

## Maladies musculaires en réanimation. Quand les évoquer ? Comment orienter la recherche diagnostique ?

**Muscular disease in ICU. When should they be evoked? How to advance in the diagnosis?**

N. Weiss · B. Eymard

Reçu le 1<sup>er</sup> août 2012 ; accepté le 29 août 2012  
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

**Résumé** Le champ des affections musculaires et de la jonction neuromusculaire est très vaste avec plusieurs centaines d'entités nosologiques, pouvant être séparées en maladies musculaires acquises, au premier rang desquelles : les myopathies inflammatoires, les myopathies médicamenteuses, la myasthénie, et en myopathies génétiques : dystrophies musculaires, myopathies congénitales, myopathies métaboliques et canalopathies.

Bien que certaines de ces affections soient rares, elles peuvent être rencontrées en réanimation et cela principalement dans trois situations distinctes : (1) la prise en charge spécifique d'une maladie musculaire connue en décompensation ou dans les suites d'une complication ; (2) la suspicion d'une maladie musculaire d'apparition récente ou méconnue devant l'existence d'un déficit moteur majeur d'aggravation rapide et/ou associé à des troubles sévères de déglutition, d'une rhabdomyolyse massive, d'une insuffisance respiratoire aiguë ou d'une atteinte cardiaque (défaillance cardiaque et/ou troubles conductifs ou du rythme) ; (3) l'apparition d'une maladie musculaire absente à l'entrée et acquise au décours de la réanimation initiale pouvant être responsable d'une augmentation de la durée de ventilation mécanique. Certaines pathologies musculaires devront être évoquées devant des troubles non spécifiques (encéphalopathie, épilepsie), complications métaboliques et/ou ioniques

(acidose, hypo- ou hyperkaliémie), alors que les symptômes musculaires ne sont pas au premier plan.

Nous présenterons successivement dans cette mise au point les éléments qui orienteront vers une maladie du muscle ou de la jonction neuromusculaire, la démarche diagnostique à aborder afin d'avancer dans le diagnostic et enfin les principales entités en fonction de leur présentation clinique.

**Mots clés** Maladies musculaires · Sevrage difficile · Myasthénie · Dystrophies · Rhabdomyolyse

**Abstract** Muscular and neuromuscular junction diseases include several hundreds entities. Some are acquired like inflammatory myopathy, drug-induced myopathy, and myasthenia gravis; others are inborn like muscular dystrophy, congenital myopathy, metabolic myopathy, and channelopathy.

Even if scarce, they can be encountered in the intensive care unit (ICU), mainly in three situations: (1) severe worsening or complication of a known muscular disease; (2) suspicion of muscular disease in a patient presenting with acute motor weakness, severe bulbar dysfunction, rhabdomyolysis, acute respiratory distress or cardiac dysfunction (altered systolic function, impaired heart conduction or arrhythmia); (3) occurrence of muscle disease acquired while the patient is hospitalized in the ICU, that can be responsible for prolonged mechanical ventilation and increased mortality. Some muscular diseases should be suspected when patients present with encephalopathy, epilepsy, metabolic or ionic disturbance (acidosis, hypo- or hyperkalemia) even in the absence of muscular symptoms.

We will successively discuss which circumstances may suggest an underlying muscular or neuromuscular junction disease, how diagnosis can be assessed, and finally which are the main muscular or neuromuscular diseases according to their clinical presentation in the ICU.

**Keywords** Muscular disease · Weaning · Myasthenia · Dystrophy · Rhabdomyolysis

---

N. Weiss

Unité de réanimation neurologique,  
pôle des maladies du système nerveux,  
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,  
Assistance Publique des Hôpitaux de Paris  
et Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

B. Eymard (✉)

Institut de myologie, fédération de neurologie Mazarin,  
pôle des maladies du système nerveux,  
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,  
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris  
et Université Pierre et Marie Curie, Paris, France  
e-mail : anne-marie.maronne@psl.aphp.fr

## Introduction

Le champ des affections musculaires et de la jonction neuro-musculaire (JNM) est très vaste avec plusieurs centaines d'entités nosologiques, pouvant être séparées en maladies musculaires acquises, au premier rang desquelles les myosites, les myopathies médicamenteuses [1], la myasthénie [2–4] et de multiples myopathies génétiques, dystrophies musculaires [5–8], myopathies congénitales, myopathies métaboliques, canalopathies [9,10] et myopathies myofibrillaires [11].

Bien que certaines de ces affections soient rares, elles peuvent être rencontrées en réanimation principalement dans trois situations distinctes : la prise en charge spécifique d'une maladie musculaire connue en décompensation ou dans les suites d'une complication, la suspicion d'une maladie musculaire d'apparition récente ou méconnue devant l'existence d'un déficit moteur majeur d'aggravation rapide et/ou associé à des troubles sévères de déglutition, d'une rhabdomyolyse massive, d'une insuffisance respiratoire aiguë ou d'une atteinte cardiaque (défaillance cardiaque et/ou troubles conductifs ou du rythme), l'apparition d'une maladie musculaire absente à l'entrée et acquise au décours de la réanimation initiale pouvant être responsable d'une augmentation de la durée de ventilation mécanique. Certaines pathologies musculaires devront être évoquées devant des troubles non spécifiques (encéphalopathie, épilepsie), complications métaboliques et/ou ioniques (acidose, hypo- ou hyperkaliémie), alors que les symptômes musculaires ne sont pas au premier plan. Le Tableau 1 présente les principales maladies ou familles de maladies et le type de complications qui peuvent s'additionner et conduire à une hospitalisation en réanimation.

Nous présenterons successivement dans cette mise au point les éléments qui orienteront vers une maladie du muscle ou de la JNM, la démarche diagnostique à aborder afin d'avancer dans le diagnostic et enfin les principales entités en fonction de leur présentation clinique.

## Démarche clinique

### Quand évoquer une affection musculaire ?

En réanimation, la maladie musculaire ou de la JNM sera le plus souvent évoquée devant une difficulté de sevrage ventilatoire et l'existence d'un déficit moteur global. En raison de sa fréquence, il convient d'éliminer une atteinte neurogène périphérique (Tableau 2). Ainsi, l'absence de fasciculations, dont la présence évoque une dénervation, la normalité des réflexes ostéotendineux et l'absence de troubles sensitifs sont des signes importants en faveur d'une pathologie musculaire, à rechercher tant à l'interrogatoire du

patient ou de ses proches qu'à l'examen clinique. Les éléments cliniques en faveur sont le déficit moteur, les modifications du volume musculaire, la présence d'une myotonie (Fig. 1K), retard à la décontraction musculaire, la présence de rétractions tendineuses et l'absence de signes orientant vers une atteinte neurogène périphérique ou centrale qui néanmoins, dans certaines affections, peuvent s'associer, comme lors des maladies mitochondriales [12].

Le déficit d'origine musculaire répond à des critères précis. Le déficit moteur siège le plus souvent au niveau des racines des membres et de la musculature axiale. Les muscles de la face et oculo-bulbaires peuvent être touchés (Fig. 1 A-C). Chez un patient en réanimation, alité, l'examen clinique est plus restreint et doit être adapté. Il sera en général impossible, du moins lors de la phase d'alitement, d'apprécier la marche myopathique, dandinante en hyperlordose qui peut s'accompagner de chutes par dérochement des genoux ou des hanches, le signe du Gowers (nécessité d'un appui pour se relever de l'accroupissement) ou du tabouret (relever d'un siège nécessitant l'aide des mains). C'est par l'interrogatoire du patient ou de son entourage que ces informations pourront être recueillies. Au lit du patient, la capacité à lever les bras, à amener la main au visage, à fléchir et étendre les bras (biceps et triceps), les poignets et les doigts des mains (serrement, extension), à fléchir les cuisses sur le bassin (psoas), à étendre ses jambes (quadriceps), à les fléchir (ischio-jambiers), à réaliser une flexion plantaire ou dorsale des pieds pourra être testée. L'atteinte des muscles axiaux, très caractéristique d'une affection musculaire, est plus accessible chez le patient couché : le déficit des fléchisseurs du cou se démasque avec une nuque qui ne décolle pas du plan du lit ou cède à la moindre pression sur le front (Fig. 1 D) ; pour s'asseoir dans son lit, le patient doit prendre appui en arrière sur ses bras, voire se mettre sur le côté, du fait d'un déficit marqué des abdominaux. Le visage doit retenir l'attention à la recherche d'une atteinte des muscles faciaux (fermeture incomplète des paupières, difficultés à gonfler les joues ou à siffler, asymétrie de la bouche) (Fig. 1 A,B), d'une atteinte des muscles oculaires avec ptosis, limitation des mouvements oculaires, strabisme et diplopie. L'atteinte massétérine avec difficulté à serrer l'abaisse-langue ou la perte de mobilité de la langue sont plus facilement analysables chez un patient en réanimation, surtout s'il est intubé, que l'élocution (voix nasonnée ou cassée) et la déglutition. Les circonstances de l'hospitalisation en réanimation, fausses routes graves, pneumopathie de déglutition devraient être précisées. L'interrogatoire du patient et de son entourage concernant la période avant l'hospitalisation sera très utile pour diagnostiquer l'atteinte bulbaire. La variabilité du ptosis et de l'atteinte bulbaire orientera vers une myasthénie. La présence d'une myotonie, qui témoigne d'une lenteur de décontraction, bien visible aux mains, s'améliorant à la répétition du mouvement, est un argument majeur

**Tableau 1** Principales affections musculaires et de la jonction neuromusculaire et leurs complications, conduisant à une hospitalisation en réanimation

	Mal. de Steinert (DMI) *	Dystr. muscul. sévères (ex. mal. de Duchenne)	Emery-Dreifuss	Desminopathies	Myopathies métaboliques	Maladies mitochondriales	Paral. périodiques thyrotoxiques et génét.	Sydr. myasth. acquis ou génét.	Neuropathies de réanimation	Myopathies inflammatoires et nécrosantes
Insuffisance respiratoire	X	X	X	X	X	X		X	X	X
Troubles de la déglutition	X	X		X	X	X		X	X	X
Dysfonction ventriculaire	X	X	X	X	X	X				X
Troubles de la conduction	X		X	X	X	X				X
Troubles du rythme	X		X	X	X	X	X			X
Insuffisance rénale aiguë					X					
Hypokaliémie, hyperkaliémie							X			
Acidose lactique					X	X	X			
Encéphalopathie, AVC, épilepsie, troubles confusionnels										
Troubles nutritionnels						X				
Troubles sévères du transit	X	X				X				
Déficit moteur aigu		X					X		X	X
Rhabdomyolyse					X					

\* ou variante moins sévère, la dystrophie myotonique proximale (DM2, PROMM)

*Abbreviations* : AVC : accident vasculaire cérébral ; Mal. : maladie ; Dystr. : dystrophie ; muscul. : musculaire ; paral. : paralysie ; génét. : génétique ; PROMM : proximal myotonic myopathy

Tableau 2 Principaux diagnostics différentiels avec une affection musculaire et de la jonction neuromusculaire	
Type d'atteinte	Pathologie
Atteinte neurogène	Polyradiculonévrite aiguë (syndrome de Guillain-Barré, infection VIH) ou plus rarement chronique Polyneuropathie toxique / médicamenteuse Polyneuropathie carencielle Polyneuropathie de réanimation Porphyrie aiguë
Atteinte de la corne antérieure	Sclérose latérale amyotrophique Poliomyélite antérieure aiguë, syndrome post-poliomyélitique Amyotrophie spinale
Atteinte du système nerveux central	AVC ischémique ou hémorragique du tronc cérébral ou de la moelle cervicale Lésion du tronc cérébral ou de la moelle cervicale démyélinisante (SEP, ADEM) Rhombencéphalite infectieuse Myélinolyse centropontine Lésion traumatique du tronc cérébral ou de la moelle cervicale Syringobulbie, syringomyélie Malformation d'Arnold-Chiari Syndrome paranéoplasique

*Abréviations* : ADEM : encéphalo-myélite aiguë disséminée ; AVC : accident vasculaire cérébral ; SEP : sclérose en plaque ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

pour une dystrophie myotonique de Steinert (voir infra et Fig. 1 K). Lorsque la myotonie très intense, s'aggravant à la répétition du mouvement (paramyotonie), affecte les paupières et s'associe à une raideur musculaire douloureuse, il faut évoquer un canalopathie du canal sodium (voir infra). L'absence de troubles sensitifs est un argument essentiel, surtout devant un tableau de faiblesse musculaire aiguë pour écarter une polyradiculonévrite aiguë ou syndrome de Guillain-Barré (SGB) ou une neuropathie de réanimation ; mais ceux-ci peuvent se limiter à des paresthésies discrètes ou être absents dans les formes de SGB motrices pures (*Acute Motor Axonal Neuropathy*) [13]. Dans les atteintes myogènes, les réflexes ostéotendineux sont conservés très longtemps et ne seront abolis qu'en cas de processus myogène avancé. Les fasciculations sont absentes dans les affections primitivement musculaires et renvoient à une atteinte neurogène, notamment motoneuronale en cas de déficit atrophiante moteur pur associé à un syndrome pyramidal. Dans les porphyries, le déficit moteur s'accompagne habituellement de douleurs, notamment abdominales, de troubles psychiatriques, de troubles sensitifs, dysautonomiques et sphinctériens. L'existence d'un facteur déclenchant (médicamenteux notamment) et d'urines pourpres sont des éléments en faveur. Devant des troubles de la conscience, une anomalie des mouvements oculomoteurs et un trouble psychiatrique, il faut également éliminer une carence en vitamine B1.

