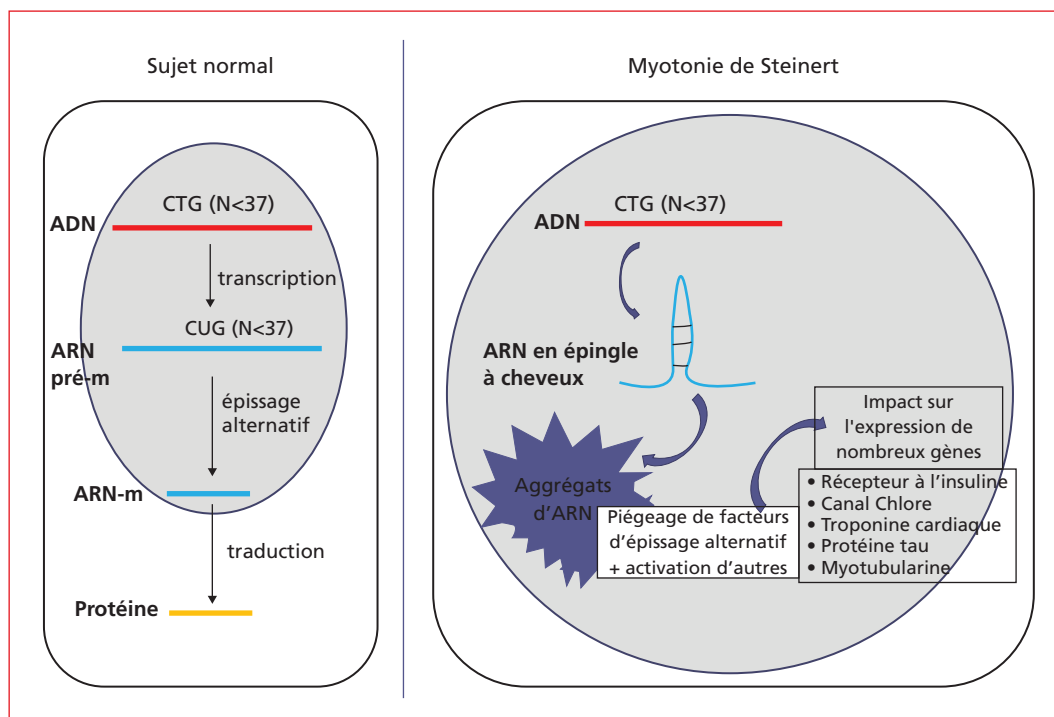


Figure 1 • Physiopathologie de la myotonie de Steinert. À gauche, l'expression normale des gènes chez un adulte sain. À droite, un individu ayant une maladie de Steinert ; l'expression du gène *DMPK* est perturbée par la répétition de triplets CTG ; l'ARN transcrit va former des structures en épingle à cheveux qui vont aller s'agréger à la périphérie du noyau, et piéger ou activer des facteurs d'épissage alternatif, ce qui a un retentissement l'expression de nombreux gènes, d'où l'atteinte multisystémique.

