Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de la Glycogénose de Type V, Maladie de McArdle

Texte du PNDS

Filières de Santé Maladies Rares FILNEMUS et G2M





Mai 2019

Sommaire

Liste des abréviations	
Synthèse à destination du médecin traitant	4
1. Introduction	7
1.1. Objectifs	8
1.2. Méthodes	8
1.3. Liens d'intérêt	8
2. La maladie de McArdle	8
3. Diagnostic et évaluation initiale	10
3.1. Objectifs	10
3.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
3.3. Circonstances de découverte et suspicion du diagnostic	10
3.4. Tableau clinique	11
3.5. Bilan diagnostic et examens paracliniques	12
3.6. Evaluation de la sévérité/extension de la maladie, recherche de comorbidités et évaluation pronostic	
3.7. Annonce du diagnostic	18
4. Prise en charge thérapeutique	18
4.1. Objectifs	18
4.2. Professionnels impliqués	19
4.3. Prise en charge thérapeutique	19
4.4. Recours aux associations de patients	24
4.5. Registres	25
5. Suivi	25
5.1. Objectifs	25
5.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	26
5.3. Rythme et contenu des consultations	26
Références bibliographiques	27
Annexe 1. Liste des participants	32
Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patient	s 34
Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique	36
Annexe 4. Planche illustrative d'une biopsie musculaire	37
Annexe 5. Liste des médicaments déconseillés	38
Annexe 6. Adresses et sites web utiles	39
Annexe 7. Liste des laboratoires spécialisés	41

Liste des abréviations

AFG: Association Francophone des Glycogénoses

AFM: Association Française contre les Myopathies

ALD : Affection de Longue Durée

AML: Alliance Maladies Rares

APA: Activité Physique Adaptée

CK: Créatine kinase

CPK: Créatine Phosphokinase

FC: Fréquence Cardiaque

GSD : Glycogen Storage Disease (soit « Glycogénose » en français)

MDPH: Maison Départementale des Personnes Handicapées

PNDS: Protocole National de Diagnostic et de Soin

SDH: Succinate dehydrogenase

Synthèse à destination du médecin traitant

La maladie de McArdle (ou glycogénose de type V) est une myopathie métabolique caractérisée par une intolérance à l'effort qui se manifeste par une fatigue rapide, des myalgies et des crampes musculaires exacerbées par l'effort. Fréquemment, une dyspnée complète le tableau clinique. Les symptômes sont plus volontiers déclenchés par un exercice isométrique intense ou un exercice aérobie soutenu. La plupart des individus améliorent leur tolérance à l'effort en exploitant le phénomène du "second souffle" qui se traduit par un soulagement de la myalgie et de la fatigue après quelques minutes de repos. Cette maladie apparait souvent dans la première décennie de la vie mais cela peut varier. La faiblesse musculaire qui survient chez environ 25% des individus atteints est plus susceptible d'impliquer les muscles proximaux et est plus fréquente chez les individus d'âge avancé. Environ 50% des personnes atteintes ont des épisodes récurrents de myoglobinurie, éventuellement susceptibles d'entraîner une insuffisance rénale aiguë, bien que les cas signalés soient rares.

La prévalence de la maladie de McArdle a été estimée en 2015 à 1 cas sur 100 000 aux États-Unis, au moins 1 cas sur 170 000 en Espagne, et 1 sur 350 000 aux Pays-Bas. Cependant, étant donné que la prévalence de cette maladie augmente de façon exponentielle au fil des années et que les délais avant le diagnostic génétique sont souvent longs, il est très probable que de nombreux patients ne soient pas diagnostiqués.

La maladie de McArdle est diagnostiquée sur la base de constatations cliniques et de paramètres biologiques perturbés : augmentation de l'activité de la créatine kinase (CK) au repos et absence d'augmentation de la concentration plasmatique de lactate, associée à une hyperammoniémie lors d'un test d'effort (effort non ischémique de l'avant-bras ou exercice plus global sur bicyclette ergométrique). Réalisés dans un centre référent, ces tests d'orientation diagnostique sont considérés particulièrement spécifiques et sensibles pour la maladie de McArdle (test simple, spécifique, sensible). Le diagnostic est ensuite confirmé par une étude du gène *PYGM* (codant la myophosphorylase, isoforme musculaire de la glycogène phosphorylase), seul gène connu pour être impliqué dans cette maladie. Les variants pathogènes les plus courants sont la mutation non-sens p.Arg50* et la mutation faux-sens p.Gly205Ser dans la population française. En présence d'antécédent familial, l'étude génétique peut être directement envisagée. En revanche, si le diagnostic génétique n'est pas clair, la mesure de l'activité enzymatique de la myophosphorylase dans une biopsie de muscle peut être nécessaire pour établir le diagnostic ou éventuellement pour le confirmer.

Aucun traitement n'est à ce jour disponible pour la glycogénose de type V. Les individus affectés bénéficient d'un examen physique annuel de routine, d'une révision de leur alimentation et d'un entraînement aérobie d'intensité modérée (par exemple marche, marche rapide ou vélo) pour augmenter la capacité cardiorespiratoire et la capacité d'oxydation musculaire. L'ingestion préalable de boissons pour sportifs contenant des glucides simples améliore la tolérance à l'effort et peut empêcher la rhabdomyolyse induite par l'exercice. En outre, pour prévenir l'apparition de crampes et de myoglobinurie, les exercices inhabituels, isométriques intenses et les exercices aérobies maximaux sont à éviter. Pour prévenir des complications secondaires, le recours à une anesthésie générale doit être discuté et le rapport bénéfice/risque mesuré, car elle peut provoquer des lésions musculaires aiguës.

La glycogénose de type V est une maladie autosomique récessive et les hétérozygotes sont asymptomatiques. Lorsque les variants pathogènes familiaux sont connus, la détection précoce de la maladie de McArdle chez les individus à risque (fratrie en particulier) permet d'assurer une prise en charge adéquate afin de prévenir les lésions musculaires conduisant à la rhabdomyolyse et d'améliorer les résultats à long terme, en particulier par l'adoption d'un mode de vie sain (c'est-à-dire une pratique régulière d'exercices modérés tels que la marche rapide) dès l'enfance.

Pour chaque grossesse, si les deux parents sont porteurs, le risque pour l'enfant d'être atteint est de 25%,

d'être porteur d'un des deux variants pathogènes (transmetteur non malade) de 50% et de n'avoir aucun des deux variants pathogènes de 25%. Un diagnostic prénatal n'est pas proposé aux couples à risque car la maladie de McArdle n'entre pas dans le cadre des pathologies éligibles à une interruption médicale de grossesse.

La maladie de McArdle fait partie des maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé de la liste des Affections de Longue Durée (ALD) définies par l'article L 324 du Code de la Sécurité Sociale.

Le ticket modérateur est supprimé pour les patients atteints de la maladie de McArdle. Le médecin traitant établit une demande de prise en charge à 100 % concernant les soins et les traitements liés à l'ALD, le protocole de soins. Avant et après la publication d'un décret dans le journal officiel (JO) du 5 avril 2017, l'exonération initiale est accordée pour une durée de 5 ans renouvelable.

Contacts et sites utiles :

Associations de patients :

Association Francophone des Glycogénoses (AFG):

Secrétariat :

21 rue de la Mare de Troux 78280 Guyancourt 06 09 76 53 44 secretariat@glycogenoses.org

Référent McArdle e-mail : richard.beugne@gmail.com

Site web: http://www.glycogenoses.org

Association Française contre les Myopathies :

AFM-Téléthon 1 rue de l'Internationale BP 59 91002 Evry cedex

Tél: +33 (0)1 69 47 28 28

Site web: http://www.afm-telethon.fr

Alliance Maladies Rares :

96 rue Didot 75014 Paris

Tél: +33 (0)1 56 53 53 40

Site web: https://www.alliance-maladies-rares.org/

Maladies Rares Info service – Plateforme d'appel et d'informations des maladies rares interfilières

Source Internet : http://www.maladiesraresinfo.org/

Informations générales

- Orphanet, portail des maladies rares et des médicaments orphelins : http://www.orphanet.net/ (Rubrique : maladie de McArdle)
- Filnemus, filière de santé maladies rares :

http://www.filnemus.fr/

 Maladies Rares Info service, plateforme d'appel et d'informations des maladies rares interfilières : https://www.maladiesraresinfo.org/

Annexe à l'article D160-4 (ALD30) :

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=05B8VOIRB4846B2B617F97F8A1B243D1B9.tpdila10v2?idArticle=LEGIARTI000034369178&cidTexte=LEGITEXT000006073189&categorieLien=id&dateTexte=

Liens utiles

Grip-test: PowerPoint video sur https://slideplayer.fr/slide/5050356/

EUROMAC : http://www.euromacregistry.eu/

1. Introduction

Les glycogénoses sont des maladies héréditaires rares dues à une anomalie du métabolisme du glycogène, affectant sa synthèse, sa dégradation, son utilisation dans la glycolyse, ou bien son métabolisme lysosomal. Le déficit en phosphorylase musculaire (ou myophosphorylase) (aussi appelé maladie de McArdle, ou glycogen storage disease (GSD) par déficit en glycogène phosphorylase musculaire, ou glycogénose de type V, ou GSD type 5 ou GSD type V) est une forme sévère de maladie du stockage de glycogène caractérisée par une intolérance à l'effort.

Le déficit en phosphorylase musculaire ou myophosphorylase se traduit par un défaut de dégradation du glycogène en glucose-1-phosphate dans les cellules musculaires. Il n'y a pas d'atteinte du métabolisme du glycogène dans le foie.

Le glycogène est constitué d'un enchainement d'unités de glucoses comportant des ramifications amenant à une structure en étoile. Lors de la dégradation du glycogène pour la production d'unités glucose-1P, deux enzymes interviennent : l'enzyme débranchante qui va permettre la dégradation des ramifications et la phosphorylase qui va permettre le décrochement des unités glucose-1P des chaines. La phosphorylase musculaire existe sous deux formes : une forme déphosphorylée inactive et une forme phosphorylée active. Le passage d'une forme à l'autre est sous le contrôle enzymatique de la phosphorylase kinase. Lorsque la phosphorylase est déficitaire, le glycogène ne peut plus être dégradé correctement et s'accumule dans les cellules. Les cellules carencées en glucose ne peuvent pas produire de lactates (pas d'augmentation des lactates). L'augmentation de la production d'ammonium résulte d'une augmentation de la désamination de l'AMP (hyperammoniémie).

La carence énergétique est à l'origine de l'intolérance à l'effort et de la fatigabilité d'apparition rapide par épuisement du stock d'ATP et blocage de la voie rapide de production d'ATP à partir du glucose. Dans ces situations, la poursuite de la stimulation nerveuse des fibres musculaires peut être à l'origine de douleurs et de lésions des cellules musculaires. La poursuite de l'effort musculaire entraine une dégradation paradoxale des protéines structurelles du muscle (rhabdomyolyse) pour trouver une autre source d'énergie (recours au cycle de l'urée) comme en témoigne l'apparition d'une hyperammoniémie. En revanche, si l'effort et la sollicitation musculaire sont interrompus, le métabolisme cellulaire peut se satisfaire de la voie de la phosphorylation oxydative et ainsi permettre la reprise de l'activité musculaire (phénomène de second souffle).

Les premières manifestations cliniques de cette myopathie métabolique apparaissent fréquemment au cours de la première décennie. Il existe une importante hétérogénéité clinique: certaines personnes présentent des symptômes légers ne se manifestant que par une rapide fatigabilité ou une faible endurance sans crampes, tandis que les formes les plus sévère sont compliquées par des épisodes de rhabdomyolyse aiguë à l'effort avec des valeurs de concentration plasmatique de créatine phosphokinase musculaire (CPK MM) très élevées. Leur mauvaise prise en charge peut alors conduire à une insuffisance rénale aigüe. Généralement, les patients ne présentent pas de faiblesse musculaire permanente ou d'amyotrophie. Toutefois, chez environ 25% des patients, une faiblesse musculaire peut s'installer progressivement, touchant de manière prédominante les muscles de la ceinture scapulaire de façon symétrique. Cette faiblesse est plus fréquente au-delà de 40 ans et peut apparaitre plus tardivement dans la sixième ou la septième décennie de vie [Wolfe et al 2000]. La plupart des patients atteints de maladie de McArdle connaissent leurs limites et apprennent à adapter leurs activités de vie quotidienne pour ne pas déclencher d'épisode de rhabdomyolyse et conservent une vie relativement normale.