En cas d'atteinte respiratoire et en particulier si le sevrage est difficile, différents éléments peuvent orienter vers une

origine musculaire. À l'interrogatoire de l'entourage, il sera intéressant de rechercher des troubles du sommeil, une orthopnée, des apnées du sommeil, des céphalées matinales, une somnolence diurne, une inefficacité de la toux et son association à des troubles de déglutition [14]. La dépendance à la ventilation mécanique malgré la correction du facteur y ayant conduit, malgré le traitement d'une surcharge hydrosodée et/ou d'une dysfonction ventriculaire gauche, l'existence d'une orthopnée, l'association à une atteinte bulbaire ou de la musculature faciale, la mise en jeu des muscles respiratoires accessoires et l'existence d'une respiration paradoxale sont autant d'éléments évoquant une atteinte musculaire diaphragmatique. Chez le patient en ventilation spontanée, une altération importante de la capacité vitale (CV) peut être suggérée par l'impossibilité de compter en apnée à plus de 20. Différents dispositifs portables sont, à l'heure actuelle, disponibles afin de mesurer au lit du malade la CV, tant chez le patient en ventilation spontanée que ventilé de manière invasive. Une chute de plus de 15 à 20 %, lorsque le patient passe de la position assise à la position couchée, est fortement associée à une atteinte diaphragmatique importante. À l'inverse, l'absence de variation de la CV exclut quasiment, en dehors de la myasthénie en raison de son caractère fluctuant, une atteinte diaphragmatique [14]. Il n'est pas impossible que l'échographie diaphragmatique puisse avoir une place dans le diagnostic d'atteinte diaphragmatique sur une maladie musculaire [14,15]. La mesure de la pression inspiratoire maximale (*maximal*



**Fig. 1** Principaux signes évoquant une maladie musculaire à recueillir à l'examen clinique. A : déficit du muscle orbiculaire, le patient ne peut maintenir la paupière fermée contre résistance, patient myasthénique ; B : paralysie faciale mise en évidence en demandant au patient de siffler ; C : trouble oculomoteur, strabisme divergent ; D : déficit des muscles sterno-cléido-mastoïdiens, le patient ne peut lever la tête du plan du lit contre résistance ; E : amyotrophie à prédominance tibio-péronnière chez un patient atteint de dystrophie myotonique de Steinert ; F : hyperlordose, atrophie des cuisses, hypertrophie des mollets chez un patient atteint de maladie de Becker ; G : rétractions des biceps brachiaux chez un patient atteint de myopathie d'Emery-Dreifuss ; H : grande dénutrition dans le cadre du syndrome MNGIE (*Mitochondrial Neuro Gastrointestinal Encephalopathy*) associant troubles majeurs de la motricité intestinale, épisodes occlusifs à répétition et encéphalopathie ; I : décollement des omoplates, scapula alatae, chez un présentant une myopathie facio-scapulo-humérale ; J : visage allongé caractéristique de la dystrophie myotonique de Steinert avec amyotrophie massétérine associée à une calvitie ; K : myotonie de la main, observée chez un patient atteint de dystrophie de Steinert ; L : IRM cérébrale, séquence T2, montrant un hypersignal de la substance blanche temporale droite évocateur de leucopathie dans le cadre d'une mitochondriopathie de type MELAS

*inspiratory pressure*, MIP) au niveau de la bouche ou au niveau du nez (*sniff nasal inspiratory pressure*, SNIP) peut être utile. Des valeurs de MIP supérieures à 80 cmH<sub>2</sub>O chez l'homme et 70 cmH<sub>2</sub>O chez la femme ou de SNIP supérieures à 70 cmH<sub>2</sub>O chez l'homme et 60 cmH<sub>2</sub>O chez la femme sont associées à l'absence de dysfonction diaphragmatique d'importance clinique [14].

Les épreuves fonctionnelles respiratoires confirmeront le dysfonctionnement musculaire: réduction importante de la capacité vitale et des pressions inspiratoires et expiratoires, persistance d'une hypoventilation alvéolaire attestée par l'étude des gaz du sang.

Une dysfonction ventriculaire non expliquée par une coronaropathie et/ou des troubles de conduction imposant

la pose d'un pacemaker ou des troubles du rythme sont possibles dans de nombreuses affections musculaires.

### Identifier la pathologie

L'identification précise de la pathologie repose sur le recueil de différentes informations indispensables (Tableau 3) qui permettront ensuite de se placer dans une des portes d'entrée permettant d'aborder le diagnostic étiologique des maladies musculaires (Tableau 4). Les circonstances d'installation sont capitales : survenue après quelques jours de réanimation d'une quadriparésie chez un patient ventilé, vierge de toute affection neuromusculaire dans un contexte favorisant (voir infra), soit aggravation respiratoire, cardiaque, bulbaire

<b>Tableau 3</b> Éléments cliniques et paracliniques pour l'identification de l'affection musculaire et principales portes d'entrée	
<b>Paramètres cliniques pour l'identification diagnostique</b>	
	<p>hérédité            âge de début / profil évolutif            topographie du déficit : symétrie, sélectivité, atteinte de la face            atrophie / hypertrophie            rétractions (topographie)            myotonie            atteinte oculomotrice et/ou ptosis            atteinte vélo-pharyngée            intolérance à l'effort / rhabdomyolyse            atteinte cardiaque et respiratoire            autres organes (SNC, SNP, œil, thyroïde, autres)            contexte iatrogène et général</p>
<b>Examens complémentaires</b>	
<b>Biologie</b>	
<i>Dans tous les cas</i>	<p>biologie standard            CPK            TSH</p>
<i>En fonction du contexte</i>	<p>myoglobinémie, myoglobulinurie            bilan immunologique (<i>anticorps anti-RACH, anti-MuSK, anticorps associés aux myopathies inflammatoires, immunoélectrophorèse</i>)            bilan métabolique (<i>lactates/pyruvates, profil des acylcarnitines, chromatographie des acides organiques, carnitine sérique</i>)</p>
<b>Imagerie musculaire</b>	<p>scanner des masses musculaires : topographie de l'atteinte            IRM (séquences STIR) : topographie de l'atteinte, arguments pour une pathologie inflammatoire</p>
EFR, gaz du sang, ECG, échographie	
<b>En fonction du contexte</b>	
<b>EMG</b>	<p>hésitation entre une affection musculaire et neurogène            confirmation d'une myasthénie            recherche de myotonie</p>
<b>Biopsie musculaire</b>	<p>si suspicion d'une myopathie inflammatoire avant traitement            hésitation biologie standard            dystrophie (recherche d'un déficit protéique)            myopathie traitable (myosite, myopathie nécrosante, myopathie à bâtonnet tardive)            NB : nécessite un laboratoire expert</p>
<b>Biologie moléculaire</b>	<p>dystrophies myotoniques            laminopathies            autres</p>
<p><i>Abréviations</i> : SNC : système nerveux central ; SNP : système nerveux périphérique ; CPK : créatine phosphokinase ; TSH : <i>thyroid stimulating hormone</i> ; anti-RACH : anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine ; anti-MuSK : anticorps anti-Muscle Specific Kinase ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; STIR : <i>short TI inversion recovery</i></p>	

d'une affection neuromusculaire préexistante, connue ou méconnue, conduisant à l'hospitalisation en réanimation. Si les troubles sont anciens, stables ou transitoires, légers, l'affection musculaire peut être méconnue. Un interrogatoire attentif est alors nécessaire. L'identification de la pathologie

antérieure implique de rechercher attentivement une histoire familiale. Le caractère sporadique n'exclut pas une affection génétique, notamment lorsque la transmission est autosomique récessive (parents asymptomatiques, en théorie un seul sujet sur quatre est alors atteint dans la fratrie). Le profil

Tableau 4 Principales portes d'entrée diagnostiques			
Porte d'entrée	Maladies à évoquer	Éléments d'orientation	Bilan complémentaire
<b>Déficit musculaire aigu motivant l'hospitalisation en réanimation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Myasthénie</li> <li>- Rhabdomyolyse aiguë : myopathies métaboliques, pseudométaboliques, toxiques/iatrogènes (voir infra)</li> <li>- Paralysie dyskaliémique</li> <li>- Syndrome de renutrition inadaptée chez le sujet profondément dénutri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- symptômes oculaires, bulbaires et respiratoires</li> <li>- fluctuation des symptômes</li> <li>- réponse aux anticholinestérasiques</li> <li>- myalgies avec raideur musculaire, urines noires</li> <li>- pic massif de CPK</li> <li>- caractère récidivant et stéréotypé</li> <li>- absence d'atteinte oculomotrice</li> <li>- autres caractéristiques : voir infra</li> <li>- contexte : anorexie mentale</li> <li>- apport alimentaire inadapté : trop rapide, trop calorique, mal équilibré</li> <li>- déficit axial et des membres</li> <li>- signes de défaillance multiviscérale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- anticorps anti-RAch, anti-MuSK</li> <li>- EMG à la recherche d'un décrétement</li> <li>- CPK</li> <li>- dosages métab.</li> <li>- biopsie musculaire à distance</li> <li>- contexte toxique/iatrogène</li> <li>- kaliémie, TSH</li> <li>- génétique</li> <li>- élévation des CPK</li> <li>- perturbation du bilan hépatique et rénal</li> <li>- hypophosphatémie</li> </ul>
<b>Déficit musculaire aigu survenant lors du séjour en réanimation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuromyopathie de réanimation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- contexte : sepsis sévère, choc septique, défaillance multiviscérale, SDRA, état de mal asthmatique</li> <li>- curarisation, corticothérapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CPK : variables, peuvent être normales</li> <li>- EMG : myopathie et/ou neuropathie axonale sensitivo-motrice</li> <li>- biopsie musculaire : destruction de la myosine, dénervation</li> </ul>
<b>Rhabdomyolyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pathologie musculaire paucisymptomatique non diagnostiquée au préalable</li> <li>- Myopathies métaboliques (voir infra)</li> <li>- Myopathies pseudométaboliques</li> <li>- Myopathies toxiques et iatrogènes (voir infra)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aggravation en raison d'une amyotrophie de sous-utilisation, d'une neuromyopathie de réanimation surajoutée ou d'une myopathie médicamenteuse</li> <li>- myalgies avec raideur musculaire, urines noires</li> <li>- pic massif de CPK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- voir supra</li> <li>- CPK</li> <li>- dosages métaboliques</li> <li>- biopsie musculaire à distance</li> <li>- contexte toxique/iatrogène</li> </ul>
<b>Déficit musculaire d'évolution subaiguë</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Myopathies inflammatoires</li> <li>- Myopathie nécrosante auto-immune</li> <li>- Myopathie tardive à bâtonnets</li> <li>- Myasthénie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- atteinte cutanée si dermatomyosite</li> <li>- notion de cancer associé</li> <li>- dysglobulinémie monoclonale à IgG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CPK (élevées), biopsie muscul. (infiltrats inflammatoires, atrophie périfasciculaire)</li> <li>- biopsie musculaire : nécrose-régénération</li> <li>- anticorps anti-SRP</li> <li>- immunoélectrophorèse</li> <li>- biopsie musculaire : bâtonnets</li> <li>- voir supra</li> </ul>