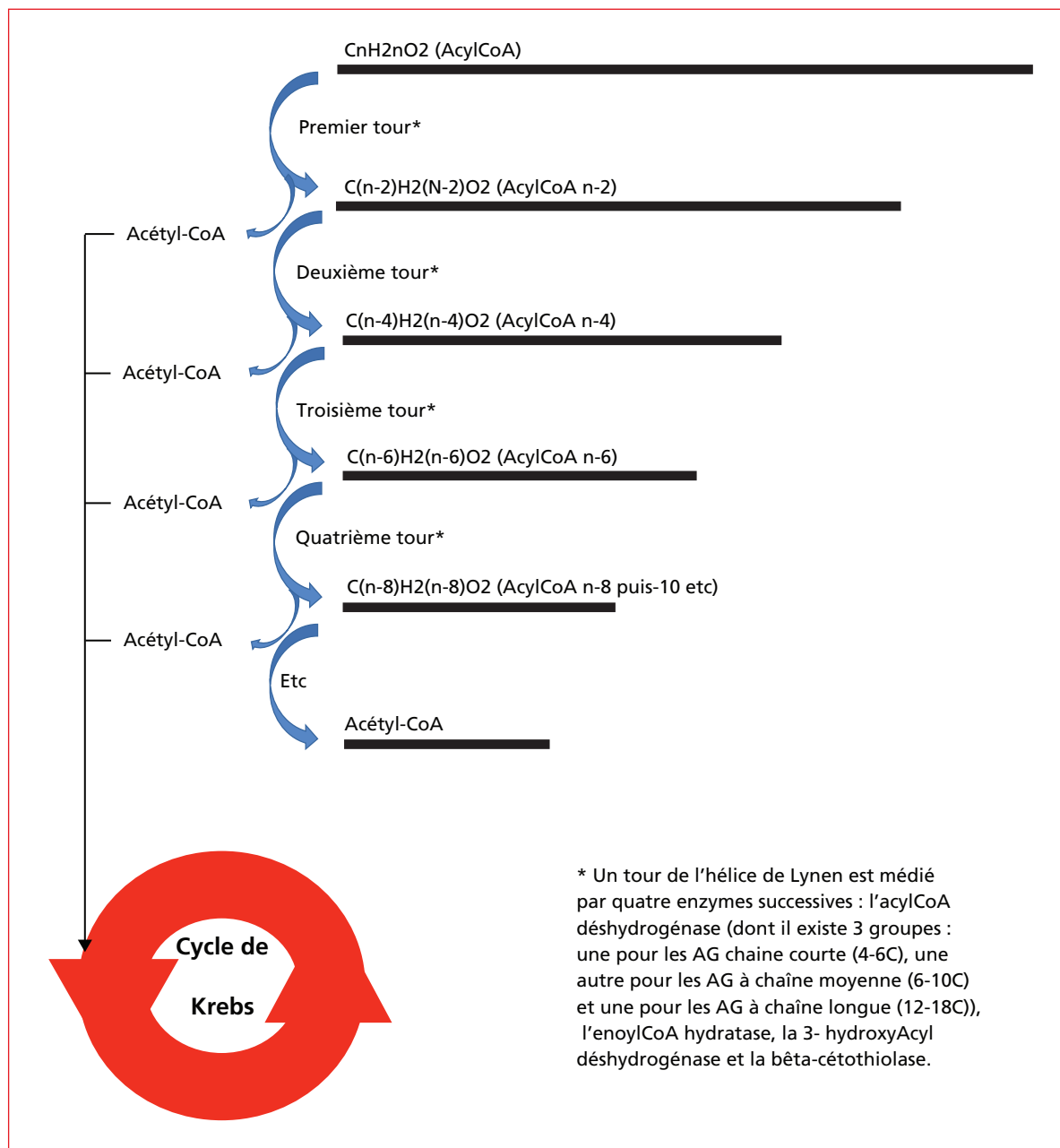


Figure 2 • Hélice de Lipo. Les acides gras sont progressivement dégradés par bêta-oxydation pour servir de substrat énergétique à la cellule. L'ensemble de ce processus est appelé hélice de Lipo. À chaque tour de l'hélice, un groupement AcylCoA (formé par une chaîne longue d'acide gras et un coenzyme A) perd deux atomes de carbone pour former un groupement AcylCoA (n-2) et une molécule d'AcétylCoA qui sera utilisée dans le cycle de Krebs. En cas de déficit enzymatique, cette dégradation n'est plus possible, les acides gras vont donc s'accumuler et la cellule ne disposera plus de cette source d'énergie. Si le déficit enzymatique atteint une AcylCoA déshydrogénase à chaîne longue (VLCAD), on aura une accumulation d'acides gras à longue chaîne responsable d'une surcharge cardiaque, hépatique et musculaire majeure. Si ce déficit atteint une AcylCoA déshydrogénase à chaîne moyenne, la surcharge sera moins importante et ainsi de suite.