La maladie de McArdle est une maladie autosomique récessive rare. Sa prévalence reste floue. Des études de 2015 estiment qu'il existe 1 cas sur 100 000 aux États-Unis [Haller et al 2000], au moins 1 cas sur 170 000 en Espagne [Lucia et al 2012], et 1 sur 350 000 aux Pays-Bas [van Alfen et al 2002]. Cependant, la prévalence augmente de façon exponentielle malgré un long délai jusqu'au diagnostic génétique, ce qui

suggère que de nombreux patients demeurent encore non diagnostiqués.

1.1. Objectifs

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de la maladie de McArdle. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser le parcours diagnostique et le parcours de prise en charge, ainsi que de réduire le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic. Il s'agit d'un outil pratique, auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de cette maladie, notamment au moment d'établir le parcours de soins avec le patient, ses aidants et le personnel soignant.

Ce protocole a pour but :

- de donner les informations permettant d'évoquer et de confirmer le diagnostic de la maladie de McArdle,
- de définir les recommandations afin de prévenir les phases d'aggravation et l'évolution de la maladie.
- de définir les modalités et l'organisation du suivi.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques et tous les protocoles de soins hospitaliers ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de la maladie de McArdle. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

1.2. Méthodes

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : http://www.has-sante.fr/. Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale. La bibliographie est présentée sous forme thématique.

Le contenu du PNDS a été rédigé et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire et les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture (Annexe 1 : Liste des participants). Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire lors de 6 conférences téléphoniques.

1.3. Liens d'intérêt

Tous les participants à la rédaction de ce PNDS ont rempli une déclaration publique d'intérêt.

Le projet reste indépendant puisqu'il n'y a pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction ni à la relecture. Le document n'a pas été communiqué à une personne non membre du groupe de travail et a été validé par la relecture de personnes distinctes des rédacteurs.

2. La maladie de McArdle

Le principal signe clinique de la maladie de McArdle est l'intolérance à l'effort, notamment la raideur ou la faiblesse des muscles utilisés, des myalgies et une fatigue s'installant dans les premières minutes de l'exercice. Généralement, un essoufflement complète ce tableau clinique. Ces symptômes sont habituellement provoqués par un exercice inhabituel, isométrique intense (par exemple, transporter des poids) ou un exercice aérobie vigoureux soutenu (par exemple monter des escaliers, faire du jogging), et sont typiquement soulagés par le repos. Tout muscle squelettique peut être affecté.

Bien que beaucoup de patients se souviennent de symptômes douloureux dès leur petite enfance, la

maladie n'est que rarement diagnostiquée avant l'âge adulte. Certaines personnes remarquent une aggravation de leurs symptômes vers 40 ans, possiblement accompagnée d'une atrophie musculaire. Une présentation avec dyspnée d'effort isolée a été décrite [Voduc et al 2004].

La plupart des individus apprennent à améliorer leur tolérance à l'effort en exploitant le phénomène du « second souffle », caractéristique unique de la glycogénose de type V, à savoir le soulagement rapide des myalgies et de la fatigue après quelques minutes de repos. Les conséquences métaboliques sous-jacentes au second souffle sont l'augmentation de l'apport de glucose et d'acides gras libres à mesure que l'exercice progresse, entraînant un changement des voies métaboliques de la glycolyse endogène vers la phosphorylation oxydative des acides gras transmis par le sang [Haller & Vissing 2002]. Cette capacité d'adaptation métabolique énergétique est grandement augmentée chez ceux qui entretiennent leur forme physique par des exercices aérobies, comme la marche ou le vélo sur terrain plat et à vitesse modérée. En revanche, un exercice soutenu ou intense, comme soulever des poids lourds ou sprinter, comporte un risque élevé de lésions musculaires (rhabdomyolyse). Qu'il soit trop intense et/ou trop prolongé, la poursuite de l'exercice en présence de myalgies sévères entraîne des lésions musculaires qui se traduisent par une hyperCKémie et une myoglobinurie, (urine « chocolat », parfois confondue avec une hématurie) et un risque important d'insuffisance rénale aiguë. Cependant, une myoglobinurie survient chez près de 50% des individus après un exercice intense, heureusement, très peu développent une insuffisance rénale aiguë. L'insuffisance rénale est presque toujours réversible, mais un traitement d'urgence est nécessaire [Lucia et al 2012].

Autres présentations de glycogénose de type V :

- Faiblesse paraspinale et faiblesse de la ceinture scapulaire [Witting et al 2014]
- Insuffisance rénale aiguë en l'absence d'effort [Walker et al 2003, Sidhu et Thompson 2005]
- HyperCKémie (élévations asymptomatiques de l'activité CK sérique) jusqu'à 17 000 UI / L dans la myopathie infantile [Ito et al 2003]. L'hyperCKémie a également été rapportée chez des adolescents [Gospe et al 1998, Bruno et al 2000]
- Maladresse, léthargie et mouvement lent; observé chez huit pré-adolescents [Roubertie et al 1998]

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1. Objectifs

L'établissement du diagnostic vise à :

- reconnaître une maladie myométabolique devant des symptômes d'intolérance à l'effort,
- reconnaître la maladie de McArdle parmi les autres glycogénoses,
- avoir la confirmation sur le plan génétique.

3.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge initiale du patient ayant une maladie de McArdle est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin (neurologue/myologue) hospitalier.

Elle est réalisée par :

- Les centres de référence ou de compétences de maladies neuromusculaires, ou de maladies métaboliques (voir Annexe 2).
- Les spécialistes les plus souvent impliqués sont : les neurologues spécialisés en pathologie neuromusculaire (myologues), les pédiatres, les cardiologues, les internistes, les kinésithérapeutes, les médecins de médecine physique et réadaptation, les généticiens, les physiologistes des services d'explorations fonctionnelles à l'exercice, les biochimistes, les anatomo-pathologistes, les psychologues et algologues.
- Le médecin traitant.
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire pour écarter les diagnostics différentiels : rhumatologue, interniste, radiologue, médecin du sport, psychiatre....

Quel que soit le praticien évoquant le diagnostic, sa confirmation et la décision thérapeutique doivent être réalisées dans un centre de référence ou de compétence labellisé. Ce point est fondamental afin de coordonner l'information et la prise en charge des patients atteints de la maladie de McArdle.

3.3. Circonstances de découverte et suspicion du diagnostic

La symptomatologie la plus classiquement rencontrée dans la maladie de McArdle étant l'intolérance à l'effort, une exploration fonctionnelle en situation d'exercice physique contrôlé est donc logiquement proposée aux patients. Il existe deux catégories de tests à l'effort. Le premier ne met en jeu qu'un groupe musculaire restreint lors d'un exercice modéré, le plus souvent de l'avant-bras, avec la pose d'un cathéter veineux permettant le recueil simultané à l'effort de métabolites témoins de la sollicitation des voies énergétiques musculaires. Ce type de test non ischémique dont l'innocuité est reconnue, est particulièrement discriminant pour l'exploration de la voie glycolytique anaérobie. L'autre approche repose sur la mise en situation d'un exercice plus global, le plus souvent sur bicyclette ergométrique. Cela suppose alors une infrastructure combinant celle des épreuves d'effort à visée cardiorespiratoire (ECG 12 dérivations et mesure des échanges gazeux) et le recueil d'échantillons sanguins afin d'établir les cinétiques de production puis d'élimination des métabolites énergétiques musculaires (lactacidémie ± pyruvatémie et ammoniémie) avant, pendant et à l'issue de l'effort. Ce type de test a pour avantage d'apprécier plus objectivement l'exhaustivité de l'effort, la capacité fonctionnelle du patient et possiblement son déficit à l'exercice et l'enrayement de production lactique, pathognomonique de la maladie de McArdle.

Depuis la description par McArdle (1951) d'un homme ne produisant pas d'acide lactique pendant un effort de préhension sous ischémie, le test dit "du garrot" (ou *ischemic forearm exercise test*) a souvent été utilisé pour la détection de patients suspectés de présenter un défaut de la glycolyse ou de la glycogénolyse

musculaire. Si le test de préhension avec garrot au bras est encore répandu, les protocoles d'effort restent très variés et encore non standardisés. De plus, ils comportent plusieurs inconvénients portant sur la durée du protocole, la quantification du travail musculaire et son contrôle, l'intervention des notions subjectives de fatigue et de douleur dans la réalisation de l'exercice, l'occurrence des prélèvements sanguins et les métabolites sanguins ou plasmatiques analysés. La pose d'un brassard peut causer des lésions musculaires sévères (rhabdomyolyse) et peut produire des résultats erronés dus à un exercice insuffisant arrêté par la douleur, comme le soulignait déjà McArdle (1951, 1956), générant aussi un nombre non négligeable de faux positifs. Pour ces raisons de douleur, Griggs et al (1995) soulignaient que le test de fatigue devait être effectué sans l'utilisation de garrot. C'est ce qui a été fait dans de nombreux centres. Un test non-ischémique standardisé permet ainsi d'atteindre une puissance diagnostique intéressante [Kazemi-Esfarjani et al 2002; Hogrel et al 2001].

Une étude rétrospective récente sur 1226 patients a permis de montrer que le test non-ischémique de l'avant-bras présente 100% de sensibilité et 99,7% de spécificité pour la détection de la maladie de McArdle [Hogrel et al 2015]. En outre, ce test est jugé sans danger car les CPK mesurées 24H après le test ne montrent pas d'élévation majeure. Le test non-ischémique de l'avant-bras est donc à privilégier en cas de suspicion de la maladie de McArdle. Il est simple à mettre en œuvre et dure moins de 30 minutes.

Dans une étude rétrospective sur 30 patients, il apparaît que les premiers symptômes sont ressentis dès l'enfance (7,8 ±7,8 ans). Mais la plupart des diagnostics sont posés dans la trentaine [Ollivier et al 2005]. Les symptômes initiaux sont très variables et sont souvent révélés par des douleurs lors de la marche ou de la montée d'escaliers. Les douleurs sont prédominantes dans le quadriceps et dans les mollets, puis dans les fléchisseurs du coude et les muscles du bas du dos. Des crampes y sont souvent co-localisées (sauf dans le dos). 40% des patients n'ont jamais connu de pigmentation des urines (myoglobinurie).

3.4. Tableau clinique

Symptômes

Le tableau typique consiste en une intolérance à l'effort bref, se manifestant habituellement par périodes.

Le symptôme le plus fréquent est celui de myalgies à l'effort affectant les muscles distaux et proximaux des 4 membres, paravertébraux, pectoraux et de la mâchoire, entraînant des crampes si l'exercice est prolongé. Ces troubles apparaissent pour un effort court et intense (course, port de charges lourdes) ou moins intense mais plus long (monter une côte, faire de la bicyclette) [Bartram et al 1995], obligeant le patient à l'arrêt.

Les patients rapportent fréquemment qu'ils peuvent reprendre l'effort avec une meilleure endurance s'ils se sont reposés brièvement après l'apparition des premières douleurs musculaires. Ceci est appelé phénomène de « second souffle » [Pearson et al 1961] traduisant le relais métabolique pris par le métabolisme oxydatif et la dégradation des lipides [Pernow et al 1967]. Ce phénomène a une importante valeur d'orientation diagnostique.

- Une myoglobinurie et un gonflement musculaire peuvent survenir, parfois compliqués d'une insuffisance rénale aiguë si l'effort est poursuivi malgré la douleur [Bank et al 1972; Grunfeld et al 1972]. La rhabdomyolyse et la myoglobinurie post exercice concernent environ 50% des patients, la moitié d'entre eux développant une insuffisance rénale aiguë [Di Donato et al 2004].
- Une fatigabilité musculaire excessive est souvent présente dès l'enfance et l'adolescence.
- Certains patients rapportent des troubles mnésiques, de la fatigue chronique et de l'anxiété.
- En revanche, d'autres patients sont pauci symptomatiques et leur diagnostic est porté lors d'une enquête familiale.