(Suite page suivante)

Tableau 4 (suite)	Porte d'entrée	Maladies à évoquer	Éléments d'orientation	Bilan complémentaire
<b>Déficit musculaire, lentement évolutif, héréditaire</b>	<b>Highlight : - autosomique dominant</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Myotonie de Steinert (<i>myotonic dystrophy</i>, DM-1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- atteinte plurisystémique</li> <li>- myotonie</li> <li>- déficit distal</li> <li>- faciès caractéristique</li> <li>- cataracte, calvitie</li> <li>- trouble de la conduction et du rythme cardiaque</li> <li>- idem DM1, mais déficit proximal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- génétique moléculaire : augmentation du nombre de triplets de nucléotides CTG sur le gène DMPK</li> </ul>
<b>- récessif lié à l'X</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Myopathie proximale (DM2, PROMM)</li> <li>- Myopathie facio-scapulo-humérale</li> <li>- Dystrophies (Duchenne, Becker)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- atteinte faciale et scapulaire (<i>scapula alatae</i>) asymétrique</li> <li>- atteinte des ceintures</li> <li>- gros mollets</li> <li>- cardiomyopathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- génétique moléculaire : augmentation du nombre de quadruplets CCTG sur le gène ZNF9</li> <li>- génétique moléculaire</li> <li>- biopsie musculaire : déficit en dystrophine</li> <li>- génétique moléculaire</li> </ul>	
<b>- autosomique récessif</b>	<b>atteinte élective des ceintures (17 centres)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dystrophies des ceintures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- déficit moteur prédominant aux ceintures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- biopsie musculaire : déficit protéique spécifique</li> <li>- génétique moléculaire</li> </ul>
<b>- atteinte initiale uniquement distale (myopathies distales)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Myopathies distales autosomiques récessives</li> <li>- Myopathies distales autosomiques dominantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- myopathies de Miyoshi et Nonaka</li> <li>- myopathies distales autosomiques récessives</li> <li>- myopathies distales autosomiques dominantes</li> <li>- myopathie de Laing</li> <li>- voir supra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- biopsie musculaire</li> <li>- génétique moléculaire</li> <li>- biopsie musculaire</li> <li>- génétique moléculaire</li> <li>- voir supra</li> </ul>	
<b>Syndr. myotoniques dystrophiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Myotonie de Steinert (DM1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- voir supra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- voir supra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- voir supra</li> </ul>
<b>Syndr. myotonique non dystrophique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Myopathie proximale (DM2, PROMM)</li> <li>- Myotonies congénitales (canal chlore)</li> <li>- Paramyotonie congénitale (canal sodium, SCN4A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- transmission dominante ou récessive</li> <li>- début précoce</li> <li>- pas de déficit progressif</li> <li>- hypertrophie</li> <li>- pas d'atteinte systémique ni cardiaque</li> <li>- transmission dominante</li> <li>- début précoce</li> <li>- myotonie s'aggravant à la répétition de l'effort</li> <li>- myotonie palpébrale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EMG</li> <li>- test génétique</li> <li>- EMG</li> <li>- test génétique</li> </ul>	

(Suite page suivante)

Tableau 4 (suite)	Porte d'entrée	Maladies à évoquer	Éléments d'orientation	Bilan complémentaire
	<b>Atteinte rétractile au 1<sup>er</sup> plan, héréditaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Laminopathie</li> <li>- Émerinopathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- cardiomyopathie dilatée</li> <li>- troubles conductifs et/ou rythmiques</li> <li>- autosomique dominant</li> <li>- cardiomyopathie dilatée</li> <li>- troubles conductifs et/ou rythmiques</li> <li>- récessif lié à l'X</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ECG</li> <li>- échocardiographie</li> <li>- test génétique</li> <li>- ECG</li> <li>- échocardiographie</li> <li>- recherche déficit protéique sur cellules sanguines</li> </ul>
	<b>Ophthalmoplogie +/- symptômes oculaires +/- symptômes bulbaires +/- fatigabilité des membres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Collagénopathie génétique (Collagène VI)</li> <li>- Myasthénie auto-immune, autres syndromes myasthéniques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- absence d'atteinte cardiaque</li> <li>- transmission autosomique dominante ou récessive</li> <li>- fluctuation brève des symptômes</li> <li>- poussées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fibroblastes : déficit en collagène VI</li> <li>- génétique moléculaire</li> <li>- anticorps anti-RAch, anti-MuSK</li> <li>- EMG à la recharge d'un décrement, si incrément Lambert-Eaton</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Botulisme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- symptômes d'apparition récente</li> <li>- mydriase</li> <li>- troubles digestifs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- recherche de la toxine dans le sang, les selles, les aliments suspects</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie mitochondriale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- notion de conserves fabriquées de manière artisanale, toxicomanie IV (<i>skin popping</i>)</li> <li>- apparition progressive</li> <li>- absence de fluctuations</li> <li>- atteinte systématique évocatrice (surdité, rétinite, troubles conductifs, ataxie, encéphalopathie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- biopsie musculaire : fibres rouges déchiquetées, fibres COX négatives</li> <li>- recherche mutation ADN mitochondrial</li> <li>- étude de la chaîne respiratoire</li> </ul>
	<b>Intolérance à l'effort et/ou rhabdomyolyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Myopathie oculo-pharyngée</li> <li>- Glycogénoses (maladie de McArdle, autres)</li> <li>- Déficit en carnitine-palmityl-transf érase (CPT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- autosomique dominant</li> <li>- apparition après 50 ans</li> <li>- absence d'atteinte systémique</li> <li>- myalgies avec raideur musculaire, urines noires</li> <li>- pic massif de CPK</li> <li>- intolérance à l'effort court</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- génétique moléculaire (gène PABP)</li> <li>- dosages biochimiques (lactates à l'effort, profil des acyl-carnitines)</li> <li>- dosages enzymatiques</li> <li>- biopsie musculaire (glycogénoses, mitochondriopathie).</li> <li>- profil des acyl-carnitines</li> <li>- dosage enzymatique</li> <li>- génétique moléculaire</li> </ul>

(Suite page suivante)

Tableau 4 (suite)	Porte d'entrée	Maladies à évoquer	Éléments d'orientation	Bilan complémentaire
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit en acyl-deshydrogénases à chaîne très longue (VLCAD)</li> <li>- Maladies mitochondriales</li> <li>- Dystrophies pseudométaboliques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- après effort long, jeûne</li> <li>- normalité du surdosage de CPT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- profil des acyl-carnitines</li> <li>- dosage enzymatique</li> <li>- génétique moléculaire</li> </ul>
	<b>Paralysies périodiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paralysies hypokaliémiques héréditaires (canalopathies du canal sodium <i>SCN4A</i> ou du canal calcium <i>CACNA1S</i>, du canal potassium, <i>KCNJ2</i> (syndrome d'Andersen-Tawil)</li> <li>- Paralysies hyperkaliémiques ou normokaliémiques héréditaires (canal sodium <i>SCN4A</i>, du canal potassium <i>KCNJ2</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- élévation importante CPK</li> <li>- déficit, atrophie</li> <li>- autosomiques dominantes</li> <li>- Hypokaliémie per critique</li> <li>- aggravation après repas riche en glucides, après effort</li> <li>- syndrome dysmorphique (brièveté menton) et /ou trouble du rythme, allongement de QT (syndrome d'Andersen-Tawil)</li> <li>- autosomiques dominantes</li> <li>- Hyperkaliémie per critique</li> <li>- composante paramyotonique associée</li> <li>- aggravation par l'effort et le froid</li> <li>- syndrome dysmorphique, micrognathie, syndactylie, et /ou trouble du rythme (syndrome d'Andersen-Tawil)</li> <li>- hyperthyroïdie (surtout dans la population asiatique)</li> <li>- diarrhée, laxatifs, diurétiques</li> <li>- consommation de réglisse, d'alcool</li> <li>- ptosis, hypoacousie, hérédité maternelle</li> <li>- prise médicamenteuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- voir supra-</li> <li>- biopsie : étude protéique</li> <li>- génétique moléculaire</li> <li>- ionogramme</li> <li>- EMG (test d'effort long)</li> <li>- test génétique</li> <li>- ionogramme</li> <li>- EMG (test d'effort long, myotonie)</li> <li>- test génétique</li> <li>- TSH</li> </ul>
	<b>Acidose lactique non expliquée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paralysies hypokaliémiques sporadiques</li> <li>- Maladie mitochondriale</li> <li>- Anomalies de la bêta-oxydation (déficit en ETF deshydrogénase)</li> <li>- latrogène : inhibiteur nucléosidique (ex : AZT)</li> <li>- Dystrophinopathies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hyperlactacidémie</li> <li>- anomalies du profil des acyl-carnitines plasmatiques</li> <li>- biopsie musculaire : lipídose, fibres rouges déshiquetées, fibres COX négatives,</li> <li>- étude enzymatique</li> <li>- génétique moléculaire</li> <li>- ECG</li> <li>- échocardiographie</li> <li>- biopsie musculaire : déficit protéique</li> <li>- test génétique</li> </ul>	
	<b>Cardiomyopathie dilatée au premier plan</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- hérédité liée à l'X</li> <li>- gros mollets</li> <li>- atteinte des ceintures</li> </ul>	

(Suite page suivante)

Tableau 4 (suite)	Porte d'entrée	Maladies à évoquer	Éléments d'orientation	Bilan complémentaire
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sarcoglycanopathies</li> <li>- alpha-dystroglycanopathies</li> <li>- Maladies mitochondriales</li> <li>- Laminopathie</li> <li>- Émerinopathie</li> <li>- Maladies mitochondriales (dont Kearns-Sayre)</li> <li>- Desminopathies</li> <li>- FHL1</li> <li>- Danon</li> <li>- Myasthénie</li> <li>- Déficit en maltase acide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- autosom.récessif</li> <li>- atteinte des ceintures</li> <li>- voir supra</li> <li>- idem</li> <li>- voir supra</li> <li>- atteinte rétractile au 1<sup>er</sup> plan</li> <li>- troubles conductifs et/ou rythmiques</li> <li>- autosomique dominant</li> <li>- atteinte rétractile au 1<sup>er</sup> plan</li> <li>- troubles conductifs et/ou rythmiques</li> <li>- récessif lié à l'X</li> <li>- troubles conductifs et/ou rythmiques</li> <li>- surdité, ptosis, ophtalmoplégie</li> <li>- autosomique dominant</li> <li>- myopathie diffuse avec atteinte bulbaire</li> <li>- récessif lié à l'X</li> <li>- atteinte rétractile au 1<sup>er</sup> plan</li> <li>- récessif lié à l'X</li> <li>- retard intellectuel</li> <li>- voir supra</li> <li>- déficit des ceintures</li> <li>- autosomique récessif</li> <li>- Myopathie à corps cytoplasmiques</li> <li>- Neuromyopathie de réanimation</li> <li>- Maladie mitochondriale MNGIE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- idem</li> <li>- idem</li> <li>- voir supra</li> <li>- test génétique</li> <li>- déficit en émerine (sur leucocytes)</li> <li>- test génétique</li> <li>- voir supra</li> <li>- biopsie musculaire : myopathie myofibrillaire</li> <li>- génétique moléculaire</li> <li>- génétique moléculaire</li> <li>- biopsie musculaire : vacuoles</li> <li>- déficit protéique</li> <li>- voir supra</li> <li>- dosage enzymatique sur leucocytes</li> <li>- biopsie musculaire</li> <li>- voir supra</li> <li>- IRM cérébrale</li> <li>- EMG</li> <li>- dosage enzymatique</li> <li>- biopsie musculaire</li> <li>- lactate, lactate/pyruvate</li> <li>- tests génétiques (recherche de mutations de l'ADN mitochondrial)</li> <li>- biopsie musculaire</li> <li>- voir supra</li> </ul>
	<b>Cardiomyopathie hypertrophique au 1<sup>er</sup> plan</b>			
	<b>Atteinte respiratoire au 1<sup>er</sup> plan</b>			
	<b>Atteinte digestive au 1<sup>er</sup> plan</b>			
	<b>Atteinte plurisystémique au 1<sup>er</sup> plan</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladies mitochondriales</li> <li>- Myotonie de Steinert (DMI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- atteinte SNC (épilepsie, myoclonies, pseudo-AVC, ataxie, troubles cognitifs)</li> <li>- ptosis, ophtalmoplégie</li> <li>- atteinte SNP avec neuropathie</li> <li>- diabète</li> <li>- surdité</li> <li>- voir supra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- voir supra</li> </ul>