une biopsie hépatique et l'examen anatomopathologique mettait constamment en évidence une stéatose ou une stéatohépatite non alcoolique. Cette étude trouvait aussi une association significative entre la présence de perturbations du bilan biologique hépatique et celle des marqueurs d'insulinorésistance qui est plus fréquente

qu'en population générale [15]. Elle est le fait de l'activation du facteur d'épissage CELF-1 (lui-même secondaire à l'accumulation d'agrégats d'ARN intranucléaires), qui va empêcher l'intégration de l'exon 11 du récepteur à l'insuline, entraînant sa perte de fonction [16]. Ainsi, plus du tiers des patients ayant une myotonie

de Steinert ont une stéatose hépatique, à comparer aux 2,8 % à 5,4 % en population générale aux États-Unis [14]. Cette stéatose explique en partie l'élévation des transaminases, qui ne sont pas dues à la seule atteinte musculaire. Ainsi, il faut penser au diagnostic devant toute stéatose sans facteur de risque métabolique clairement identifiable.

Les perturbations du bilan biologique hépatique dans la myotonie de Steinert sont le reflet d'une stéatose hépatique sous-jacente, elle-même secondaire à une insulino-résistance

Il faut penser au diagnostic de maladie de Steinert devant toute stéatose sans facteur de risque métabolique clairement identifiable

Les cytopathies mitochondriales

Les cytopathies mitochondriales sont des maladies génétiques rares dues à un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale. Elles touchent 1 individu sur 5 000 à 10 000. Elles sont caractérisées par une importante hétérogénéité clinique et génétique, avec un phénomène « d'atteinte illégitime d'organe », c'est-à-dire qu'une même mutation peut atteindre des organes différents en fonction des patients et des générations. La quantité de mitochondries intracellulaires étant plus importante au sein des tissus à haute demande en énergie, comme le cœur, le muscle, le système nerveux et le foie, ces derniers sont donc plus sévèrement atteints [17]. Les principales manifestations cliniques des maladies mitochondriales sont résumées dans le **tableau 3** [18]. Les formes de survenue précoce sont rapidement identifiées par le pédiatre. Les formes de survenue tardive sont souvent révélées par une atteinte

ORL (surdité) ou ophtalmologique (cécité unilatérale d'installation rapide ou cataracte précoce). On trouve en période de crise une acidose lactique, une augmentation du rapport lactate/pyruvate, la présence de corps cétoniques et une hypoglycémie.

L'atteinte musculaire est liée à un manque d'énergie cellulaire (normalement produite par l'hydrolyse de l'ATP), ce qui diminue les capacités de contraction et de relaxation musculaires [20]. La biopsie musculaire montre des fibres musculaires striées déchiquetées avec accumulation de mitochondries anormales à la périphérie des cellules musculaires. L'atteinte hépatique est présente chez 20 % des patients [17], elle est due à une dysfonction de la chaîne respiratoire mitochondriale qui a des répercussions sur l'oxydation des acides gras au sein des hépatocytes, ayant pour conséquence une diminution de l'excrétion biliaire et une stéatose microvésiculaire, la mort cellulaire et le développement de fibrose [19]. La biopsie hépatique met en évidence une stéatose, une cirrhose micro- ou macro-nodulaire.

20 % des patients ayant une maladie mitochondriale ont une atteinte hépatique associée

Les syndromes de déplétions de l'ADN mitochondrial sont caractérisés par une réduction du nombre de copies d'ADNmt, et sont souvent associés à une atteinte hépatique. Il existe plusieurs formes cliniques [17] : hépato-cérébrales, myopathiques (parfois à début tardif), cardiomyopathiques. Les formes hépato-cérébrales peuvent comporter une hépatopathie sévère avec défaillance hépatique précoce conduisant au décès. Le syndrome d'Alpers-Huttenlocher, se présente sous la forme d'une cirrhose micronodulaire, d'une épilepsie réfractaire, d'une régression psychomotrice et d'une cécité corticale. Le valproate de sodium, utilisé pour traiter les formes épileptiques, peut précipiter la défaillance hépatique [17]. L'hépatologue pourra donc suspecter une maladie

TABLEAU 3 • Sémiologie des cytopathies mitochondriales (d'après El Atthab A-W, Scaglia F. *Cell Calcium*, 2016).