• Examen clinique

Chez la majorité des patients, notamment les plus jeunes, il n'est pas observé de faiblesse musculaire. L'examen clinique est le plus souvent normal au repos.

Cependant, un déficit proximal peut être observé chez un tiers des patients après plusieurs dizaines d'années d'évolution (Martin et al 2001; Di Donato et Taroni, 2004). Lorsque celle-ci est présente, elle affecte de manière prédominante et symétrique les muscles paravertébraux, scapulaires et proximaux des membres supérieurs. Ce déficit est principalement observé chez des patients après 40 ans.

Une hypertrophie musculaire touchant le deltoïde, le biceps brachial, les mollets et les cuisses est observée chez environ 1/5 des patients.

Il n'y a pas d'atteinte de la motricité faciale.

Il n'existe pas d'atteinte multi systémique connue à ce jour.

Le test du brassard est très connu et très évocateur de cette maladie. On gonfle un brassard à tension sur le bras du patient pour créer une ischémie et on lui demande d'effectuer des mouvements d'ouverture et de fermeture du poing. Typiquement, le patient ne peut pas poursuivre son effort au-delà d'une trentaine de secondes, en raison d'une contracture douloureuse à l'avant-bras à l'effort. Mais comme il comporte un risque important de rhabdomyolyse, la réalisation du test du brassard est controversée et d'autre tests d'effort lui sont désormais préférés (confer paragraphe 3.5.2).

• Biologie

La concentration sérique de la créatine phosphokinase (CK) est classiquement élevée de manière constante pendant et en dehors des épisodes de rhabdomyolyse.

3.5. Bilan diagnostic et examens paracliniques

3.5.1 Biologie non-spécifique

Des examens peuvent mettre en évidence des rhabdomyolyses, qui font partie du phénotype de la maladie de McArdle.

• Biologie et gazométrie :

- Dosage des enzymes musculaires : la concentration sérique des CPK est, dans la majorité des cas, supérieure à 5 fois les valeurs normales et peut être normale dans 20 % des cas (données issues du registre Français). Un dosage normal des CPK n'élimine donc pas le diagnostic. Le bilan hépatique peut révéler une augmentation des transaminases d'origine musculaire (sans autre perturbation du bilan hépatique), proportionnelle aux valeurs des CPK.
- Troubles de la fonction rénale: augmentation de la créatinine et de l'acide urique.
 L'insuffisance rénale est presque toujours réversible, mais un traitement d'urgence est nécessaire [Lucia et al 2012].

Urines : Myoglobinurie

3.5.2 Grip-test et épreuves d'effort sur cycloergomètre

Des explorations fonctionnelles, comme le grip-test ou test non-ischémique ou une épreuve d'effort métabolique sur ergocycle, associées à des mesures itératives de lactacidémie et de l'ammoniémie, sont pertinentes pour orienter rapidement le diagnostic.

Le test d'effort de l'avant-bras non ischémique présente une très haute sensibilité et spécificité dans la détection de la maladie de McArdle. Ce test est facile à mettre en place et à réaliser, il est non traumatique

et rentable.

L'épreuve d'effort métabolique sur bicyclette ergométrique suppose une infrastructure spécialisée combinant les moyens d'une épreuve d'effort à visée cardiorespiratoire (ECG 12 dérivations et mesure des échanges gazeux) et les recueils sanguins pour établir les cinétiques de production puis d'élimination des métabolites de la voie anaérobie musculaire (lactacidémie ± pyruvatémie et amoniémie) avant, pendant et à l'issue de l'effort. Néanmoins, ce type de test permet d'apprécier l'exhaustivité de l'effort réalisé par le patient, sa capacité fonctionnelle ou son déficit à l'exercice. Bien conduite, cette exploration métabolique montre immanquablement l'enrayement de production lactique, pathognomonique de la maladie de McArdle et fournit des critères objectifs pour proposer une prise en charge de thérapie par l'exercice (confer ci-après).

Ces explorations fonctionnelles permettent le plus souvent d'éviter une biopsie musculaire chez les patients McArdle. Cependant, certains patients atteints d'autres glycogénoses, notamment de type VII (Maladie de Tarui) peuvent montrer des résultats similaires aux patients McArdle [Hogrel et al 2015] et ainsi demeurer négatifs à l'analyse moléculaire du gène *PYGM*.

3.5.3 Diagnostic génétique

La confirmation biologique du diagnostic de la maladie de McArdle repose sur trois approches complémentaires pouvant être réalisées de manière séquentielle, concomitante ou dissociée.

L'une de ces approches est biochimique et/ou histochimique et repose sur la mesure de l'activité myophosphorylase sur biopsie musculaire (voir 3.5.4). La deuxième approche est l'immunohistochimie sur biopsie musculaire. La troisième approche est moléculaire et peut être réalisée d'emblée (suite aux explorations fonctionnelles ou en présence d'un antécédent familial) ou en confirmation d'un résultat biochimique anormal.

Le gène *PYGM* comporte 20 exons codants et est localisé au début du bras long du chromosome 11 en 11q13.3.

Le séquençage des 20 exons du gène *PYGM* confirme ou pose le diagnostic si deux anomalies de séquence délétères sont identifiées. Dans la population française, la mutation non-sens c.149C>T responsable de la modification de séquence peptidique p.Arg50* est la plus fréquemment retrouvée, représentant 68 à 72 % de l'ensemble des variations pathologiques retrouvées [Nogales-Gadea et al 2015]. Le diagnostic génétique est réalisé par séquençage Sanger du gène *PYGM* quand l'orientation clinico-biologique est forte ou par NGS lorsqu'il y a peu d'éléments d'orientation ou qu'ils manquent de spécificité. Le groupe de travail de la filière Filnemus a proposé l'établissement d'une liste de gènes sous forme de panels d'analyse pour les myopathies et a classé le gène *PYGM* dans la liste de gènes principaux à séquencer en cas de suspicion de myopathie métabolique [Krahn et al 2018]. Pour les variations de séquence touchant les régions introniques, le séquençage de l'ARNm extrait du tissu musculaire peut être réalisé pour confirmer la modification de l'épissage.

L'absence d'individus asymptomatiques homozygotes pour une mutation non-sens, une variation décalant le cadre de lecture ou une modification altérant l'épissage dans les bases de données des variants du génome humain suggère une pénétrance complète de la maladie. Cependant, il n'est pas possible d'établir de corrélations génotype/phénotype précises et seule la mesure de l'activité enzymatique résiduelle peut approcher la problématique de la progression de la maladie : en effet, 2 à 5 % d'activité résiduelle semblent être suffisants pour prévenir l'apparition de la maladie de McArdle [Vissing et al 2009]. Il existe de plus une grande variabilité phénotypique dans l'expression de la maladie, même au sein d'une famille dans laquelle les anomalies causales sont identiques entre les individus.

3.5.4 Biopsie musculaire

La biopsie musculaire est utile au diagnostic de myopathie de McArdle lorsque la symptomatologie clinique est atypique, notamment lorsque l'intolérance à l'effort n'est pas évidente ou sans phénomène de second souffle, lorsque l'exploration par l'exercice est difficile d'interprétation ou enfin lors de comorbidités associées. La biopsie musculaire peut aussi être réalisée en cas de résultat génétique d'interprétation difficile, notamment de variants non connus à pathogénicité incertaine. Ou encore lorsque le tableau clinique est évoqué plus tardivement avec une faiblesse musculaire et d'éventuelles comorbidités associées. Dans ce cas-là, la biopsie musculaire est utile pour approfondir la confrontation pluridisciplinaire anatomo-clinique et génétique de ce dossier.

La biopsie musculaire doit être réalisée dans un centre de référence ou de compétence en pathologie neuromusculaire, le plus souvent dans un CHU. En effet, l'analyse du tissu musculaire sera réalisée sur un muscle congelé dans l'isopentane refroidi dans l'azote, et des techniques histoenzymologiques et en colorations spéciales devront être effectuées.

La biopsie musculaire est réalisée, dans le cadre d'un syndrome d'intolérance à l'effort, le plus souvent dans les muscles deltoïde ou quadriceps. Si le tableau clinique comprend une faiblesse musculaire et/ou une amyotrophie - comme on peut observer chez les patients McArdle plus âgés - alors la présentation est atypique et la biopsie musculaire sert à établir le diagnostic différentiel.

L'aspect histopathologique caractéristique de cette myopathie est une surcharge en glycogène dans les fibres musculaires, sous la forme de vacuoles intra-sarcoplasmiques ou sous-sarcolemmiques de taille variable, uniques ou multiples (voir Annexe 4. Planche illustrative d'une biopsie musculaire). Ces vacuoles sont bien limitées, claires et finement granuleuses en coloration standard (HE: Hémalun Eosine ou HPS: Hémalun Phloxine Safran); avec la coloration spéciale par le PAS (Periodic-Acid-Schiff) elles sont positives (roses ou violacées) car contenant du glycogène, elles se négativent après digestion par la diastase ou l'amylase. L'activité de la phosphatase acide n'est pas rehaussée dans ces vacuoles.

Le diagnostic de probabilité repose sur l'activité de la myophosphorylase en technique histoenzymatique : elle est négative pour l'ensemble des fibres musculaires de morphologie normale ou non, avec ou sans surcharge en glycogène. Cette technique est simultanément réalisée avec un muscle contrôle dont l'activité est positive.

L'analyse ultrastructurale n'est pas systématique mais elle peut être réalisée à partir d'un fragment de muscle préalablement fixé dans le glutaraldéhyde. Dès les coupes semi-fines colorées par le bleu de toluidine, la surcharge en glycogène peut être observée sous la forme de petits dépôts granuleux dans les sarcoplasmes des fibres musculaires : les grains de glycogène sont libres, non entourés d'une membrane, il n'y a pas de vacuole autophagique dans ces zones de surcharge.

La biopsie musculaire peut ensuite être adressée en biochimie pour un dosage quantitatif complémentaire de l'activité enzymatique de la myophosphorylase.

3.5.5 Autres examens complémentaires

Plusieurs méthodes permettent de différencier la maladie de McArdle d'autres pathologies présentant des symptômes proches ou similaires (voir 3.5.6 Principaux diagnostics différentiels) :

- Frottis sanguin (diagnostic différentiel : maladie de Tarui ou glycogénose de type VII)
- Profil des acylcarnitines plasmatiques à jeûn (diagnostic différentiel : maladie de la betaoxydation des acides gras)
- IRM musculaire [de Kervilen et al 1991, de Kervilen et al 1996, Jehenson et al 1993]
- IRM cérébrale
- Bilan cardiaque

- Bilan respiratoire
- Bilan ophtalmologique

3.5.6 Principaux diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels de la maladie de McArdle sont les autres maladies musculaires se manifestant par une intolérance à l'effort et des accès de rhabdomyolyse : myopathies métaboliques et dystrophies musculaires.

En l'absence du diagnostic d'une de ces différentes étiologies, un syndrome fonctionnel de type « fatigue chronique » ou « fibromyalgie » est également souvent évoqué devant une présentation clinique d'intolérance à l'effort inexpliquée.

• Autres glycogénoses musculaires

Chez les adultes, les principaux diagnostics différentiels incluent les autres myopathies métaboliques intéressant le métabolisme du glycogène et se manifestant par une intolérance à l'effort et des épisodes de rhabdomyolyses :

- La glycogénose de type IXd liée au déficit en phosphorylase b kinase (PHKA1, OMIM#300559)

Beaucoup plus rare que la maladie de McArdle, cette maladie se traduit par des symptômes similaires à la maladie de McArdle, mais généralement moins sévères, et avec souvent persistance d'une production de lactate lors des tests d'effort. La biopsie musculaire montre inconstamment une surcharge en glycogène. Le diagnostic repose sur la recherche de mutation dans le gène *PHKA1*. Le déficit en sous unité Alpha de la phosphorylase kinase musculaire est une affection liée à l'X. A ce jour, aucune anomalie de séquence n'a été rapportée dans le gène *PHKG1* codant la sous-unité Gamma de cette enzyme.