(Suite page suivante)

Tableau 4 (suite)

Porte d'entrée	Maladies à évoquer	Éléments d'orientation	Bilan complémentaire
<b>Contexte iatrogénique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperthermie maligne</li> <li>- Rhabdomyolyse médicamenteuse</li> <li>- Myopathie iatrogène aiguë ou subaiguë, douloureuse et déficitaire</li> <li>- Myopathie médicamenteuse avec déficit chronique indolore</li> <li>- Myopathie iatrogène de présentation pseudo-myositique</li> <li>- Syndromes myasthéniques</li> <li>- Myopathie iatrogène de présentation métabolique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- raideur lors d'une anesthésie avec dérivés halogénés (fluothane, halothane historiquement)</li> <li>- myalgies, élévation majeure CPK</li> <li>- imputabilité du ou des médicaments (amphotéricine B, barbituriques, laxatifs, diurétiques, statines, le plus souvent en association avec fibrates / antifongiques / cyclosporine / macrolides)</li> <li>- prise de vincristine, acide béta-caproïque, émétine, cimétidine, lithium, danazole, statines et à un moindre degré fibrates</li> <li>- corticothérapie, colchicine, chloroquine</li> <li>- neuropathie et/ou troubles de conduction cardiaque, cardiomyopathie sous chloroquine</li> <li>- déficit, myalgies, élévation des CPK</li> <li>- prise de pénicillamine</li> <li>- rejet de greffe</li> <li>- signes myasthéniques (voir supra)</li> <li>- aminoglycosides, telithromycine, bêtabloquants, pénicillamine, benzodiazépine, curarisants</li> <li>- le plus souvent, myasthénie préexistante</li> <li>- intolérance à l'effort</li> <li>- prise de molécules anti-VIH (zidovudine ou dérivés)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- test génétique pour le gène du récepteur à la ryanodine</li> <li>- biopsie musculaire avec test caféine-halothane</li> <li>- dosage CPK, des médicaments</li> <li>- hypokaliémie</li> <li>- recherche de facteurs favorisants (association médicamenteuse, insuffisance rénale, hépatique, hypothyroïdie, affection musculaire préexistante)</li> <li>- biopsie musculaire : vacuoles autophagiques (colchicine et chloroquine)</li> <li>- ECG</li> <li>- EMG</li> <li>- EMG</li> <li>- recherche d'arguments en faveur d'une myasthénie préexistante (voir supra)</li> <li>- acidose lactique</li> <li>- biopsie musculaire : surcharge mitochondriale</li> </ul>
<p><i>Abbreviations</i> : AVC : accident vasculaire cérébral ; DM : dystrophie myotonique ; ECG : électrocardiogramme ; EMG : électromyogramme ; ETF : <i>electron transfer flavoprotein</i> ; FHL : <i>four and half LIM domain protein</i> ; PROMM : <i>proximal myotonic myopathy</i> ; SNC : système nerveux central ; SNP : système nerveux périphérique ; CPK : créatine phosphokinase ; TSH : <i>thyroid stimulating hormone</i> ; anti-RAch : anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine ; anti-MuSK : anticorps anti-<i>Muscle Specific Kinase</i> ; MNGIE : <i>mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy</i> ; SDDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte ; SCN : <i>sodium channel</i>. Symptômes bulbaires : trouble de la déglutition, trouble de la mastication, de la phonation</p>			

chronologique est déterminant : évolution lentement progressive sur plusieurs années, classique dans une dystrophie, évolution rapide sur quelques mois, aiguë sur quelques jours ou semaines, dans les myopathies inflammatoires. Une évolution aiguë intermittente, avec symptômes moteurs stéréotypés, régressant en quelques heures, est caractéristique d'une paralysie périodique; en cas de fluctuation avec poussées de plusieurs jours, présence de symptômes variés notamment oculo-bulbaires le diagnostic de myasthénie sera alors envisagé. Un test à la prostigmine, le dosage des anticorps (anti-récepteur à l'acétylcholine (anti-RACH) ou anti-*muscle specific kinase* (anti-MuSK) et une recherche de décrétement à l'EMG seront alors effectués et déterminants [2,4]. La présentation clinique est très utile pour identifier la pathologie. Une diplégie faciale avec ptosis, une atrophie des muscles massétéris et temporaux et des sternocléidomastoïdiens, une calvitie et une cataracte opérée orienteront vers une dystrophie myotonique de Steinert (voir infra, Fig. 1 J) et conduiront à rechercher une lenteur de décontraction des doigts avec raideur, après flexion ou serrement de la main qui s'améliore à la répétition du mouvement, tous signes caractéristiques d'une myotonie, reproduite par la percussion du marteau réflexe sur l'éminence thénar (Fig. 1 K).

La présence de rétractions tendineuses des coudes, des doigts ou du rachis (colonne raide), alors même que le déficit est modeste, oriente vers une myopathie d'Emery-Dreifuss si une cardiopathie est associée (Fig. 1 G) ou une collagénopathie génétique si le cœur n'est pas affecté (voir infra) [16]. La présence ptosis et/ou d'une ophtalmoplégie oriente vers une myasthénie ou une myopathie oculaire (Fig. 1 C).

Les modifications de volume musculaire sont évocatrices d'une atteinte musculaire primitive, ce d'autant qu'il existe une combinaison atrophie des cuisses et hypertrophie des mollets, caractéristique de certaines dystrophies musculaires, notamment la myopathie de Becker (Fig. 1 F).

La recherche systématique d'une atteinte cardiaque [17-19] et respiratoire, souvent silencieuse, nécessite des examens complémentaires (électrocardiogramme, holter, échographie, épreuves fonctionnelles respiratoire avec étude des gaz du sang). Le caractère plurisystémique de l'affection est un élément important d'orientation : l'association surdité, atteinte cérébelleuse, épilepsie myoclonique, neuropathie, orientera vers une maladie mitochondriale, d'autant plus qu'il existe un ptosis peu ou non fluctuant [20-23]. Dans un contexte plus aigu, des myalgies, une arthrite, un syndrome de Raynaud et/ou un syndrome sec orientent vers une myopathie inflammatoire et en cas d'érythème périorbitaire vers une dermatomyosite [24-27].

Le contexte général ne doit pas être omis : altération de l'état général, prise de médicament (corticoïdes, statines, anti-rétroviraux, antibiotiques, colchicine), toxicomanie, alcoolisme, présence d'une endocrinopathie (dysthyroïdie, parathy-

roïde, insuffisance surrénalienne) et signes en faveur d'une collagénose ou d'un cancer.

L'accès à certains examens complémentaires peut être difficile chez le patient en réanimation en raison de difficultés techniques de réalisation ou d'interprétation, en particulier pour l'imagerie musculaire et la biopsie. L'électromyogramme (EMG), bien que difficile à réaliser, est extrêmement utile devant un tableau moteur aigu avec éventuellement une atteinte bulbaire, pour lequel il existe un doute diagnostique entre une myasthénie, une polyradiculonévrite aiguë, une atteinte de la corne antérieure et une myopathie ou une polyneuromyopathie de réanimation. Même si sa réalisation reste délicate, les problèmes anciens d'interférences avec les autres dispositifs médicaux sont moins problématiques à l'heure actuelle. La ponction lombaire peut être utile afin de rechercher une dissociation albumino-cytologique en faveur d'une polyradiculonévrite. Le maximum d'informations sera donné par la biologie. En effet, un dosage des créatinines phosphokinases (CPK), dont l'élévation est un marqueur précieux d'affection musculaire, un taux supérieur à 10 000 UI/l, dans un contexte aigu de myalgies et en l'absence de contexte traumatique ou d'immobilisation prolongée, évoque une rhabdomyolyse dans le cadre d'une myopathie métabolique (voir infra) ; ce d'autant qu'il existe un durcissement, voire un gonflement musculaire, des urines sombres avec myoglobulinurie au cours de l'épisode actuel ou retrouvé dans les antécédents. Ces rhabdomyolyses peuvent engendrer des complications qu'il ne faut pas méconnaître : un syndrome des loges ou la tubulopathie rénale secondaire à la précipitation de la myoglobine [28]. Une concentration de CPK de cinq à dix fois la normale peut être retrouvée lors d'une atteinte de la corne antérieure et n'est donc pas nécessairement synonyme d'une affection musculaire primitive. De même, la normalité des CPK n'élimine pas une affection musculaire (notamment dans la dystrophie myotonique de Steinert ou la myasthénie). Une hypokaliémie franche associée à un accès de faiblesse musculaire oriente vers une paralysie hypokaliémique soit récente, sporadique, devant alors faire rechercher une hyperthyroïdie (paralysie périodique thyrotoxique), soit remontant à l'enfance ou à l'adolescence et familiale avec une transmission dominante, orientant vers une canalopathie du canal sodium ou calcium. En présence d'une concentration plasmatique effondrée de bicarbonates en dehors d'un contexte évident d'insuffisance rénale ou de pertes digestives ou urinaires, une acidose lactique révélatrice d'une pathologie de la bêta-oxydation ou de la chaîne respiratoire mitochondriale devra être recherchée. Le profil des acylcarnitines, la chromatographie des acides organiques, le dosage de la carnitine sont indiqués en cas de suspicion d'anomalie de la bêta-oxydation. Une hypercalcémie associée à une faiblesse musculaire est rencontrée dans la sarcoïdose et, si elle s'associe à une hypophosphorémie, une hyperparathyroïdie dont il faudra préciser le mécanisme

devrait être recherchée. Le bilan immunologique est impératif en cas de suspicion de myosite, de collagénose ou de myasthénie. La biopsie musculaire sera effectuée dans des cas particuliers où un traitement spécifique est à débiter en urgence : myopathie inflammatoire ou nécrosante, à distinguer d'une dystrophie musculaire, myopathie à bâtonnet tardive associée à une dysglobulinémie. La compétence d'un laboratoire expert est indispensable.

## Principales affections musculaires

La classification des affections musculaires est fondée sur leur physiopathologie connue ou présumée : 1) dystrophies musculaires caractérisées par une destruction progressive des fibres musculaires due à une anomalie d'une protéine de la membrane sarcolemmique ou nucléaire, de l'appareil contractile ou du cytoplasme ; 2) myopathies dites congénitales, avec anomalies très précoces du développement de la fibre musculaire, souvent dues à une anomalie d'une protéine de l'appareil contractile ; 3) myopathies métaboliques secondaires à un dysfonctionnement de la voie de dégradation des sucres (glycogénoses) et des acides gras (lipidoses), ou de la chaîne respiratoire mitochondriale (maladies mitochondriales) ; 4) affections musculaires dues à une anomalie de l'excitabilité membranaire (syndromes myotoniques, canalopathies) ; 5) affections musculaires acquises, d'origines inflammatoire, infectieuse, toxique et iatrogène, endocrinienne ; 6) syndromes myasthéniques, dus à une perturbation de la transmission neuromusculaire, le plus souvent acquis, mais parfois génétiques. Nous présentons les affections susceptibles de conduire à une hospitalisation en réanimation, à partir de leurs portes d'entrées cliniques les plus caractéristiques (Tableau 4).