Symptomatologie des cytopathies mitochondriales	
Neurologique	Coma, hypotonie, épilepsie, régression psychomotrice, ataxie, neuropathie périphérique, démence
ORL/ophtalmologique	Surdité, atrophie optique, ophtalmoplégie, cataracte précoce, macroglossie
Endocrinienne	Retard de croissance, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale, diabète type 1
Musculaire	Myopathie, atrophie musculaire, intolérance à l'effort
Cardiaque	Cardiomyopathie, troubles du rythme, arrêt cardiaque
Pulmonaire	Apnée, hypoventilation, apnée du sommeil, insuffisance respiratoire
Rénale	Tubulopathie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale
Hépatique	Hépatomégalie, insuffisance hépatocellulaire, cirrhose
Gastro-intestinale	Dysphagie, vomissements, pseudo-obstruction colique idiopathique, constipation
Métabolique	Hypoglycémie, acidose lactique
Hématologique	Cytopénies

mitochondriale devant le tableau clinique, parfois associé à des perturbations du bilan hépatique, une hépatite cytolitique, une stéatohépatite. Pour s'orienter il devra demander un dosage des corps cétoniques et un rapport lactate/pyruvate (> 20 selon les laboratoires) qui permettront de déterminer le statut rédox entre le cytoplasme et la mitochondrie. Il faudra ensuite adresser le patient en consultation spécialisée de maladies métaboliques.

Les déficits d'oxydation des acides gras mitochondriaux

Ce sont des maladies génétiques caractérisées par un déficit enzymatique entraînant un blocage sélectif de l'oxydation des acides gras dans la mitochondrie, ce qui entraîne leur accumulation plasmatique ainsi que de dérivés de la carnitine. La carnitine sert habituellement au transport des acides gras du cytosol vers la mitochondrie. La bêta-oxydation est une source majeure d'ATP pour la cellule. Lors d'un jeûne prolongé, c'est l'oxydation des acides gras qui permet de fournir un apport continu en énergie à la cellule, une fois le glucose sanguin utilisé. Au sein du cytosol les acides gras sont liés au coenzyme A, formant un groupement AcylCoA, lequel se complexe à la carnitine permettant son transport au sein de la mitochondrie par l'intermédiaire d'une carnitine acylcarnitine translocase. C'est au sein de la mitochondrie que l'AcylCoA va être dégradé dans l'hélice de Lypn, fournissant à chaque tour d'hélice un groupement Acétyl-CoA, qui sera réutilisé dans le cycle de Krebs. Chaque cycle est associé à une enzyme spécifique, en fonction de la longueur du groupement Acyl-CoA (figure 2). Le déficit d'une seule enzyme peut donc stopper le processus de bêta-oxydation. Si le déficit atteint une enzyme hydrolysant des acides gras à chaîne très longue (déficit en VLCAD), ces derniers vont s'accumuler, par contre ceux à chaîne moyenne ou courte pourront toujours être hydrolysés : ces patients présenteront donc un tableau de surcharge hépatique, musculaire et cardiaque, qui peut être sévère. En cas de déficit d'une enzyme hydrolysant les acides gras à chaîne moyenne ou courte, les acides gras à chaîne longue seront correctement dégradés, la surcharge hépatique, cardiaque et musculaire sera donc moindre.

Le premier signe d'un déficit de bêta-oxydation est une intolérance au jeûne avec hypoglycémies répétées. Il existe une hépatopathie sévère, une cardiomyopathie et une myopathie, ainsi qu'une encéphalopathie dont la physiopathologie reste méconnue. L'accumulation plasmatique d'acides gras et de dérivés de la carnitine, trouvés en concentration élevée lors des épisodes de décompensation métabolique, est associée à une acutisation des symptômes.