- La glycogénose de type VII ou maladie de Tarui liée au déficit en phosphofructokinase (*PFKM*, OMIM#232800)

Le déficit en PFK, très rare, associe le plus souvent une anémie hémolytique à l'intolérance à l'effort, et les tests d'effort montrent une absence de production de lactate à l'effort. Contrairement à ce qui est observé dans la maladie de McArdle, l'ingestion de carbohydrates aggrave les symptômes des patients. Le diagnostic repose sur le dosage de l'activité PFK dans les érythrocytes, puis la recherche de mutation dans le gène *PFKM*.

- La glycogénose de type XIV liée à un déficit en phosphoglucomutase (PGM1, OMIM#612934)

Le déficit en phosphoglucomutase est susceptible d'associer d'autres symptômes en rapport avec un dysfonctionnement de la glycosylation des protéines : hépatopathie, hypoglycémie, cardiomyopathie, retard de croissance et luette bifide. Les épreuves d'effort montrent inconstamment une anomalie de production de lactate, mais l'isoélectrophorèse de la transferrine par spectrométrie de masse montre des anomalies de la glycosylation qui peuvent orienter le diagnostic moléculaire (recherche de mutation dans le gène *PGM1*).

- Autres anomalies très rares de la glycolyse

Font partie de ces anomalies :

la glycogénose par déficit en phosphoglycérate kinase 1 (PGK1, OMIM#300653)

la glycogénose de type X liée à un déficit en phosphoglycérate mutase musculaire (*PGAM2*, OMIM#261670)

la glycogénose par déficit en bêta-énolase musculaire (ENO3, OMIM#612932)

la glycogénose par déficit en aldolase musculaire (ALDOA, OMIM#611881)

la glycogénose par déficit en lactate déshydrogénase (LHDA, OMIM#612933 614128)

Toutefois les patients ne présentent pas de phénomène de second souffle dans ces autres glycogénoses.

Myopathies métaboliques en rapport avec des anomalies du métabolisme lipidique

Les anomalies de la beta-oxydation mitochondriale des graisses sont des maladies énergétiques qui se manifestent le plus souvent chez les adultes par des épisodes de rhabdomyolyse volontiers sévères. Ces épisodes de rhabdomyolyse sont déclenchés par les efforts prolongés, et les patients sont généralement peu limités pour les efforts courts contrairement à ce qui est observé dans la maladie de McArdle. D'autre part, les épisodes de rhabdomyolyse peuvent être également déclenchés par la fièvre dans des contextes infectieux, ou le jeûne, ce qui n'est jamais le cas dans la maladie de McArdle. La concentration sérique de CPK est le plus souvent normale au repos dans ces affections, au contraire de la maladie de McArdle où elle est toujours augmentée.

Le diagnostic de ces maladies métaboliques rares repose sur l'étude du profil des acylcarnitines dans le sang à jeûn, susceptible de mettre en évidence une accumulation anormale d'acides gras couplés à la carnitine reflétant le blocage métabolique.

Les enzymes impliquées dans ces déficits sont la carnitine-palmitoyl-transférase 2 (*CPT2*, OMIM#255110), l'enzyme trifonctionnelle mitochondriale (*MTP*, OMIM#609015), le déficit en Acyl-CoA déshydrogénase à longues chaines (*VLCAD*, OMIM#201475), et l'enzyme ETF/ETF-QO responsable du déficit multiple en Acyl-CoA déshydrogénases (OMIM#231680).

Chez les enfants, le déficit en lipine 1 (*LPIN1*, OMIM#268200), autre maladie énergétique, doit aussi être recherché devant une rhabdomyolyse sévère aigüe.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de mutations sur les gènes en cause.

• Myopathies métaboliques liées à un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale

Les cytopathies mitochondriales regroupent un ensemble de maladies qui peuvent être héréditaires ou sporadiques, liées à un dysfonctionnement de la chaine respiratoire mitochondriale se traduisant par un déficit énergétique primaire, se résumant parfois à une myopathie ou des épisodes de rhabdomyolyse. Un dysfonctionnement mitochondrial dans le muscle squelettique se traduit par une augmentation de la production de lactate et une déplétion en Phosphocréatine (PCr).

C'est notamment le déficit en cytochrome b, intervenant dans le métabolisme oxydatif mitochondrial qui aboutit à une intolérance à l'exercice s'accompagnant de myalgies, perte musculaire, fatigue intense voire même un manque d'énergie accompagné d'une sensation d'épuisement. Le cytochrome b est la principale sous unité protéique du complexe III de la chaine respiratoire mitochondriale. C'est aussi le cas des déficits en protéines ISCU ou en FDX1L intervenant dans le fonctionnement des complexes 1 à 3 de la chaîne respiratoire. D'autres gènes codant des protéines de la chaîne respiratoire mitochondriale peuvent aussi être impliqués dans les myopathies métaboliques.

Ainsi un test d'effort peut révéler une anomalie de production d'acide lactique. Un bilan métabolique peut également montrer une élévation du rapport lactate/pyruvate (>20). Mais la démarche diagnostique repose surtout sur l'examen anatomopathologique de la biopsie musculaire et l'étude enzymologique de la chaine respiratoire. L'étude histochimique permet de mettre en évidence des fibres déficitaires en activité Cytochrome Oxydase (fibres COX négatives) pour les déficits en complexe 4, ou en succinate dehydrogenase (SDH) pour les déficits en complexe 2, voire un déficit en cytochrome b pour le complexe 3 de la chaîne respiratoire. Le diagnostic peut alors être complété par un screening de l'ARNmt (sur tissu) ou un séquençage des gènes correspondants au complexe déficitaire. Les panels de gènes codant pour les protéines de la chaîne respiratoire mitochondriales confirmeront le diagnostic.

Dystrophies musculaires d'expression « pseudo-métabolique »

La plupart des dystrophies musculaires, qui se manifestent le plus souvent par une faiblesse musculaire et une amyotrophie d'évolution progressive, sont susceptibles de se manifester initialement par une

intolérance à l'effort avec élévation des concentrations sériques de CPK, plus rarement associée à des épisodes de rhabdomyolyse. Les concentrations sériques de CPK sont quasiment toujours élevées au repos, comme dans la maladie de McArdle.

Les tests d'effort ne montrent pas d'anomalie de production d'acide lactique dans ces dystrophies.

La biopsie musculaire révèle dans ces maladies un processus de nécrose-régénération, et le diagnostic peut être orienté par l'analyse des protéines membranaires en immunohistochimie et Western-blot.

Les dystrophies en cause sont nombreuses et les causes les plus fréquentes sont dues à des mutations des gènes des protéines suivantes : dystrophine, sarcoglycanes, calpaïne 3, cavéoline, et dysferline.

Une nouvelle dystrophie musculaire récemment identifiée, en rapport avec des mutations du gène de l'anoctamine 5 (*ANO5*) se manifeste fréquemment par des myalgies et une élévation importante des concentrations sériques de CPK. Seule l'analyse génétique permet d'en faire le diagnostic, en l'absence d'anticorps spécifiques permettant de mettre en évidence le déficit sur la biopsie.

La coexistence de certaines anomalies cliniques, dont les patients ne se plaignent pas, permettent parfois d'orienter le diagnostic vers une dystrophie musculaire devant une intolérance à l'effort avec CPK élevées : hypertrophie des mollets (dystrophinopathies et sarcoglycanopathies), atrophie des mollets (calpaïnopathies, dysferlinopathies, et anoctaminopathies), cardiopathie dilatée sur l'échocardiographie (dystrophinopathie et sarcoglycanopathie). Des anomalies radiologiques infra-cliniques peuvent également être mises en évidence sur l'IRM musculaire, alors que l'imagerie musculaire des membres est le plus souvent normale dans la maladie de McArdle avant 50 ans.

Mutations du gène RYR1

Les mutations du gène du récepteur à la ryanodine sont classiquement retrouvées chez des patients présentant des myopathies congénitales à « central-core » ou une susceptibilité à l'hyperthermie maligne per-anesthésique. Des mutations de ce gène, de transmission autosomique dominante ou récessive peuvent également être associées à des épisodes de rhabdomyolyse déclenchés par la fièvre ou les efforts. Ces patients présentent également souvent des douleurs musculaires à l'effort.

La biopsie musculaire peut être soit normale, soit montrer des remaniements de la structure interne des fibres sur les colorations oxydatives (notamment NADH-TR ou NADPH).

Le diagnostic repose sur la recherche de mutation(s) dans le gène RYR1, le plus souvent après avoir éliminé une myopathie métabolique.

3.6. Evaluation de la sévérité/extension de la maladie, recherche de comorbidités e évaluation du pronostic

3.6.1 Objectifs

- Décrire les caractéristiques générales du patient et les éventuelles comorbidités
- Disposer d'arguments cliniques et paracliniques pour adapter la prise en charge
- Disposer d'éléments cliniques et paracliniques de référence pour assurer le suivi

3.6.2 Examen général

Lors de l'examen général sont relevés le poids, la taille, et les habitudes de vie du patient.

3.6.3 Bilan neuromusculaire

Un bilan neuromusculaire doit être réalisé afin d'exclure toute autre cause possible d'intolérance à l'effort et de rhabdomyolyse aigue. Le bilan moteur par un kinésithérapeute entrainé est recommandé chez les patients McArdle après l'âge de 40 ans afin de dépister l'éventuelle apparition d'une faiblesse musculaire et d'une amyotrophie qui généralement touchent les muscles de la ceinture scapulaire. L'électromyogramme et l'IRM musculaire peuvent être utiles afin d'assurer le diagnostic différentiel.

Les explorations fonctionnelles telles que le grip-test et le cycloergomètre, la biopsie musculaire (immunohistochimie et dosage de l'activité enzymatique de la myophosphorylase) ainsi que les examens génétiques sont recommandés dans le cadre du diagnostic de cette maladie (voir Annexe 3).

Le test sur cycloergomètre peut également être utile dans le suivi de la maladie.

3.6.4 Autres évaluations

D'autres évaluations peuvent être réalisées par un psychologue, un kinésithérapeute et par le service de la médecine du sport.

3.7. Annonce du diagnostic

Comme dans l'ensemble des maladies chroniques invalidantes, la qualité de l'information initiale est déterminante pour le vécu du patient, pour son processus d'acceptation et pour sa motivation à adapter son mode de vie.

L'annonce diagnostique doit faire l'objet d'une consultation dédiée, dès que le diagnostic est posé, par un médecin spécialiste appartenant à un centre de référence ou de compétences pour les Maladies héréditaires du Métabolisme, pour les maladies lysosomales ou pour les maladies neuromusculaires afin de livrer une information juste et éclairée sur le pronostic et les possibilités thérapeutiques en précisant leurs buts et leurs limites. En fonction du cheminement du patient, elle pourra se dérouler en plusieurs temps.

Elle comprend:

- L'explication du diagnostic et le point sur les thérapies
- La planification du suivi
- Les possibilités de prise en charge psychologique
- Les possibilités de prise en charge de conseil génétique
- Les demandes de consentement pour le génotypage
- La demande de consentement pour la participation à la collection biologique nationale
- L'information de l'existence des associations de patients : l'Association Francophone des Glycogénoses (AFG), et l'Association Française contre les Myopathies (AFM). Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération, l'échange, le dialogue, voire le soutien entre les patients, les associations de patients et les soignants (Annexe 6).

Un lien avec le médecin traitant est systématiquement établi.

4. Prise en charge thérapeutique

4.1. Objectifs

Les objectifs de la prise en charge sont :

- Identifier les patients à traiter pour limiter les complications liées à la maladie de McArdle
- Envisager des traitements complémentaires non spécifiques (kinésithérapie, prise en charge psychologique, prise en charge nutritionnelle, activité physique adaptée, etc...)
- Prendre en charge les complications.

4.2. Professionnels impliqués

La prise en charge est multidisciplinaire. Elle est réalisée et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence ou de compétences pour les maladies métaboliques ou neuromusculaires d'une part, et avec le médecin traitant d'autre part. Ce médecin coordonnateur fera appel aux différents spécialistes et structures qui lui sembleront nécessaires en fonction de l'évolution clinique.