### Affections musculaires se manifestant par une atteinte motrice aiguë

#### *Myasthénie auto-immune et autres syndromes myasthéniques*

La crise myasthénique est une complication grave, parfois inaugurale de la maladie, qui impose une hospitalisation en réanimation. Elle se manifeste par la survenue en quelques jours d'une aggravation marquée par un essoufflement, une toux inefficace, des troubles sévères de déglutition et l'accentuation importante du déficit moteur [2,4]. Les troubles peuvent fluctuer très rapidement avec une période d'accalmie trompeuse. Le diagnostic différentiel classique est la crise cholinergique due à un surdosage en anticholinestérasiques avec comme particularités des signes d'hyperexcitabilité cholinergique muscarinique (hypersecrétion bronchique) et nicotinique (crampes, fasciculations, aggravation du déficit par désensibilisation du RACH). En fait, le plus souvent, le scé-

nario est celui d'une aggravation sévère de la myasthénie qui conduit à tort à augmenter les doses d'anticholinestérasiques, ce qui est à la fois inefficace et dangereux. La conduite à tenir pour le réanimateur consiste à accueillir le patient même si une amélioration brève survient, et de mettre en route les mesures symptomatiques. L'indication de la ventilation mécanique repose à la fois sur des critères cliniques (signes de détresse respiratoire : polypnée, orthopnée, encombrement, toux inefficace), et paracliniques : une capacité vitale inférieure à 30 % de la théorique et/ou à 15 ml/kg, une hypercapnie ou des pressions inspiratoires et/ou expiratoires franchement pathologiques [14,29]. L'hypercapnie et la désaturation sont des signes tardifs qui précèdent de peu l'épuisement respiratoire. Les fausses routes imposent la pose d'une sonde gastrique au moindre doute. Une amélioration rapide de la faiblesse myasthénique est fréquemment obtenue par perfusion intraveineuse d'immunoglobulines ou la réalisation de plasmaphèreses, traitement toujours relayé par un traitement de fond (corticothérapie et/ou immunosuppresseurs). L'introduction d'un traitement par corticoïdes peut induire une aggravation des troubles qui conduit parfois à accélérer le recours à la ventilation mécanique. Un éventuel facteur déclenchant devra être dépisté et pris en charge : traitement d'une infection, souvent respiratoire, en recourant aux seuls antibiotiques autorisés, d'autant plus que le patient n'est pas sous ventilation mécanique (prendre garde aux médicaments contre-indiqués, comme par exemple la téli-thromycine), arrêt d'un médicament contre-indiqué, modification intempestive du traitement de fond. La réduction, voire l'arrêt des anticholinestérasiques, est de règle au moindre doute sur un surdosage, le patient étant protégé par la ventilation mécanique et la sonde gastrique. À côté de la myasthénie auto-immune, qui constitue de loin la cause la plus fréquente de syndrome myasthénique, il existe d'autres pathologies de la transmission neuromusculaire. Le syndrome présynaptique de Lambert-Eaton se caractérise par une atteinte prédominante aux membres inférieurs avec abolition des réflexes rotuliens, une sécheresse de bouche, des données électromyographiques évocatrices (réduction des amplitudes motrices, incrément à l'effort) et une bonne réponse thérapeutique à la 3-4 diaminopyridine. Il pose cependant assez peu de problèmes réanimatoires. Les arguments en faveur d'un syndrome myasthénique congénital (SMC) sont : une histoire familiale, un début à la naissance ou dans les premières années, une note myopathique, un possible aspect de dédoublement du potentiel moteur après stimulation unique, l'absence d'anticorps spécifiques de myasthénie et la confirmation par l'enquête génétique moléculaire [30-33]. Ce diagnostic conduira à récuser les traitements immunologiques, à choisir le traitement adapté (anticholinestérasiques souvent inefficaces, voire dangereux, pour certains types de SMC, comme ceux liés à des mutations des gènes *DOK7*, *COLQ* qui nécessitent l'utilisation d'éphédrine ou dans le syndrome du canal lent, la paroxétine ou la quinidine).

En dehors, des myasthénies auto-immunes ou des SMC, il faut savoir évoquer un botulisme en cas de syndrome myasthénique associé à une mydriase, une bouche sèche, la notion de consommation de produits artisanaux et/ou d'intoxication alimentaire mais également en cas de toxicomanie intraveineuse avec utilisation d'aiguilles souillées et la présence de lésions punctiformes des membres, *skin popping* [34]. En cas de botulisme, la toxine botulique peut être recherchée dans le sang, les selles ou les aliments possiblement contaminants. L'apport d'un EMG peut être intéressant. De manière exceptionnelle, des syndromes myasthéniques peuvent s'observer en cas d'intoxication aux organophosphorés, en cas de paralysie à tiques ou de piqûre d'araignée (*black widow*) ou d'envenimation par morsure de serpent [34]. Le retard d'élimination des curares en raison d'une insuffisance rénale, hépatique, d'une hypophosphorémie, d'une hypermagnésémie ou d'une acidose métabolique seront évoqués sur le contexte clinique.

### **Paralysies périodiques**

Les paralysies périodiques sont un groupe d'affections, dues à des anomalies innées ou acquises des canaux ioniques, où se succèdent des épisodes paralytiques stéréotypés tant par la formule déficitaire (atteinte axiale et des membres, respect des muscles oculaires, rareté de l'atteinte bulbaire et respiratoire) que par leur durée (quelques heures à une journée). Le problème diagnostique se pose principalement pour les formes acquises (voir Tableau 4) [35-37]. La mesure de la kaliémie afin de distinguer une hypo- d'une hyperkaliémie est un paramètre essentiel. Une surveillance électrocardiographique est nécessaire afin de dépister les possibles troubles du rythme cardiaque. Ces derniers sont soit la conséquence non spécifique du trouble ionique, soit un symptôme à part entière de l'affection en raison d'une atteinte des canaux ioniques du muscle cardiaque comme dans le syndrome d'Andersen, canalopathie génétique liée à une mutation du canal KCNJ2 [9,10]. Dans tous les cas, leur prise en charge impose une correction de la kaliémie et une correction des troubles rythmiques. Les facteurs déclenchants ou favorisants devraient être dépistés et corrigés : hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne, diarrhée, insuffisance rénale, acidose tubulaire rénale, abus de diurétiques, intoxication par laxatifs, prise de lithium, d'acide glycyrrhizique ou intoxication alcoolique. De manière récente, il a été montré que la consommation de glucocorticoïdes, même une dose unique, était associée à des attaques chez des malades atteints de paralysie périodique et ceci dans différents types [38].

### **Neuromyopathie de réanimation**

La neuromyopathie de réanimation, survenant chez des patients vierges de toute affection neuromusculaire préexis-

tante, est la plus fréquente des pathologies neuromusculaires rencontrée en réanimation [39,40]. Après une semaine de ventilation mécanique, la moitié des patients présente un déficit musculaire franc [41]. Différentes mises au point récentes sont disponibles [39,40,42-45]. Sur le plan physiopathologique, il s'agit d'une atteinte qui affecte le nerf (une axonopathie sensitivomotrice), le muscle avec destruction focale de la myosine et la JNM, le plus souvent de façon combinée [46,47]. Ceci explique que les concepts anciens de neuropathie et de myopathie de réanimation aient été combinés dans celui de neuromyopathie de réanimation. Les facteurs favorisants qui contribuent au développement de cette affection sont : l'inactivité musculaire, la ventilation mécanique prolongée, le sepsis, la défaillance multiviscérale et l'hyperglycémie au cours du séjour en réanimation. La responsabilité de certains médicaments est suspectée, notamment celle des corticoïdes, des curares non dépolarisants et peut-être des aminoglycosides [39]. Le diagnostic de neuromyopathie de réanimation est essentiellement clinique. À l'examen, il existe un déficit moteur des quatre membres, symétrique, à prédominance axiale (épaules et hanches), d'intensité variable, allant d'une tétraparésie modérée à une tétraplégie flasque complète. Les muscles de la face sont habituellement épargnés. Les réflexes ostéotendineux sont abolis ou franchement diminués, mais peuvent être préservés. La constatation de troubles sensitifs distaux s'inscrit en faveur de l'atteinte axonale. La concentration plasmatique de CPK est variable, pouvant aller d'une valeur normale à des valeurs très élevées témoignant d'une atteinte musculaire. L'EMG n'est utile qu'en cas de doute diagnostique : les anomalies détectées sont le plus souvent mixtes, myogènes ou neurogènes avec anomalies des vitesses de conduction et réduction des potentiels sensitifs, signant l'atteinte axonale. La biopsie neuromusculaire n'est pas nécessaire dans les formes typiques si un diagnostic différentiel n'est pas évoqué. Si elle est réalisée, elle révèle soit une atteinte axonale avec dénervation, soit une myopathie avec perte des filaments épais de myosine, soit le plus souvent les deux lésions associées. L'implication sur le pronostic est majeure. En effet, la présence d'une neuromyopathie de réanimation s'accompagne d'une augmentation de la mortalité d'un facteur deux à sept [48,49] et d'une prolongation de la durée de la ventilation mécanique, durée de sevrage multipliée par un facteur trois à sept [50]. Le retour à une capacité d'ambulation sans aide peut prendre plusieurs mois ; cependant, un tiers des patients seront sévèrement limités à long terme dans leur autonomie [51].

### **Syndrome de renutrition inadaptée chez un patient présentant une dénutrition prolongée et sévère**

L'exemple caractéristique est la renutrition trop rapide dans l'anorexie mentale sévère. Un déficit moteur sévère des

membres et axial peut survenir en quelques jours avec élévation des CPK. À l'atteinte musculaire s'ajoute un dysfonctionnement multiviscéral, principalement hépatique et rénal, des troubles ioniques, en particulier une hypophosphatémie [52]. Après une prise en charge adaptée, la régression survient dans un délai variable, souvent de quelques semaines. La prévention est fondée sur un apport calorique très progressif pour ces patients profondément dénutris.

### ***Rhabdomyolyse aiguë***

Le déficit musculaire s'intègre dans un tableau de myalgies, durcissement, voire gonflement musculaire, urines noires, myoglobinurie et concentrations très élevées de CPK. Les étiologies sont présentées dans le paragraphe suivant.

### **Les myopathies avec intolérance à l'effort +/- rhabdomyolyses**

#### ***Myopathies métaboliques et pseudométaboliques***

Les myopathies métaboliques sont secondaires à l'incapacité de la cellule musculaire à produire de l'énergie. Cette incapacité peut être totale et s'exprimer précocement ou être partielle et ne s'exprimer qu'à l'âge adulte au décours d'un effort physique ou d'un jeûne. Une rhabdomyolyse sévère responsable d'une insuffisance rénale aiguë sur tubulopathie peut survenir dans des pathologies de la glycogénolyse, en particulier dans la maladie de McArdle [53,54], de la glycolyse, plus rarement dans des affections mitochondriales (voir infra), s'intégrant dans une intolérance à l'effort court. Une rhabdomyolyse sévère, habituellement, en dehors d'une intolérance à l'effort court, mais au décours d'un effort prolongé, d'un jeûne, ou d'une fièvre, est caractéristique du déficit en carnitine-palmityl-transferase (CPT), assurant l'entrée dans la mitochondrie des acides gras à chaîne très longue ou plus rarement du déficit en acyl-carnitine-dehydrogénase à chaîne très longue, enzyme de la bêta-oxydation. Les dystrophies pseudométaboliques correspondent au déficit d'une molécule habituellement impliquée dans une dystrophie musculaire mais qui se manifesterait par une intolérance à l'effort depuis l'enfance ou l'adolescence. Parmi les protéines impliquées, on retrouve le plus souvent la dystrophine, la dysferline, l'alpha-dystroglycane. C'est la biopsie musculaire révélant le déficit protéique qui permettra le diagnostic. La prise en charge précoce de ces rhabdomyolyses est indispensable : réhydratation, alcalinisation, apport glucosé ont été proposés. En cas d'insuffisance rénale aiguë, une épuration extrarénale est parfois nécessaire.

Certaines myopathies métaboliques comportent un déficit myopathique au premier plan : le déficit en maltase acide de l'adulte comporte une dysfonction diaphragmatique qui peut être le symptôme majeur (voir infra) ; le déficit en enzyme

débranchante [55] entraîne un déficit moteur associé à une hépatopathie ; un déficit en enzyme branchante peut être associé à une cardiomyopathie, comme le déficit primaire en carnitine ou certaines pathologies de la bêta-oxydation.

### ***Syndromes d'hyperthermie maligne***

Il est classique de distinguer trois formes de syndromes d'hyperthermie : le premier survenant à l'effort ou coup de chaleur d'exercice, le second survenant lors d'une anesthésie générale effectuée avec des dérivés halogénés ou des curares dépolarisants chez des sujets porteurs d'une mutation du récepteur à la ryanodine, le troisième survenant au cours d'un traitement par neuroleptiques (syndrome malin des neuroleptiques) [56,57].