Les déficits de bêta-oxydation les plus fréquents sont les déficits en MCAD (*Medium-Chain acyl-coA Dehydrogenase*), en LCHAD (*Long-Chain 3-Hydroxyl-coA Dehydrogenase*) et en VLCAD (*Very-Long Chain acyl-CoA*

Dehydrogenase). Ce sont des maladies très rares ; par exemple le déficit en VLCAD a une prévalence de 1/30 000.

Ne pouvant aborder tous les déficits dans cette courte revue, nous nous focaliserons sur le déficit en VLCAD, pour lequel on distingue trois formes cliniques [21] :

- La forme néonatale, caractérisée par une cardiomyopathie hypertrophique, une encéphalopathie hépatique ou une hypoglycémie hypocétosique de jeûne, parfois associées. La mortalité est de 40 % à 80 % [21], en l'absence de dépistage néonatal.

- La forme de l'enfant, de phénotype atténué (selon la profondeur du déficit) : caractérisée par des épisodes récurrents de coma hypoglycémique hypocétosique de jeûne ou lors de maladies intercurrentes, avec ou sans hépatomégalie (l'hépatomégalie est liée à la stéatose hépatique, qui peut être réversible avec une alimentation à intervalles rapprochés et un régime pauvre en graisses), cette forme clinique est proche de celle du déficit en MCAD.

- Les formes de survenue tardive, caractérisées par un phénotype myopathique, souvent induit par l'exercice physique. Les premiers symptômes se développent à la fin de l'adolescence ou chez l'adulte jeune, avec une faiblesse musculaire et des myalgies, parfois une rhabdomyolyse sévère avec des CPK pouvant dépasser 20 000 UI/L. On note aussi que les patients présentant initialement un phénotype avec atteinte hépatique ou cardiaque développeront souvent à un âge plus avancé une myopathie qui deviendra le seul tableau dominant de leur pathologie.

On note chez ces patients une élévation des CPK et des transaminases, avec une corrélation linéaire, suggérant que l'élévation des transaminases est secondaire à l'atteinte musculaire [22]. Le diagnostic et le suivi est une affaire de spécialiste, et il est improbable que celui-ci soit porté sur une découverte fortuite d'hypertransaminasémie. En cas de suspicion, l'hépatologue pourra demander un dosage des carnitine et acylcarnitines, puis orienter vers une consultation spécialisée. La confirmation diagnostique sera apportée par l'étude de l'oxydation des acides gras. La prise en charge est essentiellement diététique, et consiste en une alimentation pauvre en acides gras à chaîne longue, enrichie en acides gras essentiels à chaîne moyenne en cas de déficit en VLCAD, une supplémentation en carnitine, une prise alimentaire fractionnée et régulière (farine de maïs type Maïzena, pouvant suffire pour le déficit en MCAD) pour éviter les périodes de jeûne [22], et dans les formes sévères (déficit en VLCAD) par une perfusion continue de sérum glucosé.

Les glycogénoses

Les glycogénoses sont des maladies génétiques touchant les enzymes de dégradation du glycogène jusqu'au lactate, ce qui induit des hypoglycémies répétées et

**TAKE HOME MESSAGES**

- Tout bilan de cytolysé inexplicé doit comprendre le dosage de la créatine phosphokinase (CPK).
- La plupart des myopathies (hors myopathies métaboliques et Steinert) entraînent une élévation des transaminases prédominant en ASAT (aspartate aminotransférase), secondaire à l'atteinte musculaire et non à une atteinte hépatique.
- Les patients ayant une maladie de Steinert sont à risque de stéatose hépatique du fait de l'insulino-résistance. Les perturbations du bilan hépatique sont plus le fait de la stéatose que de l'atteinte musculaire.
- Les cytopathies mitochondriales regroupent un spectre de maladies très hétérogène, responsables d'une atteinte multi-organes ; les patients présentent de véritables myopathies ainsi qu'une hépatopathie chronique pouvant évoluer vers l'insuffisance hépatique terminale et le décès, en période néonatale pour les formes les plus sévères.
- Les déficits enzymatiques en LCAD, VLCAD et MCAD (*Long/Very-Long/Medium-Chain acyl-coA Dehydrogenase*) sont caractérisés par une atteinte hépatique et métabolique prédominante dans les formes de survenue précoce, et par une atteinte musculaire prédominante dans les formes de survenue tardive.
- Les glycogénoses sont le fait d'une accumulation de glycogène hépatique et musculaire avec hypoglycémies répétées, nécessitant des apports constants en glucose.