Les spécialistes les plus souvent impliqués : pédiatres, neurologues, médecins de médecine physique et réadaptation.

Tout autre professionnel de santé dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique :

Personnel médical:

- Anesthésiste
- Biologiste
- Généticien
- Médecin de médecine physique et de réadaptation
- Urgentiste
- Algologue

Personnel paramédical :

- Diététicien
- Kinésithérapeute
- Ergothérapeute
- Orthophoniste
- Orthoprothésiste
- Psychologue

Travailleurs sociaux:

- Assistant social
- Moniteur d'activité physique adaptée

4.3. Prise en charge thérapeutique

Le médecin doit aborder avec le patient les différentes situations à risque et les conduites à tenir pour éviter la survenue des complications et prendre en charge les éventuelles complications.

4.3.1 Activité physique adaptée

Les symptômes de la maladie de McArdle peuvent être limités par une prise en charge adaptée (Fiche Repères AFM Téléthon *Savoir et Comprendre* de Février 2015 «Exercice Physique et Maladies Neuromusculaires », www.myobase.org).

Il y a encore quelques années, il était généralement recommandé aux patients de s'abstenir de tout type d'exercice pour éviter les risques de rhabdomyolyse. Pourtant, depuis les années 2000, plusieurs études ont montré qu'une activité physique adaptée sur le mode aérobie pouvait apporter un bénéfice aux patients [Ollivier et al 2005; Haller et al 2006; Feasson et al. 2010], contrairement à l'inactivité, incontestable facteur de risque de morbidité [Lee et al 2012]. Il a été rapporté que 50% des patients adopte spontanément un mode de vie actif et que la pratique d'une activité physique adaptée est une forme de prise en charge non médicamenteuse intéressante [Lucia et al 2012].

Dans ce contexte plusieurs études se sont intéressées aux effets de l'entraînement aérobie (ou « d'endurance ») d'intensité modérée et indiquent que cette forme d'entraînement améliore la tolérance à l'effort et à un moindre degré l'effet de « second souffle ». L'activité physique régulière est actuellement considérée comme la meilleure thérapie pour les patients. Les programmes d'activité physique doivent faire l'objet d'une mise en place individualisée par des professionnels de santé (i.e., recommandations / prescription médicale puis supervisée dans un premier temps, idéalement par un kinésithérapeute ou par un moniteur d'APA) et ce d'autant plus que la sévérité de la maladie est importante. Leur réalisation sera ensuite, si possible, ouverte à une autonomisation progressive pour introduire cette activité physique adaptée dans le mode de vie du patient avec une supervision plus distante mais néanmoins régulière (plusieurs fois par an) avec une équipe de référence (rééducateur, kinésithérapeute, moniteur d'activité physique...) joignable pour d'éventuels ajustements. Environ la moitié des patients atteints de la maladie de McArdle pratique une activité physique de loisir telle que le vélo, la natation ou le tennis sans décrire de

sensation délétère en rapport à cette activité. 17% des patients la pratiquent même de façon intensive (plus de trois fois par semaine). La dépense énergétique quotidienne a été décrite comme équivalente à celle d'une population de sujet sain [Ollivier et al 2005]. Les résultats de cette étude suggèrent également que l'occurrence de rhabdomyolyses n'est pas liée à la pratique d'une activité physique et supportent l'idée que l'activité physique tend à réduire l'intensité des symptômes en augmentant la tolérance à l'exercice, l'indépendance fonctionnelle et la qualité de vie.

Les cliniciens doivent donc encourager les patients à adopter un mode de vie physiquement actif plutôt que sédentaire. Il est recommandé la pratique d'une séance d'ergocycle trois fois par semaine (30 à 45 min chacune), avec une fréquence cardiaque (FC) comprise entre 60 – 70% de la FC Max. Au moins au début de la prise en charge, l'alternance avec une journée sans séance permet une meilleure récupération de l'effort et une bonne tolérance du programme d'entraînement [Feasson et al 2010].

Ces programmes d'activité physique paraissent sans risque pour les patients car aucun effet délétère n'a jamais été rapporté. Les bénéfices de ces programmes sont les suivants [Ollivier et al 2005] : i) meilleure la tolérance à l'effort (i.e., diminution de la perception de l'effort, augmentation de la puissance maximale aérobie, de la puissance maximale d'exercice, du débit cardiaque, de la fonction respiratoire, de la capacité oxydative enzymes mitochondriales), ii) apparition plus précoce du « second souffle », iii) réduction des niveaux de créatine kinase.

Les adaptations engendrées par ces programmes d'activité physique supervisés permettent aux patients d'avoir des gains similaires à des personnes en bonne santé.

Le fait d'avoir un mode de vie physiquement actif en accord avec les recommandations minimales d'activité physique (i.e., supérieur à 150 minutes par semaine) a permis à certains patients de faire baisser la sévérité de leur maladie voire même d'être considérés comme asymptomatiques pour les activités de la vie quotidienne. Par ailleurs, ce mode de vie protège d'autant plus le patient McArdle des autres facteurs de morbidité liés à la sédentarité, que sa maladie a tendance à lui imposer un évitement instinctif de l'effort.

Une autre stratégie de prise en charge concerne les apports nutritionnels permettant également d'améliorer la tolérance à l'effort notamment au travers de l'apport d'hydrates de carbone simples avant la réalisation d'un effort (i.e., sucrose) [Mate-Munoz et al 2007; Amato et al 2003]. Nogales-Gadea et al (2016) ont confirmé récemment que la stratégie couplant exercice et nutrition était actuellement la meilleure pour combattre l'intolérance à l'effort chez les patients souffrant de la maladie de McArdle.

La recommandation classique est une prise de 30 à 40g de glucose ou sucrose pour les adultes et 20g pour les enfants, 5 min avant l'effort [Mate-Munozet al 2007; Perez et al 2007; Andersen et al 2008].

Exercices physiques à éviter

De manière générale, les exercices d'intensité maximale, de renforcement musculaire à base de contractions isométriques ou induisant une myalgie sévère doivent être évités [Quinlivan et al 2011, Lucia et al 2012]. Les exercices très intenses, particulièrement ceux impliquant des mouvements avec des charges lourdes chez des patients avec une faible masse musculaire, sont fortement déconseillés [Lucia et al 2008]. Les exercices dynamiques à intensité élevée (c'est-à-dire à un niveau d'intensité ne permettant pas de parler normalement lors de la pratique) devraient être réalisés seulement par les patients les plus en forme en suivant un protocole d'augmentation progressive de l'intensité de pratique (sensibilisation à l'effort progressivement sur plusieurs mois) avec un apport d'hydrates de carbone avant l'exercice [Lucia et al 2008].

Les exercices qui devraient être évités chez les patients atteints de GSD de type V [Lucia et al 2008] sont les suivants:

- Contractions musculaires statiques (par exemple, exercices de handgrip)

- Contractions musculaires statiques ou charges lourdes sur une masse musculaire faible (par exemple, haltérophilie)
- Exercices dynamiques à un niveau de haute intensité (par exemple, jeux de balle compétitifs)
- Exercices avec une forte implication des contractions musculaires excentriques (allongement) (par exemple, des sauts)
- Exercice aérobie dynamique très intense (par exemple course à pied, nage intense ou cyclisme) sauf chez les personnes très en forme et bien habituées.
- Faire attention aux efforts intenses de la vie quotidienne (déménagement, maçonnerie, manutention...).

4.3.2 Nutrition

Comme vu ci-avant, la prise d'hydrates de carbone (saccharose) avant un effort est intéressante dans la mesure où elle permet de diminuer les douleurs musculaires en début d'effort avant le « second souffle » et aide le patient à s'engager plus facilement dans la pratique d'une activité physique régulière. Il faut cependant bien la doser pour éviter une prise de poids excessive

Plus globalement un régime alimentaire riche en hydrates de carbone complexes et faible en graisses, avec une forte proportion (65%) de glucides complexes tels que céréales, féculents, pain, pâtes et riz mais aussi de légumes et fruits et une faible proportion (20%) de graisse, permet de mieux protéger les muscles pendant les activités physiques quotidiennes [Andersen & Vissing, 2008, Quinlivan & Beynon 2004, Quinlivan et al 2008].

Il est également conseillé, comme pour toute activité physique, de s'hydrater convenablement et de compenser les pertes hydriques à la fin de l'effort.

4.3.3 Prise en charge psychologique

Le handicap généré par la maladie et les contraintes qu'il engendre ont nécessairement des effets sur la vie psychique du patient. Dans le contexte de maladies chroniques et leurs conséquences psychologiques assez bien identifiées aujourd'hui, il serait particulièrement important au rythme des évolutions de la pathologie, de pouvoir proposer un espace d'évaluation du retentissement psychologique afin d'orienter si besoin sur une prise en charge de la souffrance psychique. Le travail psychologique est un travail d'élaboration autour de sa propre histoire, en fonction de ses propres mécanismes de défense ainsi que de ses ressources psychologiques. Ce travail permet une réappropriation de ce qui est traumatique afin d'entrevoir des possibilités de vivre avec et malgré la maladie.

Comme cela a été mentionnéprécédemment, il n'est pas rare que le délai diagnostic soit très long. Nombreux patients demeurent donc pendant plusieurs années dans une situation de fatigue et/ou de douleurs inexpliquées. Ces symptômes subjectifs et invisibles sont parfois difficilement compris par l'entourage ce qui peut induire des situations d'exclusion, de dépression accompagnées d'un fort sentiment d'isolement. L'établissement du diagnostic et la reconnaissance médico-sociale qui l'accompagne, contribue en partie au travail de restauration narcissique et de réassurance souvent abîmée par des années d'errance diagnostique et l'incrédulité des autres (entourage, soignants etc...).

4.3.4 Prise en charge de la fatigue et de la douleur

Bien que la maladie de McArdle soit une glycogénose musculaire avec une homogénéité biochimique marquée, la présentation clinique peut être assez hétérogène. Un nombre important de patients, en majorité des femmes, dénonce une douleur permanente en tant que symptôme clinique majeur. Cette douleur a un impact élevé sur activités quotidiennes, le sommeil et la fatigue. En outre, les patients présentant une douleur permanente ont des scores plus élevés concernant plusieurs facteurs de risque psychosociaux, y compris les comportements d'évitement, alors que les patients souffrant de douleur

intermittente montrent une certaine endurance et adaptation. Le fait que la douleur soit permanente ou intermittente n'a pas de lien avec l'âge, la durée de la maladie, l'intensité de la douleur ou encore le type de mutation.

Comme la douleur permanente n'est pas liée à l'âge ou la durée de la maladie, les patients présentant une douleur permanente feraient partie d'un sous-groupe cliniquement important de la maladie de McArdle [Rommel et al 2006].

4.3.5 Prise en charge en urgence

Chez les patients atteints de la maladie de McArdle, les événements de rhabdomyolyse surviennent généralement suite à un exercice intense impliquant un grand volume de masse musculaire (par exemple, courir pour attraper le bus) ou suite à des contractions statiques impliquant de petits groupes musculaires (par exemple, transport de poids) (voir 4.3.1 Exercices physiques à éviter).

Prise en charge de la rhabdomyolyse aigue :

- Prévenir ou traiter une insuffisance rénale aiguë secondaire: hyperhydratation par cristalloïdes (perfusion IV NaCl 0,9% 1,5 l/ heure le plus rapidement possible... en l'absence d'insuffisance rénale aiguë et sous réserve de la fonction cardiaque: maintenir au moins 12 L/ jour durant 2 à 3 jours). Pas de Potassium. Utilisation éventuelle, prudente, d'agents vaso-constricteurs. Contrôle des apports et sorties hydriques et ioniques en soins continus si rhabdomyolyse sévère.
- Correction des troubles ioniques :
 - corriger toute hyperkaliémie (les moyens médicaux conventionnels sont généralement peu efficaces en cas d'hyperkaliémie non contrôlée par l'expansion volémique. Envisager plus rapidement le recours à une hémodialyse).
 - o l'hypocalcémie ne doit être corrigée (risque d'aggraver la myolyse par précipitation de calcium) que si elle est sévère ou symptomatique
 - o une hyperphosphorémie n'impose habituellement pas de correction.
- Prise en charge des autres complications (assistances organiques, fasciotomies,...)
- Antibiothérapie empirique en cas de blessure ouverte ou d'étiologie suspecte d'infection
- Dans les cas de myolyses incontrôlables, la résection des tissus nécrotiques, voire l'amputation, devra être envisagée.