Le coup de chaleur d'exercice (CCE) est défini par la survenue, au cours d'un exercice physique intense (marathon, parcours du combattant) de troubles neurologiques, d'une hyperthermie supérieure à 38,5°C, et de désordres biologiques en rapport avec le stress thermique. Il débute au cours d'un effort par un malaise avec une obnubilation et une anosognosie. Le sujet ne perçoit alors plus les signaux d'alerte et poursuit son effort. Il s'ensuit un état confusionnel et, si l'effort est poursuivi, une perte de connaissance avec, dans 15 à 30 % des cas, des crises comitiales. Les examens biologiques révèlent une rhabdomyolyse avec une élévation variable mais souvent importante des CPK, une cytololyse hépatique souvent retardée de 24 à 48 heures, une insuffisance rénale, et parfois une coagulation intravasculaire disséminée. L'arrêt de l'effort ne suffit pas à enrayer le processus. Il faut réhydrater de façon massive, refroidir le patient et le surveiller en milieu de réanimation. Il a été constaté que 20 % des patients ayant présenté un coup de chaleur d'exercice présentaient également une susceptibilité à l'hyperthermie maligne per anesthésique lors des tests de contracture *in vitro* et/ou avaient des antécédents personnels ou familiaux d'hyperthermie maligne per anesthésique. Il semble ainsi que le CCE ne soit pas strictement équivalent au coup de chaleur ou *heat stroke* [58].

L'hyperthermie maligne survient au décours d'une anesthésie recourant aux halogénés et au suxamethonium, se manifeste par une soudaine élévation de l'ETCO<sub>2</sub>, une tachycardie, une tachypnée, une rigidité musculaire, en particulier au niveau des mâchoires (trismus), une rhabdomyolyse très marquée, une sudation et une élévation de la température souvent retardée [59,60]. Il existe des formes de révélation tardive, jusqu'à 24 heures après l'anesthésie. L'existence d'un protocole de prise en charge rapide, dont l'injection intraveineuse de dantrolène 2,5 mg/kg, permet de corriger le trouble et a fait chuter la mortalité. Ce phénomène est secondaire à une mutation du récepteur à la ryanodine, RYR1, qui est un canal situé sur le réticulum sarcoplasmique et assurant l'entrée du calcium au contact des myofibrilles

afin de réaliser la contraction musculaire [61,62]. Les dérivés halogénés ont pour effet d'accroître l'entrée de calcium au travers du canal muté. De transmission autosomique dominante, la mutation devra être recherchée au moindre doute lors de l'interrogatoire au cours de la consultation d'anesthésie (antécédent de notion de raideur au décours d'une anesthésie chez le patient ou un membre de sa famille) ou après un premier épisode. Certaines maladies musculaires pourraient prédisposer au risque d'hyperthermie maligne [63].

***Myopathies sporadiques rapidement évolutives : myopathies inflammatoires et nécrosantes auto-immunes, myopathies à bâtonnets tardives***

Les myopathies inflammatoires (dermatomyosite, la polymyosite, la myosite à inclusion, les myosites de chevauchement) et les myopathies nécrosantes auto-immunes sont des affections musculaires acquises dues à un dysfonctionnement de l'immunité cellulaire (polymyosite, myosite à inclusion) ou humorale (dermatomyosite) [25,27,64].

Ces pathologies peuvent conduire à une hospitalisation en réanimation du fait de troubles sévères de déglutition, de complications respiratoires et/ou cardiaques. Les fausses routes graves surviennent tant dans certaines formes aiguës que dans le cas de myosites à inclusion d'évolution lente mais avec une atteinte très marquée du carrefour pharyngé responsable de graves fausses routes. Les mécanismes de l'atteinte respiratoire doivent être précisés : faiblesse des muscles respiratoires, pneumopathie de déglutition, pneumopathie interstitielle en particulier dans les formes souvent sévères, associées aux anticorps anti-synthétases et anti-SRP (*anti-signal recognition particle*) [25,64-66]. L'association à une cardiomyopathie, à des troubles conductifs et /ou rythmiques est possible notamment dans les formes associées aux anticorps anti-SRP et anti-mitochondrie [66,67]. La biopsie musculaire est impérative pour confirmer le diagnostic, orienter vers une dermatomyosite (atrophie périfasciculaire, dépôts de complément dans les capillaires), une polymyosite (infiltrats lymphocytaires CD8+ agressant les myocytes), une myosite nodulaire avec cellules géantes typique de sarcoïdose, une formule de nécrose au premier plan, sans infiltrats inflammatoires dans les myopathies nécrosantes, en particulier associées aux anticorps anti-SRP. Dans le cadre de l'enquête étiologique, on recherchera un cancer, une infection par le virus T-lymphotropique humain (HTLV1), en particulier pour les patients originaires des Caraïbes, une toxoplasmose et une infection HIV, en cas d'immunodépression. Chez le patient infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'autre cause de myopathie est iatrogène, par effet myotoxique des molécules antinucléosidiques, entraînant un dysfonctionnement mitochondrial avec présence de fibres *ragged red* et hyperlactacidémie. Une myopathie à bâtonnet acquise peut simuler une polymyosite grave du fait d'un

tableau déficitaire des ceintures et axial, rapidement évolutif. Deux arguments conduiront au diagnostic : la biopsie musculaire révélant la présence de bâtonnets alors qu'il n'y a pas de processus inflammatoire ou nécrotique et la mise en évidence d'une dysglobuliémie monoclonale bénigne IgG [68]. La prise en charge des formes graves de myopathies inflammatoires ou nécrosantes repose sur le traitement des complications décrites plus haut, et sur le contrôle rapide du processus de souffrance musculaire. Différentes thérapeutiques sont à discuter en urgence : immunoglobulines polyvalentes, plasmaphèreses, bolus de méthylprednisolone, ne dispensant pas de l'introduction supplémentaire de corticoïdes à plus long cours ou d'immunosuppresseurs puissants comme le méthotrexate en l'absence de pneumopathie interstitielle ou de cyclophosphamide en bolus).

**Myopathies héréditaires s'exprimant par un déficit lentement progressif : dystrophies musculaires**

***Les dystrophies musculaires***

Les dystrophies musculaires sont des myopathies qui s'individualisent par des caractéristiques communes : origine génétique, début après l'âge de la marche, évolution progressive sur des années et une physiopathologie caractérisée par une destruction lentement progressive des fibres musculaires du fait d'une anomalie d'une protéine de structure ou à fonction enzymatique, essentielle à la survie musculaire, présente dans la membrane externe, le cytoplasme ou l'enveloppe nucléaire (pour revue, voir [5-7,12]). L'orientation diagnostique s'appuiera sur la distribution du déficit (face, ceinture, segments distaux), la présence d'une myotonie, d'une atteinte plurisystémique, le mode de transmission et la biopsie. C'est en définitive l'étude de génétique moléculaire qui permettra l'identification définitive (voir Tableau 4). Parmi les nombreuses dystrophies, seules celles responsables d'une atteinte respiratoire, cardiaque, de troubles sévères de la déglutition ou de syndrome occlusif, pourront conduire à une prise en charge en réanimation. C'est le cas de la myopathie de Duchenne et de Becker secondaire à une absence ou une diminution de l'expression de la dystrophine, de la myopathie d'Emery-Dreifuss, des dystrophies myotoniques, certaines dystrophies des ceintures (sarcoglycanopathies, alpha-dystroglycanopathies) (voir infra). Bien que des essais de thérapie génique semblent prometteurs, avec la possibilité d'induire une réexpression des protéines absentes [69-71], la prise en charge est principalement symptomatique et préventive. La prise en charge des complications respiratoires et cardiaques passe par un dépistage systématique permettant de les traiter précocement. Cette stratégie semble être en mesure de diminuer la mortalité [72]. La dyspnée est tardive chez ces patients. Il faudra rechercher des troubles du sommeil, une orthopnée, des

apnées du sommeil, des céphalées matinales, une somnolence, une inefficacité de la toux et son association à des troubles de déglutition. Un bilan de suivi, comportant annuellement des épreuves fonctionnelles respiratoires, une étude des gaz du sang, à compléter au moindre doute au minimum par une étude de la saturation nocturne en oxygène, au mieux par une polysomnographie, est conseillé [73,74]. La mise en évidence d'une hypoventilation alvéolaire conduira à proposer une ventilation non invasive (VNI) initialement nocturne. L'indication d'une ventilation invasive avec trachéotomie sera au mieux posée « à froid » lorsque l'hypoventilation alvéolaire sévère ne sera plus contrôlée par une VNI appliquée la nuit et une grande partie de la journée [75]. En cas d'insuffisance respiratoire aiguë, et ce d'autant que la stratégie préventive sus-décrite n'aura pas été mise en œuvre, le médecin réanimateur sera confronté à des difficultés particulières aux maladies neuromusculaires : décision difficile de ventilation mécanique du fait des contraintes morphologiques des patients, le risque potentiel des différents agents anesthésiques, en particulier des curares dépolarisants et le risque de troubles du rythme cardiaque potentiellement fatals et les difficultés de sevrage de la ventilation mécanique. La mise en route d'une VNI doit être ainsi être systématiquement proposée pour éviter le risque d'intubation dans l'urgence [29]. Le traitement des facteurs déclenchants n'a rien de spécifique (traitement d'une infection, d'un trouble occlusif). En cas d'échec de ces mesures, la ventilation invasive sera proposée sous peine de mettre en jeu le pronostic vital. Si certains patients pourront être décanulés, la trachéotomie toujours délicate « à chaud » sera souvent définitive [76]. Il est important de garder à l'esprit qu'une *crush induction* ne pourra pas être utilisée dans ce contexte dans la mesure où l'utilisation des curares dépolarisants est strictement contre-indiquée.

### ***Myopathies génétiques à début néonatal : myopathies congénitales et dystrophies musculaires congénitales***

Les myopathies congénitales sont des myopathies non dystrophiques, caractérisée par un début dans la petite enfance, un retard des acquisitions motrices, fréquemment des éléments dysmorphiques (visage allongé, palais ogival) et des anomalies morphologiques caractéristiques des fibres musculaires visibles à la biopsie musculaire (bâtonnets, cores) [77]. Les dystrophies musculaires congénitales partagent avec les myopathies congénitales le début néonatal, mais diffèrent par la formule histologique qui est dystrophique avec fibrose endomysiale et nécrose/régénération, l'élévation importante des CPK, la présence de rétractions tendineuses marquées et diffuses et l'association possible à une atteinte du système nerveux central. Le plus souvent, elles sont sévères et évolutives avec retard moteur et intellectuel (si atteinte du système nerveux central), Le diagnostic de ces

deux groupes de myopathies repose avant tout sur les résultats de la biopsie musculaire permettant d'identifier les anomalies histologiques [78]. Une même présentation histologique peut correspondre à des mutations dans des gènes différents. L'atteinte respiratoire souvent favorisée par une scoliose sévère peut conduire ces patients à une prise en charge en réanimation.

### **Affections musculaires s'accompagnant d'une atteinte plurisystémique**

#### ***Maladie de Steinert***

La dystrophie myotonique de Steinert est la plus fréquente des myopathies génétiques de l'adulte (1/8000) [79,80]. En dépit d'une formule clinique caractéristique associant une myotonie, le signe cardinal, une cataracte, une calvitie, des troubles du rythme ou de la conduction cardiaque, une atteinte endocrinienne et une atteinte respiratoire, le retard diagnostic est habituel, favorisé par les troubles cognitifs (indifférence, apathie) et la chronicité des troubles. Les complications conduisant le patient en réanimation sont de plusieurs ordres : insuffisance respiratoire résultant d'une atteinte des muscles respiratoires, auxquels s'ajoutent souvent un dysfonctionnement de la commande centrale, dont la somnolence est une autre manifestation, des troubles sévères de déglutition avec fausses routes, une toux inefficace, tous facteurs favorisant une pneumopathie; troubles rythmiques et/ou conductifs qui ne doivent pas être banalisés du fait du risque de mort subite et imposent une prise en charge urgente [17,81], avec exploration du faisceau de His et si nécessaire implantation d'un pacemaker ou d'un défibrillateur ; phlébites avec risque d'embolie pulmonaire ; troubles digestifs avec cholécystite, syndrome occlusif ; syndrome confusionnel ; suites difficiles d'une intervention chirurgicale. Le diagnostic de certitude repose sur le test génétique. Le traitement des complications de la maladie de Steinert est symptomatique. Le suivi cardiologique et la mise en place éventuelle d'un pacemaker est associé à une amélioration de la survie des patients [17]. Une atteinte de la fonction ventriculaire gauche et la présence de troubles du rythme sont également possibles dans la dystrophie myotonique de type 2, *Proximal Muscular Myotonia* (PROMM) [18].