une surcharge tissulaire en glycogène. Ce dernier étant stocké majoritairement dans le muscle, le foie et le cerveau, il y a une surcharge hépatique, cérébrale, musculaire et cardiaque en glycogène. Certaines glycogénoses atteignent seulement le muscle ou le foie tandis que d'autres atteignent les deux en même temps. Il en existe de nombreux types.

Les principales glycogénoses hépatiques sont les GSD I, III, IV, VI, IX, O. Les glycogénoses de type I, III, VI et IX sont associées à une hypoglycémie, une hépatomégalie et un retard de croissance. Le type III associe une hépatopathie, une myopathie et une cardiopathie. Le type IV une atteinte hépatique dans l'enfance avec cirrhose. Le type O ne comporte pas d'hépatomégalie (c'est d'ailleurs la seule).

L'atteinte hépatique se manifeste par une hépatomégalie mousse, des hypoglycémies à répétition avec acidose lactique. Ces hypoglycémies sont contrôlées par un

apport constant en glucose dans les premiers mois de la vie (nutrition entérale) puis par des repas rapprochés à base de Maïzena (farine de maïs) à partir de un an. L'atteinte musculaire est celle d'une myopathie avec faiblesse musculaire, une cardiomyopathie hypertrophique et une insuffisance respiratoire due à l'atteinte du muscle diaphragmatique, qui font le pronostic de la maladie [23].

Les crampes musculaires du cirrhotique

Le dernier aspect de cette revue concerne la survenue des crampes musculaires qui sont plus fréquentes chez le patient cirrhotique : 88 % en souffrent vs. 21 % en population générale [24]. Bien que ceci constitue un problème fréquent en clinique, la cause en est inconnue : on sait que leur survenue est indépendante de la présence d'œdèmes, de la prise d'alcool ou de diurétiques [24]. La sévérité des crampes est corrélée avec le stade de cirrhose [25]. La prise en charge n'est pas encore bien codifiée, du fait du manque d'études prospectives comparatives [25]. Il semblerait que la supplémentation en taurine et carnitine ait un impact significatif sur les crampes musculaires. Le magnésium, bien que souvent utilisé, n'a pas montré de bénéfice significatif.

Conclusion

Tout bilan de cytolysé devrait faire chercher une atteinte musculaire ou métabolique. Nous avons vu que ces maladies sont complexes et ont besoin d'une prise en charge adaptée, nécessitant un diagnostic précoce, pour lequel l'hépatogastroentérologue peut être sollicité. Le dosage systématique de la CPK et la connaissance sémiologique des myopathies et des maladies métaboliques seront donc une aide précieuse dans la prise en charge diagnostique initiale.



Remerciements :

Les auteurs remercient le Dr Caroline Moreau (service de biochimie, CHU de Rennes) pour ses conseils sur la rédaction des chapitres concernant les cytopathies mitochondriales et les troubles de la bêta-oxydation des acides gras et sa relecture.



Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • McMillan HJ, Gregas M, Darras BT, Kang PB. Serum transaminase levels in boys with duchenne and becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 2011 ; 127 (1) : e132-6.
- 2 • Wroblewski F. The clinical significance of transaminase activities of serum. *Am J Med* 1959 ; 27 : 911-23.