4.3.6 Conseil génétique

La maladie de McArdle est une maladie autosomique récessive avec un risque de transmission à la descendance de 25% pour les couples dont chaque membre est hétérozygote.

L'identification de la ou des anomalies de séquence identifiées chez le cas index doit conduire à proposer la recherche des variants pathogènes chez les apparentés à risque, en particulier dans la fratrie.

Chez les apparentés jeunes peu ou pas symptomatiques, le diagnostic doit amener à mettre en place des mesures éducatives et préventives comme une courte séance d'échauffement avant un exercice, un régime diététique adapté en hydrates de carbone, l'exercice physique ...

Au regard de la règlementation française en matière de diagnostic anténatal, la maladie de McArdle n'est pas une indication médicale d'interruption de la grossesse et aucune investigation moléculaire sur prélèvement fœtal n'est réalisée dans ce sens. Par conséquent aucune indication n'existe à ce jour pour la réalisation du diagnostic préimplantatoire.

En revanche, il est approprié d'offrir un conseil génétique (y compris la discussion des risques potentiels pour la progéniture et les options de reproduction) aux jeunes adultes qui sont affectés, qui sont porteurs ou qui risquent d'être porteurs.

Dans les situations de transmission à risque avec deux parents hétérozygotes (risque de 25%) ou avec un parent homozygote ou hétérozygote composite et l'autre parent hétérozygote (risque de 50%), un diagnostic génétique néonatal peut être proposé dans le but de mettre en place les mesures préventives évoquées précédemment.

4.3.7 Education thérapeutique du patient (ETP)

L'éducation thérapeutique est l'ensemble d'activités (sensibilisation, information, apprentissage, aide psychologique et sociale) destinées à aider le patient et son entourage à comprendre la maladie et les recommandations, participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser, dans la mesure du possible, un maintien de ses activités quotidiennes.

Elle doit prendre en compte la personne dans sa globalité en évaluant les projets personnels, le vécu de la maladie et les connaissances dont le patient dispose.

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension par le patient et ses proches des informations en rapport avec la maladie et sa prise en charge.

Le patient doit être acteur de sa prise en charge, ce qui nécessite de délivrer une information éclairée aux patients et à leurs proches concernant :

- La maladie, ses manifestations et les signes d'alarme devant conduire à une consultation
- Le mode de transmission de la maladie et l'importance du conseil génétique
- Les modalités de suivi et l'évolution de la prise en charge symptomatique selon les besoins du patient
- Les programmes d'activité physique adaptées qui lui sont appropriés et les modalités de réalisation en autonomie
- Les directives anticipées
- La vie au quotidien (vies professionnelle et familiale, voyages)
- Leurs droits (ALD, Maison Départementale des Personnes Handicapées, Prise en Charge Hospitalière, arrêt maladie, recours à un soutien psychologique).
- L'existence de sites internet institutionnels, d'Orphanet et d'associations de patients.

S'il n'existe pas à ce jour de programme d'éducation thérapeutique du patient spécifique à la maladie de McArdle disponible en France, en revanche, il existe un programme d'ETP sur l'activité physique adaptée dans le domaine plus général des maladies neuromusculaires et des syndromes de fatigue chronique et fibromyalgie (Arrêté ARS 17-1-2011 / CHU de St Etienne).

4.3.8 Situations particulières

Anesthésie

Des risques de lésions musculaires aiguës sont rapportés avec certains anesthésiques généraux (en général des anesthésiques inhalés) et les myorelaxants utilisés dans les protocoles d'anesthésie, bien que, dans la pratique, les problèmes semblent être rares. Un rapport a montré une hyperthermie, un œdème pulmonaire et une rhabdomyolyse [Lobato et al 1999] ; cependant, la maladie de McArdle ne semble pas causer de problèmes péri-opératoires graves dans les soins d'anesthésie de routine (voir Annexe 5. Liste des médicaments déconseillés). Néanmoins, des mesures de prévention de la rhabdomyolyse doivent être prises chez les personnes atteintes de cette maladie [Bollig 2013].

Grossesse

La maladie ne semble pas nuire à la grossesse et à l'accouchement [Quinlivan et al 2010, Lucia et al 2012]. Néanmoins la phase pré-conceptionnelle et le suivi de la grossesse peuvent être discutée de façon multidisciplinaire entre les spécialistes de la maladie de McArdle (principalement les neurologues spécialisés dans les maladies neuromusculaires) et ceux de l'équipe de périnatalité (en particulier

l'obstétricien et l'anesthésiste).

En dehors du risque génétique, l'impact sur la grossesse et la parentalité est fonction du retentissement fonctionnel de la maladie.

L'accouchement par les voies naturelles n'est pas contre-indiqué. L'anesthésie péridurale comporte probablement moins de risque, notamment respiratoire, que l'anesthésie générale. En cas d'atteinte des muscles respiratoires, une parfaite coordination est nécessaire entre les équipes pneumologiques et anesthésiques, notamment pour ce qui concerne les paramètres ventilatoires [Stoop et al 2018].

Vaccinations

Il n'y a pas de contre-indications de vaccin. Cependant chez les patients McArdle présentant une faiblesse musculaire, il est préférable de pratiquer la vaccination dans un muscle peu atteint ou par voie sous cutanée.

Pathologies et traitements intercurrents

Les pathologies intercurrentes, quelles qu'elles soient, peuvent interférer avec la maladie de McArdle et contribuer à l'aggravation des symptômes. Cela est à prendre en compte dans la prise en charge des patients.

Médicaments hypolipémiants

Une étude dans laquelle 136 individus atteints de myopathie induite par l'une des trois statines hypolipémiantes (Atorvastatine, Cérivastatine et Simvastatine) ont été testés pour les deux variants pathogènes de *PYGM* les plus fréquents (p.Arg50*, p.Gly205Ser) a révélé 20 fois plus d'hétérozygotes que dans la population générale [Vladutiu et al 2006]. Ces résultats fournissent des preuves préliminaires que les hétérozygotes peuvent être prédisposés à la myopathie induite par les statines. Cependant, parce que seulement deux variants pathogènes ont été évalués, certains individus de cette étude qui étaient présumés être des porteurs pourraient être des hétérozygotes composites. Ainsi, les cliniciens devraient être prudents lorsqu'ils recommandent des statines à des personnes atteintes de la maladie de McArdle ou qui sont porteurs d'un variant pathogène dans le gène *PYGM*.

4.4. Recours aux associations de patients

Les associations de personnes malades sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent.

Elles sont aussi une source d'informations non négligeable et permettent aux patients et à leur entourage de se sentir moins seuls en leur offrant la possibilité d'échanger avec d'autres personnes se trouvant dans la même situation et de donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne

Elles concourent à renforcer et aider l'accompagnement du patient en collaboration avec les centres de référence et de compétences, avec le soutien des filières de santé maladie rare (Filnemus et G2M).

Outre les centres de références ou de compétences pour les maladies Neuromusculaires ou les maladies du métabolisme (Annexe 2), un certain nombre de structures associatives (Annexe 6) peuvent concourir à l'accompagnement du patient dont l'Association Francophone des Glycogénoses (AFG) et l'Association Française contre les Myopathies (AFM).

Enfin plus d'informations sont disponibles sur le site web : http://www.orphanet.net/ rubrique maladie de McArdle, et le PNDS lui-même sur : www.has-sante.fr.

4.5. Registres

4.5.1 Le registre européen EUROMAC

Le registre européen EUROMAC (http://www.euromacregistry.eu/) est une base de données en anglais, sécurisée, anonymisée et confidentielle, conçue pour contenir les données médicales relatives aux personnes atteintes de la maladie de McArdle et aux pathologies associées qui donnent leur consentement à l'inclusion. EUROMAC vise à promouvoir la sensibilisation et la compréhension de la maladie de McArdle et des affections connexes, à harmoniser les normes de diagnostic et de soins et à promouvoir la recherche.

4.5.2 Le futur registre français MACSCOPE

L'observatoire MACSCOPE permettra de recueillir sur le plan national des données cliniques sur les patients diagnostiqués de la maladie de McArdle via des analyses immunohistochimique et biochimique sur biopsie musculaire et/ou par analyse génétique (séquençage du gène *PYGM*). Le but est de promouvoir la recherche clinique et développer de futurs essais cliniques. Ce projet comprendra une fiche d'évaluation clinique et un auto-questionnaire patient spécifiques ainsi qu'une application mobile en français, sous forme de modules simples d'utilisation. A terme, cette application permettra au patient d'avoir un retour personnalisé via l'application, en fonction des données qu'il y saisira. Par exemple, un régime alimentaire plus adapté pourra lui être proposé.

5. Suivi

Tous les patients doivent être suivis périodiquement dans un centre de référence ou de compétences (Annexe 2) afin de garantir la qualité de l'évaluation et du suivi clinique.

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale. La fréquence des consultations est adaptée à l'évolutivité clinique. Un certain nombre d'examens complémentaires seront réalisés systématiquement.

5.1. Objectifs

- Préciser l'évolution (progression ou régression d'une atteinte antérieurement connue, dépister une atteinte non encore connue).
- Rechercher l'apparition d'une comorbidité.
- Évaluer le retentissement psychologique, familial et socio-professionnel de la maladie.
- Orienter le patient vers d'autres professionnels en fonction de ses besoins.
- Informer le patient des protocoles de recherche clinique et thérapeutiques en cours.
- Évaluer les connaissances du patient concernant sa maladie.
- Répondre aux questions posées par le patient.
- Prendre en compte les projets du patients (voyage, procréation, etc.)

5.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les personnels impliqués dans le suivi sont ceux de la prise en charge thérapeutique :

Personnel médical :

- Anesthésiste
- Biologiste
- Généticien
- Médecin de médecine physique et de réadaptation
- Urgentiste
- Algologue

Personnel paramédical :

- Diététicien
- Kinésithérapeute
- Ergothérapeute
- Orthophoniste
- Orthoprothésiste
- Psychologue

Travailleurs sociaux:

- Assistant social
- Moniteur d'activité physique adaptée

5.3. Rythme et contenu des consultations

Une surveillance annuelle appropriée inclut :

- un examen physique de routine
- un examen du régime alimentaire et de l'activité physique adaptée
- un examen neuromusculaire
- un suivi nutritionnel
- un suivi des modes de vie : une évaluation de la qualité de vie, ainsi qu'une réévaluation régulière des aides techniques et financières (ALD, dossier MDPH...) doivent être réalisées.

Un suivi supplémentaire peut s'ajouter en cas de crise de rhabdomyolyse (voir 4.3.5 Prise en charge en urgence).