#### ***Maladies mitochondriales***

L'expression clinique des mitochondriopathies est très variée, tout comme l'âge de début mais certains signes sont particulièrement fréquents et évocateurs de maladies mitochondriales: l'atteinte oculomotrice avec ptosis, l'ophtalmoplégie, l'hypoacousie, l'ataxie cérébelleuse, les troubles cardiaques (cardiopathie hypertrophique ou dilatée, troubles conductifs et/ou rythmiques) [22,23,82].

Si un déficit moteur marqué atrophiante est beaucoup plus rare que dans la dystrophie myotonique de Steinert, d'autres symptômes musculaires sont fréquents : fatigabilité douloureuse, troubles bulbaires, au premier rang desquels les troubles de déglutition, favorisant une pneumopathie d'inhalation. Le diagnostic différentiel le plus discuté est la myasthénie mais les maladies mitochondriales s'en distinguent par leur évolution progressive sans fluctuations. Dans ces formes avec forte composante oculaire, le diagnostic repose sur la biopsie musculaire avec mise en évidence d'une surcharge mitochondriale (présence de fibres rouges déchiquetées ou *ragged red fibers*), d'un déficit en cytochrome oxydase, et sur l'étude de l'ADN mitochondrial (recherche de délétions uniques ou multiples). L'atteinte du système nerveux central est fréquente : syndrome cérébelleux, épilepsie myoclonique (typiquement au cours du syndrome *Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers*, MERRF), accidents pseudo-vasculaires hémisphériques avec confusion (au cours du syndrome *Myopathy Encephalopathy Lactate Acidosis and pseudo-Stroke*, MELAS). Le diagnostic repose sur les antécédents, le mode de transmission (transmission maternelle particulièrement évocatrice, car spécifique de la pathologie mitochondriale), l'association de signes myopathiques et systémiques (diabète, surdité), l'élévation des lactates dans le sang et dans le LCR, la détection de mutations de l'ADN mitochondrial réalisables à partir d'un échantillon sanguin. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est précieuse révélant des anomalies évocatrices : calcification des noyaux gris, hyperdensités étendues dans les régions pariéto-occipitales, non circonscrite à un territoire vasculaire (Fig. 1 L), lésions symétriques du tronc cérébral remontant aux noyaux gris, typique d'un syndrome de Leigh. Une présentation digestive avec troubles majeurs de la motricité intestinale responsable d'une grande dénutrition, d'épisodes occlusifs à répétition, qui peuvent conduire le patient en réanimation, est une des caractéristiques majeures du syndrome MNGIE (*Mitochondrial Neuro Gastrointestinal Encephalopathy*) (Fig. 1 H). Le diagnostic repose sur la constatation d'une ophtalmoplégie avec ptosis (photographie ancienne) d'une neuropathie démyélinisante à l'EMG et d'une leucopathie étendue symétrique à l'IRM. Il sera confirmé par le dosage de la thymidine phosphorylase. Les maladies mitochondriales se manifestant par une rhabdomyolyse sévère au premier plan sont rares. L'acidose lactique sans cause évidente peut être révélatrice d'une affection métabolique et en particulier d'un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale.

La prise en charge des affections mitochondriales est avant tout symptomatique. En cas de crise comitiale, le valproate est déconseillé car du fait de ses effets métaboliques, il peut aggraver l'encéphalopathie. En effet, son utilisation dans cette condition peut entraîner un état de mal épileptique. En cas de MELAS, un traitement par arginine orale

est susceptible de réduire la fréquence des épisodes encéphalopathiques [83]. Le recours à l'épuration extra-rénale a parfois été proposé en cas d'acidose lactique majeure. La carnitine et le coenzyme Q10 sont souvent prescrits [84] du fait de leurs propriétés thérapeutiques respectives, élimination de dérivés toxiques pour la cellule et le meilleur fonctionnement de la chaîne respiratoire, mais l'effet est décevant en particulier sur les symptômes neurologiques, autres que l'intolérance à l'effort. Il est à noter que certains médicaments sont capables d'induire des maladies mitochondriales [85-87]. Parmi ceux-ci, les plus fréquemment incriminés sont les antiviraux de type zidovudine (AZT) utilisés dans le traitement de l'infection VIH.

### **Laminopathies**

Les laminopathies, de transmission dominante, associent une cardiomyopathie dilatée à des signes plurisystémiques : diabète, hypertriglycéridémie et une lipoatrophie androïde (voir infra).

### **Myopathies avec atteinte cardiaque sévère, éventuellement prédominante**

#### ***Myopathie d'Emery-Dreifuss***

Au cours de la myopathie d'Emery-Dreifuss, le tableau musculaire associe une myopathie avec, au premier plan, des rétractions localisées au rachis et aux coudes, un déficit scapulo-péronier et une cardiopathie apparaissant à l'âge adulte avec une dysfonction ventriculaire sévère et des troubles du rythme et de conduction à l'origine de nombreux cas de mort subite. L'atteinte musculaire principalement rétractile peut manquer parfois. Un défibrillateur implantable doit le plus souvent être posé après une exploration du faisceau de His, en raison du fort risque de trouble du rythme ventriculaire à l'origine d'une mort subite.

Trois affections codées par des gènes différents s'expriment par ce phénotype [88]. La plus fréquente est la laminopathie, de transmission dominante, s'associant parfois à un syndrome de Dunnigan, témoignant du caractère plurisystémique de l'affection, et comprenant une lipoatrophie androïde, un diabète et une hypertriglycéridémie [88]. Deux autres affections de transmission liée à l'X et sans atteinte plurisystémique ont été décrites : l'émerinopathie, plus rare, est de transmission liée à l'X, sans atteinte plurisystémique, et la myopathie liée au gène FHL1 (*four and half LIM-1 protein*) [89], plus rare encore. Alors que cette dernière forme est responsable d'une cardiomyopathie hypertrophique, les laminopathies [90] et les émerinopathies [91] sont associées à une cardiomyopathie dilatée. Le diagnostic repose sur la recherche de mutations. Le déficit protéique

n'est trouvé que dans les émérinopathies (peau, leucocytes et muscle).

### ***Desminopathies***

Cette affection de transmission autosomique dominante se caractérise par une myopathie sévère, évolutive touchant les muscles proximaux et distaux, bulbaires et respiratoires. La cardiomyopathie est constante [92]. Il s'y associe des troubles du rythme et de la conduction. La biopsie est caractéristique avec combinaison d'une profonde désorganisation de structure et une accumulation de protéines filamenteuses (desmine, myotiline...) [11].

### ***Autres dystrophies musculaires avec atteinte cardiaque prédominante***

Une cardiomyopathie dilatée peut être au premier plan, voire isolée chez des patients présentant une mutation du gène de la dystrophine. C'est le cas chez l'homme dans certains cas de myopathie de Becker ou chez la femme hétérozygote pour la mutation Duchenne. Deux revues récentes font le point des atteintes cardiaques dans les dystrophies musculaires [93,94].

### **Myopathies avec atteinte respiratoire au premier plan**

#### ***Maladie de Pompe***

La maladie de Pompe, ou déficit en maltase acide, est une myopathie métabolique, une glycogénose lysosomiale, de transmission autosomique récessive, en rapport avec un déficit en alpha-glucosidase lysosomale [95] (pour revue, voir [96]). Elle peut s'exprimer à l'âge adulte par un déficit des ceintures et une atteinte diaphragmatique qui peut être au premier plan [97]. Le diagnostic repose sur la mesure de l'activité enzymatique sur leucocytes ou fibroblastes. Différents essais d'administration de l'enzyme recombinante semblent prometteurs [95].

#### ***Myopathie à corps cytoplasmique***

La myopathie à corps cytoplasmique se caractérise par une atteinte diaphragmatique très marquée qui est classiquement le symptôme révélateur de la maladie. Les autres muscles sont longtemps épargnés. Le diagnostic est posé sur l'accumulation d'inclusions particulières, très rouges et denses, les corps cytoplasmiques à la biopsie musculaire. La transmission est autosomique dominante ou récessive et les mutations affectent le gène de la titine.

Pour ces deux myopathies, l'indication d'une VNI d'abord nasale intermittente est impérative tôt dans la maladie.

De rares cas de trichinoses sévères ou de myopathie médicamenteuse à la colchicine peuvent se présenter avec une atteinte diaphragmatique au premier plan [14] (Tableau 4).

### **Myopathies iatrogènes et toxiques**

Une myolyse aiguë a été décrite après ingestion d'amphotéricine B, de barbituriques, de diurétiques, de laxatifs pourvoyeurs d'hypokaliémie et de nombreux autres toxiques (Tableau 4). Souvent d'autres facteurs jouent un rôle aggravant : alcool, stupéfiants (héroïne), crises comitiales ou écrasement musculaire.

Une myopathie aiguë ou subaiguë, douloureuse et déficitaire est rapportée avec plusieurs médicaments : vincristine, acide caproïque, émétine, cimétidine, lithium et danazole [1,98]. Les statines et à un moindre degré, les fibrates, sont à l'origine de myalgies, plus rarement de déficit et exceptionnellement de rhabdomyolyses. Les cas les plus graves surviennent dans des circonstances particulières : associations contre-indiquées (statines + fibrates, cyclosporine, macrolides, antifongiques), terrain vulnérable (myopathie préexistante, insuffisance rénale chronique, hypothyroïdie).

### **Conclusions**

Les affections musculaires et de la JNM, bien que rares, peuvent être rencontrées en réanimation. Elles posent des problèmes diagnostiques et de prise en charge dans trois conditions : (1) la prise en charge spécifique d'une maladie musculaire connue en décompensation ou dans les suites d'une complication ; (2) la suspicion d'une maladie musculaire d'apparition récente ou méconnue devant l'existence d'un déficit moteur majeur d'aggravation rapide et/ou associé à des troubles sévères de déglutition, d'une rhabdomyolyse massive, d'une insuffisance respiratoire aiguë ou d'une atteinte cardiaque (défaillance cardiaque et/ou troubles conductifs ou du rythme) ; (3) l'apparition d'une maladie musculaire absente à l'entrée et acquise au décours de la réanimation initiale pouvant être responsable d'une augmentation de la durée de ventilation mécanique. À partir des antécédents personnels et familiaux, de l'histoire de la maladie, de l'examen clinique et par la réalisation de quelques examens complémentaires simples, il sera possible d'évoquer les différentes entités en fonction de leur présentation clinique. Ceci permettra de contacter une équipe spécialisée en pathologie musculaire et de réaliser les examens de confirmation.