- 3 • Etienne E, Hanser A-M, Woehl-Kremer B, Mohseni-Zadeh M, Blaison G, Martinot M. Macroenzymes: macro-ASAT et macro-CPK. Deux observations et revue de la littérature. /data/revues/02488663/v30i11/S0248866309006596/[Internet]. 2009 Nov 2 [cited 2018 Jul 12]; Available from : <http://www.em-consulte.com/en/article/230527>.
- 4 • Tsung SH. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clin Chem* 1976 ; 22(2) : 173-5.
- 5 • Wu H-J, Chen K-T, Shee B-W, Chang H-C, Huang Y-J, Yang R-S. Effects of 24 h ultra-marathon on biochemical and hematological parameters. *World J Gastroenterol WJG* 2004 ; 10(18) : 2711-4.
- 6 • Cervellin G, Comelli I, Benatti M, Sanchis-Gomar F, Bassi A, Lippi G. Non-traumatic rhabdomyolysis : Background, laboratory features, and acute clinical management. *Clin Biochem* 2017 ; 50 (12) : 656-62.
- 7 • Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. Dystrophin: The protein product of the duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987 ; 51 (6) : 919-28.
- 8 • Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: An evidence review. *Orphanet J Rare Dis* 2017 ; 12 : 79.
- 9 • Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: Diagnosis, management and new therapies. *Curr Opin Neurol* 2014 ; 27 (5) : 599-606.
- 10 • Klein AF, Gasnier E, Furling D. Gain of RNA function in pathological cases: Focus on myotonic dystrophy. *Biochimie* 2011 ; 93(11) : 2006-12.
- 11 • Poynard T, Bedossa P, Naveau S, Lemaigre G, Martin ED, Chaput J-C. Perisinusoidal cells (Ito-cells) enlargement in a family with myotonic dystrophy. *Liver* 1989 ; 9(5) : 276-8.
- 12 • Heatwole CR, Miller J, Martens B, Moxley RT. Laboratory abnormalities in ambulatory patients with myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol* 2006 ; 63(8) : 1149-53.
- 13 • Shieh K, Gilchrist JM, Promrat K. Frequency and predictors of nonalcoholic fatty liver disease in myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2010 ; 41 (2) : 197-201.
- 14 • Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98(5) : 960-7.
- 15 • Moxley RT, Kingston WJ, Griggs RC, Livingston JN. Lack of rapid enhancement of insulin action after oral glucose challenge in myotonic dystrophy. *Diabetes* 1987 ; 36 (6) : 693-701.
- 16 • Wheeler TM, Thornton CA. Myotonic dystrophy: RNA-mediated muscle disease. *Curr Opin Neurol* 2007 ; 20(5) : 572-6.
- 17 • Cloots K, Verbeek J, Orlent H, Meersseman W, Cassiman D. Mitochondrial hepatopathy in adults: a case series and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 25 (8) : 892-8.
- 18 • El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial cytopathies. *Cell Calcium* 2016 ; 60 (3) : 199-206.
- 19 • Lee WS, Sokol RJ. Liver Disease in mitochondrial disorders. *Semin Liver Dis* 2007 ; 27(03) : 259-73.
- 20 • Milone M, Wong L-J. Diagnosis of mitochondrial myopathies. *Mol Genet Metab* 2013 ; 110(1) : 35-41.
- 21 • Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; 33 (5) : 527-32.
- 22 • De Biase I, Viau KS, Liu A, et al. Diagnosis, treatment, and clinical outcome of patients with mitochondrial trifunctional protein/long-chain 3-hydroxy acyl-coa dehydrogenase deficiency. *JIMD Rep* 2016 ; 28(31) : 63-71.
- 23 • Tamopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, et al. Pompe disease: Diagnosis and management. Evidence-based guidelines from a canadian expert panel. *Can J Neurol Sci* 2016 ; 43 (4) : 472-85.
- 24 • Konikoff F, Theodor E. Painful muscle cramps. A symptom of liver cirrhosis? *J Clin Gastroenterol* 1986 ; 8(6) : 669-72.
- 25 • Vidot H, Carey S, Allman-Farinelli M, Shackel N. Systematic review: the treatment of muscle cramps in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 40(3) : 221-32.