Références bibliographiques

Diagnostic

- 1. Aquaron R, Bergé-Lefranc J-L, Pellissier J-F, Montfort M-F, Mayan M, Figarella-Branger D, et al. Molecular characterization of myophosphorylase deficiency (McArdle disease) in 34 patients from Southern France: identification of 10 new mutations. Absence of genotype-phenotype correlation. Neuromuscul Disord. mars 2007;17(3):235-41.
- 2. Bollig G. McArdle's disease (glycogen storage disease type V) and anesthesia--a case report and review of the literature. Paediatr Anaesth. sept 2013;23(9):817-23.
- 3. Bruno C, Bertini E, Santorelli FM, DiMauro S. HyperCKemia as the only sign of McArdle's disease in a child. J Child Neurol. févr 2000;15(2):137-8.
- 4. Chéraud C, Froissart R, Lannes B, Echaniz-Laguna A. Novel variant in the PYGM gene causing late-onset limb-girdle myopathy, ptosis, and camptocormia. Muscle Nerve. janv 2018;57(1):157-60.
- 5. Garcia-Consuegra I, Blázquez A, Rubio JC, Arenas J, Ballester-Lopez A, González-Quintana A, et al. Taking advantage of an old concept, « illegitimate transcription », for a proposed novel method of genetic diagnosis of McArdle disease. Genet Med. 2016;18(11):1128-35.
- 6. Gospe SM, El-Schahawi M, Shanske S, Bruno C, DiMauro S, Hoye E, et al. Asymptomatic McArdle's disease associated with hyper-creatine kinase-emia and absence of myophosphorylase. Neurology. oct 1998;51(4):1228-9.
- 7. Griggs JB. Muscular dystrophy: clinical management of patients: introductory remarks. Am J Phys Med. févr 1955;34(1):102.
- 8. Gurgel-Giannetti J, Nogales-Gadea G, van der Linden H, Bellard TMR, Brasileiro Filho G, Giannetti AV, et al. Clinical and molecular characterization of McArdle's disease in Brazilian patients. Neuromolecular Med. sept 2013;15(3):470-5.
- 9. Hogrel JY, Laforêt P, Ben Yaou R, Chevrot M, Eymard B, Lombès A. A non-ischemic forearm exercise test for the screening of patients with exercise intolerance. Neurology. 26 juin 2001;56(12):1733-8.
- 10. Hogrel J-Y, van den Bogaart F, Ledoux I, Ollivier G, Petit F, Koujah N, et al. Diagnostic power of the non-ischaemic forearm exercise test in detecting glycogenosis type V. Eur J Neurol. juin 2015;22(6):933-40.
- 11. Ito Y, Saito K, Shishikura K, Suzuki H, Yazaki E, Hayashi K, et al. A 1-year-old infant with McArdle disease associated with hyper-creatine kinase-emia during febrile episodes. Brain Dev. sept 2003;25(6):438-41.
- 12. Kazemi-Esfarjani P, Skomorowska E, Jensen TD, Haller RG, Vissing J. A nonischemic forearm exercise test for McArdle disease. Ann Neurol. août 2002;52(2):153-9.
- 13. Krahn M, Biancalana V, Cerino M, Perrin A, Michel-Calemard L, Nectoux J, Leturcq F, Bouchet-Séraphin C, Acquaviva-Bourdain C, Campana-Salort E, Molon A, Urtizberea JA, Audic F, Chabrol B, Pouget J, Froissart R, Melki J, Rendu J, Petit F, Métay C, Seta N, Sternberg D, Fauré J, Cossée M. A National French consensus on gene lists for the diagnosis of myopathies using next-generation sequencing. Eur J Hum Genet. 2018 Dec 14.
- 14. Lucia A, Nogales-Gadea G, Pérez M, Martín MA, Andreu AL, Arenas J. McArdle disease: what do

- neurologists need to know? Nat Clin Pract Neurol. oct 2008;4(10):568-77.
- 15. Lucia A, Ruiz JR, Santalla A, Nogales-Gadea G, Rubio JC, García-Consuegra I, et al. Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry. J Neurol Neurosurg Psychiatry. mars 2012;83(3):322-8.
- 16. Martín MA, Rubio JC, Buchbinder J, Fernández-Hojas R, del Hoyo P, Teijeira S, et al. Molecular heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): a genotype-phenotype correlation study. Ann Neurol. nov 2001;50(5):574-81.
- 17. McARDLE B. Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. Clin Sci. févr 1951;10(1):13 -35.
- 18. Moustafa S, Patton DJ, Connelly MS. Unforeseen cardiac involvement in McArdle's disease. Heart Lung Circ. sept 2013;22(9):769-71.
- 19. Nogales-Gadea G, Brull A, Santalla A, Andreu AL, Arenas J, Martín MA, et al. McArdle Disease: Update of Reported Mutations and Polymorphisms in the PYGM Gene. Hum Mutat. juill 2015;36(7):669-78.
- 20. Nogales-Gadea G, Godfrey R, Santalla A, Coll-Cantí J, Pintos-Morell G, Pinós T, et al. Genes and exercise intolerance: insights from McArdle disease. Physiol Genomics. févr 2016;48(2):93-100.
- 21. Park HJ, Shin HY, Cho YN, Kim SM, Choi Y-C. The significance of clinical and laboratory features in the diagnosis of glycogen storage disease type v: a case report. J Korean Med Sci. juill 2014;29(7):1021-4.
- 22. Qin L, Wang J, Tian X, Yu H, Truong C, Mitchell JJ, et al. Detection and Quantification of Mosaic Mutations in Disease Genes by Next-Generation Sequencing. J Mol Diagn. 2016;18(3):446-53.
- 23. Quinlivan R, Buckley J, James M, Twist A, Ball S, Duno M, et al. McArdle disease: a clinical review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. nov 2010;81(11):1182-8.
- 24. Roubertie A, Patte K, Rivier F, Pages AM, Maire I, Echenne B. McArdle's disease in childhood: report of a new case. Eur J Paediatr Neurol. 1998;2(5):269-73.
- 25. Scalco RS, Chatfield S, Junejo MH, Booth S, Pattni J, Godfrey R, et al. McArdle Disease Misdiagnosed as Meningitis. Am J Case Rep. 30 nov 2016;17:905-8.
- 26. Sidhu N, Thompson T. McArdle's disease (myophosphorylase deficiency) presenting as acute renal failure. N Z Med J. 12 août 2005;118(1220):U1614.
- 27. Taylor RL, Davis M, Turner E, Brull A, Pinos T, Cabrera M, et al. Clinical utility gene card for McArdle disease. Eur J Hum Genet. mai 2018;26(5):758-64.
- 28. van Alfen N, de Bie H, Wevers R, Arenas J, van Engelen B. The prevalence and genetic characteristics of McArdle's disease in the Netherlands. Neuromuscul Disord. 2002;12:718–783.
- 29. Vieitez I, Teijeira S, Fernandez JM, San Millan B, Miranda S, Ortolano S, et al. Molecular and clinical study of McArdle's disease in a cohort of 123 European patients. Identification of 20 novel mutations. Neuromuscul Disord. déc 2011;21(12):817-23.
- 30. Vissing J, Duno M, Schwartz M, Haller RG. Splice mutations preserve myophosphorylase activity that ameliorates the phenotype in McArdle disease. Brain. 1 juin 2009;132(6):1545-52.
- 31. Walker AR, Tschetter K, Matsuo F, Flanigan KM. McArdle's disease presenting as recurrent cryptogenic renal failure due to occult seizures. Muscle Nerve. nov 2003;28(5):640-3.

32. Witting N, Duno M, Piraud M, Vissing J. Severe axial myopathy in McArdle disease. JAMA Neurol. janv 2014;71(1):88-90.

Biopsie musculaire

- 33. Froissart R, Vianey-Saban C, Piraud M. Les glycogénoses. Revue Francophone des Laboratoires. sept 2010;2010(425):39-52.
- 34. Lucia A, Nogales-Gadea G, Pérez M, Martín MA, Andreu AL, Arenas J. McArdle disease: what do neurologists need to know? Nat Clin Pract Neurol. oct 2008;4(10):568-77...

Prise en charge thérapeutique

- 35. Andersen ST, Vissing J. Carbohydrate- and protein-rich diets in McArdle disease: effects on exercise capacity. J Neurol Neurosurg Psychiatry. déc 2008;79(12):1359-63.
- 36. Féasson L, Verney J, Kadi F, Gautheron V, Calmels P, Millet GY. Thérapie par l'exercice et myopathies. Revue Neurologique. mars 2010;166(3):269-78.
- 37. Haller RG. Treatment of McArdle disease. Arch Neurol. juill 2000;57(7):923-4.
- 38. Haller RG, Vissing J. Spontaneous « second wind » and glucose-induced second « second wind » in McArdle disease: oxidative mechanisms. Arch Neurol. sept 2002;59(9):1395-402.
- 39. Haller RG, Wyrick P, Taivassalo T, Vissing J. Aerobic conditioning: an effective therapy in McArdle's disease. Ann Neurol. juin 2006;59(6):922-8.
- 40. Laker RC, Garde C, Camera DM, Smiles WJ, Zierath JR, Hawley JA, et al. Transcriptomic and epigenetic responses to short-term nutrient-exercise stress in humans. Sci Rep. 9 nov 2017;7(1):15134.
- 41. Lee I-M, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. The Lancet. juill 2012;380(9838):219-29.
- 42. Lobato EB, Janelle GM, Urdaneta F, Malias MA. Noncardiogenic pulmonary edema and rhabdomyolsis after protamine administration in a patient with unrecognized McArdle's disease. Anesthesiology. juill 1999;91(1):303-5.
- 43. Lucia A, Nogales-Gadea G, Pérez M, Martín MA, Andreu AL, Arenas J. McArdle disease: what do neurologists need to know? Nat Clin Pract Neurol. oct 2008;4(10):568-77.
- 44. Maté-Muñoz JL, Moran M, Pérez M, Chamorro-Viña C, Gómez-Gallego F, Santiago C, et al. Favorable responses to acute and chronic exercise in McArdle patients. Clin J Sport Med. juill 2007;17(4):297-303.
- 45. Nogales-Gadea G, Santalla A, Ballester-Lopez A, Arenas J, Martín MA, Godfrey R, et al. Exercise and Preexercise Nutrition as Treatment for McArdle Disease. Med Sci Sports Exerc. avr 2016;48(4):673-9.
- 46. Ollivier K, Hogrel J-Y, Gomez-Merino D, Berkani M, Eymard B, Portero P. Effets d'un entraînement en endurance sur des patients atteints de la maladie de McArdle. Science & Sports. févr 2005;20(1):21-6.
- 47. Ollivier K, Hogrel J-Y, Gomez-Merino D, Romero NB, Laforêt P, Eymard B, et al. Exercise tolerance and daily life in McArdle's disease. Muscle Nerve. mai 2005;31(5):637-41.

- 48. Portero P, Gomez-Merino D, Laforêt P, Eymard B. Intérêt de l'entraînement aérobie dans la prise en charge de la maladie de McArdle. In: Actualités en rééducation des maladies neuro-musculaires de l'adulte [Internet]. Paris: Springer Paris; 2008 [cité 20 juin 2018]. p. 53-61.
- 49. Quinlivan R, Beynon RJ, Martinuzzi A. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). Cochrane Database Syst Rev. 16 avr 2008;(2):CD003458.
- 50. Quinlivan R, Vissing J, Hilton-Jones D, Buckley J. Physical training for McArdle disease. Cochrane Database Syst Rev. 7 déc 2011;(12):CD007931.
- 51. Quinlivan R, Martinuzzi A, Schoser B. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). Cochrane Database Syst Rev. 12 nov 2014;(11):CD003458.
- 52. Sato S, Ohi T, Nishino I, Sugie H. Confirmation of the efficacy of vitamin B6 supplementation for McArdle disease by follow-up muscle biopsy. Muscle Nerve. mars 2012;45(3):436-40.
- 53. Vissing J, Haller RG. The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. N Engl J Med. 25 déc 2003;349(26):2503-9.
- 54. Vissing J, Haller RG. Mechanisms of exertional fatigue in muscle glycogenoses. Neuromuscul Disord. déc 2012;22 Suppl 3:S168-171.
- 55. Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, Tarnopolsky M, Peltier WL, Barboi AC, et al. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. Muscle Nerve. août 2006;34(2):153 -62.
- 56. Vorgerd M, Grehl T, Jager M, Muller K, Freitag G, Patzold T, et al. Creatine therapy in myophosphorylase deficiency (McArdle disease): a placebo-controlled crossover trial. Arch Neurol. juill 2000;57(7):956-63.
- 57. Vorgerd M, Zange J. Treatment of glycogenosys type V (McArdle disease) with creatine and ketogenic diet with clinical scores and with 31P-MRS on working leg muscle. Acta Myol. juill 2007;26(1):61-3.
- 58. Vorgerd M, Zange J, Kley R, Grehl T, Hüsing A, Jäger M, et al. Effect of high-dose creatine therapy on symptoms of exercise intolerance in McArdle disease: double-blind, placebo-controlled crossover study. Arch Neurol. janv 2002;59(1):97-101.
- 59. Nutritional ketosis in McArdle Disease: A situation report (IAMGSD;2018).