Récemment, différentes avancées dans le traitement préventif et même curatif ont pu montrer leur efficacité pour diminuer la mortalité.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Mastaglia FL (2010) Iatrogenic myopathies. *Curr Opin Neurol* 23:445–9
- Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D (2001) Myasthenia gravis. *Lancet* 2357:2122–8
- Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, McConville J (2003) Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurol* 2:99–106.
- Meriggioli MN, Sanders DB (2009) Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 8:475–90
- Emery AE (2002) The muscular dystrophies. *Lancet* 359:687–95
- Muntoni F, Torelli S, Ferlini A (2003) Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol* 2:731–40
- Nigro V, Aurino S, Piluso G (2011) Limb girdle muscular dystrophies: update on genetic diagnosis and therapeutic approaches. *Curr Opin Neurol* 24:429–36
- Eymard B, Lévy N (2012) Diagnostic strategy for limb-girdle muscular dystrophies. *Rev Neurol (Paris)* 2012 [Epub ahead of print]
- Raja Rayan DL, Hanna MG (2010) Skeletal muscle channelopathies: nondystrophic myotonias and periodic paralysis. *Curr Opin Neurol* 23:466–76
- Saperstein DS (2008) Muscle channelopathies. *Semin Neurol* 28:260–9
- Olivé M, Odgerel Z, Martínez A, et al (2011) Clinical and myopathological evaluation of early- and late-onset subtypes of myofibrillar myopathy. *Neuromuscul Disord* 21:533–42
- Eymard B (2008) [Diagnosis of a myopathic disease in adult]. *Rev Prat* 58:2229–43
- Yuki N, Hartung HP (2012) Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 366:2294–304
- Hutchinson D, Whyte K (2008) Neuromuscular disease and respiratory failure. *Pract Neurol* 8:229–37
- Lerolle N, Diehl JL (2011) Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic function. *Crit Care Med* 39:2760–1
- Briñas L, Richard P, Quijano-Roy S, et al (2010) Early onset collagen VI myopathies: Genetic and clinical correlations. *Ann Neurol* 68:511–20
- Wahbi K, Meune C, Porcher R, et al (2012) Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA* 307:1292–301
- Wahbi K, Meune C, Bécane HM, et al (2009) Left ventricular dysfunction and cardiac arrhythmias are frequent in type 2 myotonic dystrophy: a case control study. *Neuromuscul Disord* 19:468–72
- Wahbi K, Meune C, Hamouda EH, et al Cardiac assessment of limb-girdle muscular dystrophy 2I patients: an echography, Holter ECG and magnetic resonance imaging study. *Neuromuscul Disord* 18:650–5
- Leonard JV, Schapira AH (2000) Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects. *Lancet* 355:299–304
- Leonard JV, Schapira AH (2000) Mitochondrial respiratory chain disorders II: neurodegenerative disorders and nuclear gene defects. *Lancet* 355:389–94
- Schapira AH (2006) Mitochondrial disease. *Lancet* 368:70–82
- Auré K, Lombès A (2007) [Diagnostic investigations of mitochondrial diseases with neurological symptoms]. *Rev Neurol (Paris)* 163:254–63
- Amato AA, Barohn RJ (2009) Inclusion body myositis: old and new concepts. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 80:1186–93
- Amato AA, Barohn RJ (2009) Evaluation and treatment of inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 80:1060–8
- Dalakas MC, Hohlfeld R (2003) Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 362:971–82
- Dimitri D (2009) [Inflammatory myopathies: diagnosis and classifications]. *Presse Med* 38:1141–63
- Bosch X, Poch E, Grau JM (2009) Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 361:62–72
- Lofaso F, Prigent H, Orlikowski D, et al (2005) [Neuromuscular diseases in adults: which respiratory muscle explorations for what type of management?]. *Rev Mal Respir* 22(1 Pt 2):S78–85
- Hantaï D, Richard P, Koenig J, Eymard B (2004) Congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Neurol* 17:539–51
- Huzé C, Bauché S, Richard P, et al (2009) Identification of an agrin mutation that causes congenital myasthenia and affects synapse function. *Am J Hum Genet* 85:155–67
- Engel AG (2012) Current status of the congenital myasthenic syndromes. *Neuromuscul Disord* 22:99–111
- Eymard B, Hantaï D (2009) Syndromes myasthéniques congénitaux : phénotype et physiopathologie. *Les Cahiers de Myologie* 1:26–37
- Howard RS, Tan SV, Z'Graggen WJ (2008) Weakness on the intensive care unit. *Pract Neurol* 8:280–95
- Arzel-Hézode M, Sternberg D, Tabti N, et al (2010) Homozygosity for dominant mutations increases severity of muscle channelopathies. *Muscle Nerve* 41:470–7
- Fournier E, Arzel M, Sternberg D, et al (2004) Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Ann Neurol* 56:650–61
- Fournier E, Viala K, Gervais H, et al (2006) Cold extends electromyography distinction between ion channel mutations causing myotonia. *Ann Neurol* 60:356–65
- Arzel-Hézode M, McGoey S, Sternberg D, et al (2009) Glucocorticoids may trigger attacks in several types of periodic paralysis. *Neuromuscul Disord* 19:217–9
- Latronico N, Bolton CF (2011) Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 10:931–41
- Zink W, Kollmar R, Schwab S (2009) Critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit. *Nat Rev Neurol* 5:372–9
- De Jonghe B, Cook D, Sharshar T, et al (1998) Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients: a systematic review. *Groupe de Réflexion et d'Étude sur les Neuromyopathies en Réanimation. Intensive Care Med* 24:1242–50
- Latronico N, Guarneri B (2008) Critical illness myopathy and neuropathy. *Minerva Anestesiol* 74:319–23
- de Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H (2009) Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. *Crit Care Med* 37(10 Suppl):S309–315
- De Jonghe B, Lacherade JC, Durand MC, Sharshar T (2008) Critical illness neuromuscular syndromes. *Neurol Clin* 26:507–520
- Hermans G, Agten A, Testelmans D, et al (2010) Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: a prospective observational study. *Crit Care* 14:R127
- Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M (2006) Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 67:1421–5

47. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al (2002) Paresis acquired in the intensive
48. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD, et al (2009) Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. *Crit Care Med* 37:3047–53
49. Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, et al (2008) Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 178:261–8
50. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, et al (2007) Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med* 35:2007–15
51. Latronico N, Shehu I, Seghelin E (2005) Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 11:381–90
52. Melchior J (1998). From malnutrition to refeeding during anorexia nervosa. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1:481–5
53. Nadaj-Pakleza AA, Vincitorio CM, Laforêt P, et al (2009) Permanent muscle weakness in McArdle disease. *Muscle Nerve* 40:350–7
54. Ollivier K, Hogrel JY, Gomez-Merino D, et al (2005) Exercise tolerance and daily life in McArdle's disease. *Muscle Nerve* 31:637–41
55. Di Mauro S, Hartwig G, Hays A, et al (1979) Debrancher deficiency: neuromuscular disorder in 5 adults. *Ann Neurol* 5:422–36
56. Gillman PK (2010) Neuroleptic malignant syndrome: mechanisms, interactions, and causality. *Mov Disord* 25:1780–90
57. McAllen KJ, Schwartz DR (2010) Adverse drug reactions resulting in hyperthermia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 38 (6 Suppl):S244–252
58. Bouchama A, Knochel JP (2002) Heat stroke. *N Engl J Med* 346:1978–88
59. Hopkins PM (2011) Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. *Br J Anaesth* 107:48–56
60. Kim TW, Nemergut ME (2011) Preparation of modern anesthesia workstations for malignant hyperthermia-susceptible patients: a review of past and present practice. *Anesthesiology* 114:205–12
61. Duarte ST, Oliveira J, Santos R, Pereira P, et al (2011) Dominant and recessive RYR1 mutations in adults with core lesions and mild muscle symptoms. *Muscle Nerve* 44:102–8
62. McCarthy TV, Quane KA, Lynch PJ (2000) Ryanodine receptor mutations in malignant hyperthermia and central core disease. *Hum Mutat* 15:410–7
63. Benca J, Hogan K (2009) Malignant hyperthermia, coexisting disorders, and enzymopathies: risks and management options. *Anesth Analg* 109:1049–53
64. Dalakas MC (1991) Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 325:1487–98
65. Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, et al (2011) Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain* 134(Pt 11):3176–84
66. Benveniste O, Drouot L, Jouen F, et al (2011) Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 63:1961–71
67. Maeda MH, Tsuji S, Shimizu J (2012) Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies. *Brain* 135(Pt 6):1767–77
68. Chahin N, Selcen D, Engel AG (2005) Sporadic late onset nemaline myopathy. *Neurology* 65:1158–64
69. Romero NB, Braun S, Benveniste O, et al (2004) Phase I study of dystrophin plasmid-based gene therapy in Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Hum Gene Ther* 15:1065–76
70. Kapsa R, Kornberg AJ, Byrne E (2003) Novel therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Lancet Neurol* 2:299–310
71. Partridge TA (2011) Impending therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol* 24:415–22
72. Duboc D, Meune C, Pierre B, et al (2007) Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J* 154:596–602
73. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al (2010) Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 9:77–93
74. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al (2010) Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 9:177–89
75. Annane D, Orlikowski D, Chevret S, et al (2007) Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD001941
76. Orlikowski D, Prigent H, Gonzalez J, et al (2005) [Long term domiciliary mechanical ventilation in patients with neuromuscular disease (indications, establishment and follow up)]. *Rev Mal Respir* 22(6 Pt 1):1021–30
77. Eymard B (2011) Myopathies et syndromes myasthéniques d'origine génétique. In: Léger JM, Mas JL (ed) *Neurogénétique*. Doin, Paris, pp 265-302
78. Nance JR, Dowling JJ, Gibbs EM, Bönnemann CG (2012) Congenital myopathies: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 12:165–174
79. Ptacek LJ, Johnson KJ, Griggs RC (1993) Genetics and physiology of the myotonic muscle disorders. *N Engl J Med* 328:482–9
80. Harper P, Engelen B van, Eymard B, Wilcox D (2004) Myotonic Dystrophy: Present management, future therapy. OUP Oxford
81. Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al (2008) Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 358:2688–97
82. Koopman WJ, Willems PH, Smeitink JA (2012) Monogenic mitochondrial disorders. *N Engl J Med* 366:1132–41
83. Lekoubou A, Kouamé-Assouan AE, et al (2011) Effect of long-term oral treatment with L-arginine and idebenone on the prevention of stroke-like episodes in an adult MELAS patient. *Rev Neurol (Paris)* 167:852–5
84. Sacconi S, Trevisson E, Salviati L, et al (2010) Coenzyme Q10 is frequently reduced in muscle of patients with mitochondrial myopathy. *Neuromuscul Disord* 20:44–8
85. Finsterer J, Segall L (2010) Drugs interfering with mitochondrial disorders. *Drug Chem Toxicol* 33:138–51
86. Scruggs ER, Dirks Naylor AJ (2008) Mechanisms of zidovudine-induced mitochondrial toxicity and myopathy. *Pharmacology* 82:83–8
87. Walker UA (2003) Update on mitochondrial toxicity: where are we now? *J HIV Ther* 8:32–5
88. Worman HJ, Bonne G (2007) "Laminopathies": a wide spectrum of human diseases. *Exp Cell Res* 313:2121–33
89. Gueneau L, Bertrand AT, Jais JP, et al (2009) Mutations of the FHL1 gene cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 85:338–53
90. Carboni N, Marrosu G, Porcu M, et al (2011) Dilated cardiomyopathy with conduction defects in a patient with partial merosin deficiency due to mutations in the laminin- $\alpha$ 2-chain gene: a chance association or a novel phenotype? *Muscle Nerve* 44:826–8
91. Funakoshi M, Tsuchiya Y, Arahata K (1999) Emerin and cardiomyopathy in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 9:108–14
92. Dalakas MC, Park KY, Semino-Mora C, et al (2000) Desmin myopathy, a skeletal myopathy with cardiomyopathy caused by mutations in the desmin gene. *N Engl J Med* 342:770–80
93. Yilmaz A, Sechtem U (2012) Cardiac involvement in muscular dystrophy: advances in diagnosis and therapy. *Heart* 98:420–9

94. Hermans MC, Pinto YM, Merkies IS, et al (2010) Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord* 20:479–92
95. Orlikowski D, Pellegrini N, Prigent H, et al (2011) Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 21:477–82
96. van der Ploeg AT, Reuser AJ (2008) Pompe's disease. *Lancet* 372:1342–53
97. Laforêt P, Doppler V, Caillaud C, et al (2010) Rigid spine syndrome revealing late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 20:128–30
98. Owczarek J, Jasińska M, Orszulak-Michalak D (2005) Drug-induced myopathies. An overview of the possible mechanisms. *Pharmacol Rep* 57:23–34



springer.com

## Sign up for SpringerAlerts

**The best way to keep you up-to-date with new developments in your field!**

You can customize your SpringerAlerts to deliver exactly the information you need!

We offer

- ▶ Table of Contents Alerts for Journals
- ▶ Table of Contents Alerts for Book Series
- ▶ New Book Alert

As an alerts subscriber, you will receive

- ▶ Reliable news about journals and upcoming books
- ▶ Special offers – be the first to know about free online access to journals and discounts on books

**[springer.com/alerts](http://springer.com/alerts) – fast, free and flexible**