Douleur

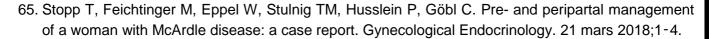
- 60. Buckley JP, Quinlivan RM, Sim J, Eston RG, Short DS. Heart rate and perceived muscle pain responses to a functional walking test in McArdle disease. Journal of Sports Sciences. 2 oct 2014;32(16):1561-9.
- 61. Rommel O, Kley RA, Dekomien G, Epplen JT, Vorgerd M, Hasenbring M. Muscle pain in myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): the role of gender, genotype, and pain-related coping. Pain. oct 2006;124(3):295-304.

Imagerie

- 62. de Kerviler E, Leroy-Willig A, Duboc D, Eymard B, Syrota A. MR quantification of muscle fatty replacement in McArdle's disease. Magn Reson Imaging. 1996;14(10):1137-41.
- 63. de Kerviler E, Leroy-Willig A, Jehenson P, Duboc D, Eymard B, Syrota A. Exercise-induced muscle

- modifications: study of healthy subjects and patients with metabolic myopathies with MR imaging and P-31 spectroscopy. Radiology. oct 1991;181(1):259-64.
- 64. Jehenson P, Leroy-Willig A, de Kerviler E, Duboc D, Syrota A. MR imaging as a potential diagnostic test for metabolic myopathies: importance of variations in the T2 of muscle with exercise. AJR Am J Roentgenol. août 1993;161(2):347-51.

Grossesse



Annexe 1. Liste des participants

Coordination : Pr Sabrina SACCONI, Neurologue, Nice & Pr Pascal LAFORET Neurologue, Paris.

Comité de rédaction		
Dr Emmanuelle CAMPANA- SALORT	Neurologue, Marseille	
Dr François PETIT	Généticien, Paris	
Pr Léonard FEASSON	Physiologiste / Myologue, Saint- Etienne	
Dr Nathalie STREICHENBERGER	Anatomopathologiste, Lyon	
Dr Pascal CINTAS	Neurologue, Toulouse	
Dr Roseline FROISSART	Biochimiste/Généticienne, Lyon	
Dr Jean-Yves HOGREL	Directeur de recherche, Paris	
Pr Pascal LAFORET	Neurologue, Paris	
Pr Sabrina SACCONI	Neurologue, Nice	
Pr Serge COLSON	PU Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportive, Nice	
Mme Charlotte MANIEL	Attachée de Recherche Clinique, Nice	

Comité de lecture	
Dr Edoardo MALFATTI	Neurologue, Paris
Pr Pascale de LONLAY	Coordonnatrice de centre expert, Paris
Dr Jon Andoni ECHANIZ- LAGUNA	Neurologue, Paris
Mme Anne HUGON	Vice-Présidente de l 'AFG
M. Richard BEUGNE	Patient référent de l'AFG

Dr Nicolae GRECU	Neurologue, Nice
Dr Luisa VILLA	Neurologue, Nice
Mme Carole GAVAZZA	Psychologue, Marseille
Mme Ingrid BERNARD	Psychologue, Nice
M. Jérémy GARCIA	Kinésithérapeute, Nice
Mme Marie-Christine KADAOUI EL ABASSI	Diététicienne, Nice

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA- Réunion- Rhône Alpes

Site coordonnateur:

AP-HM - La Timone Marseille (Pr Shahram ATTARIAN)

Sites constitutifs:

CHU de La Réunion SUD (Dr Ariane CHOUMERT)

HC Lyon (Dr Philippe PETIOT)

CHU de Saint-Etienne (Pr Jean Christophe ANTOINE)

CHU de Nice (Pr Sabrina SACCONI)

Centres de compétence :

CHU de Grenoble (Dr Klaus DIETERICH)

CH de Cannes (Dr Christophe PERRIN)

CHU de La Réunion NORD (Dr Michel CAMPECH)

Hôpital d'Enfants - Association Saint François d'Assise Saint Denis La Réunion (Dr Anne PERVILLE)

Hôpital d'Instruction des Armées de Toulon (Dr Anthony FAIVRE)

CHU de Clermont-Ferrand (Dr Catherine SARRET)

Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/lle de France

Site coordonnateur:

APHP- Pitié Salpêtrière Paris (Pr Bruno EYMARD)

Sites constitutifs:

APHP- Trousseau Paris (Dr Arnaud ISAPOF)

APHP- Pitié Salpêtrière Paris (Pr Bertrand FONTAINE)

APHP- Raymond Poincaré Paris (Pr Pascal LAFORET)

APHP- Necker Paris (Pr Isabelle DESGUERRE)

APHP- Cochin Paris (Dr Karim WAHBI)

APHP- Henri Mondor Paris (Dr François Jérôme AUTHIER)

CHU de Lille (Dr Sylvie NGUYEN THE TICH)

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (Dr Andoni ECHANIZ LAGUNA)

CHU de Nancy (Dr Marc DEBOUVERIE)

CHU de Reims (Pr François Constant BOYER)

Centres de compétence :

APHP- Rothschild Paris (Dr Philippe THOUMIE)

APHP- Tenon Paris (Pr Sophie PERIE)

APHP- Hôpital Marin de Hendaye (Dr Jon Andoni URTIZBEREA)

CHU de Rouen (Dr Lucie GUYANT-MARECHAL)

CHRU de Tours (Dr Sylvie PELLIEUX)

CHU de Côte de Nacre – Caen (Pr Françoise CHAPON)

CHU d'Amiens (Dr Anne Gaëlle LE MOING)

CHU de Dijon (Dr Agnès JACQUIN-PIQUES)

CHU de Besançon (Pr Laurent TATU)

Centre de soins de suite et de réadaptation Marc Sautelet de Villeneuve-d'Ascq (Dr Marie Céline GELLEZ)

Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)

Site coordonnateur:

CHU de Bordeaux (Dr Guilhem SOLE)

Sites constitutifs:

CHU de Toulouse (Pr Pascal CINTAS)

CHU de Montpellier (Pr François RIVIER)

CHU de Nantes (Pr Yann PEREON)

CHU d'Angers (Dr Aleksandra NADAJ-PAKLEZA)

CHRU de Brest (Dr Sylvain BROCHARD)

CHU de la Martinique (Dr Rémi BELLANCE)

Centres de compétence :

CHU de Pointe à Pitre/ Abymes (Pr Annie LANNUZEL)

CH de la Côte Basque (Dr Olivier FLABEAU)

CHU de Nîmes (Dr Dimitri RENARD)

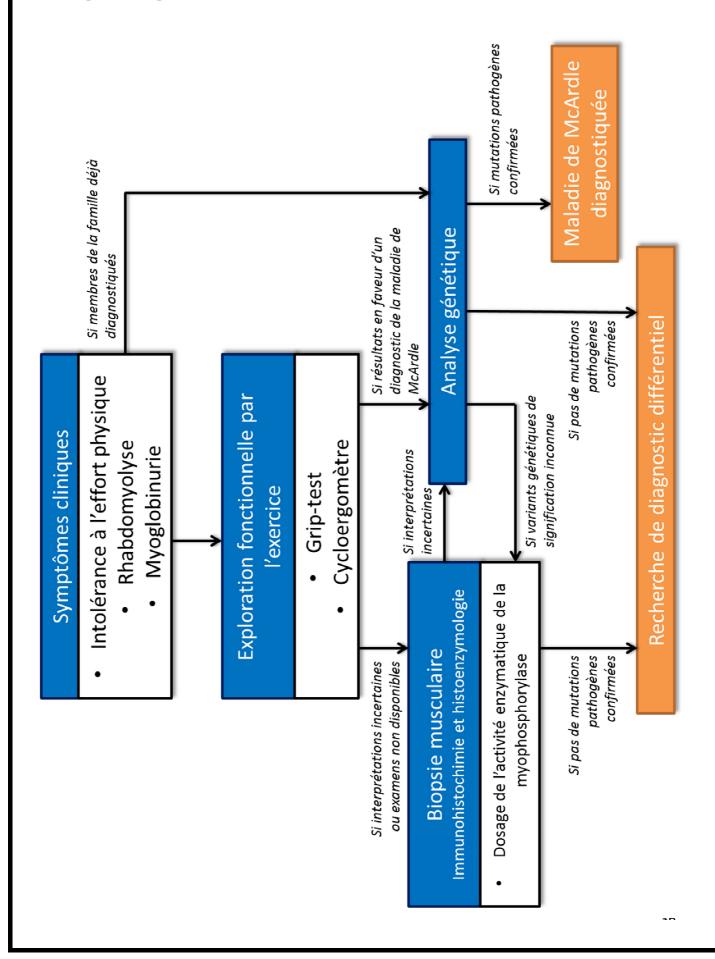
CHU de Rennes (Dr Mélanie FRADIN)

CHRU de Tours (Dr Sylvie PELLIEUX)

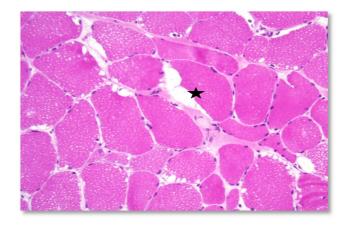
CH Bretagne Atlantique – Vannes (Dr Hubert JOURNEL)

CHU de Poitiers (Pr Jean Philippe NEAU)

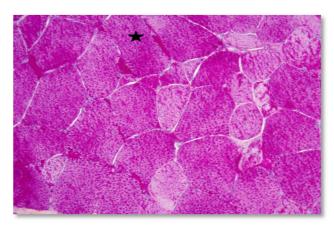
Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique



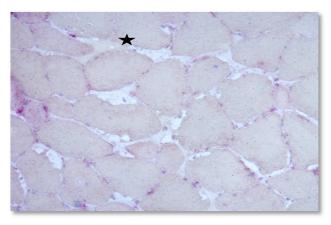
Annexe 4. Planche illustrative d'une biopsie musculaire



HPS X20



PAS X20



PHOSPHATASE ACIDE X20

➤ Vacuole de glycogène HPS : optiquement vide PAS + Phosphatase acide -

Annexe 5. Liste des médicaments déconseillés

Il n'y a pas de réelle contre-indication médicamenteuse, seulement des médicaments déconseillés à prescrire avec prudence :

- Anesthésiques généraux inhalés :
 - o Protoxyde d'azote (N₂O)
 - o Halothane (Fluothane[®], Halothane[®])
 - o Isoflurane (Forène[®], Isoflurane[®])
 - o Desflurane (Suprane®, Desflurane®)
 - Sévoflurane (Sévorane[®])
- Myorelaxants utilisés dans les protocoles d'anesthésie générale :
 - o les benzodiazépines (Diazépam, Oxazépam...);
 - o la méphénésine (Décontractyl®)
 - o le méthocarbamol (Lumirelax®)
 - o le thiocolchicoside (Coltramyl[®], Miorel[®])
- Médicaments hypolipémiants :

Statines (Atorvastatine, Cérivastatine, Simvastatine)

Annexe 6. Adresses et sites web utiles

PNDS disponible sur : www.has-sante.fr (rubrique Filière de santé Nationale Maladies Rares)

1. Associations de patients :

Association Francophone des Glycogénoses (AFG):

Secrétariat :

21 rue de la Mare de Troux 78280 Guyancourt 06 09 76 53 44

secretariat@glycogenoses.org

Référent McArdle e-mail : richard.beugne@gmail.com

Site web: http://www.glycogenoses.org

Association Française contre les Myopathies :

AFM-Téléthon 1 rue de l'Internationale **BP 59** 91002 Evry cedex

Tél: +33 (0)1 69 47 28 28

Site web: http://www.afm-telethon.fr

Alliance Maladies Rares:

96 rue Didot 75014 Paris

Tél: +33 (0)1 56 53 53 40

Site web: https://www.alliance-maladies-rares.org/

2. Maladies Rares Info service - Plateforme d'appel et d'informations des maladies rares interfilières

Source Internet: http://www.maladiesraresinfo.org/

3. Informations générales

- Orphanet, portail des maladies rares et des médicaments orphelins : http://www.orphanet.net/ (Rubrique : maladie de McArdle)
- Filnémus, filière de santé maladies rares : http://www.filnemus.fr/
- Maladies Rares Info service, plateforme d'appel et d'informations des maladies rares interfilières : https://www.maladiesraresinfo.org/

Annexe à l'article D160-4 (ALD30) :

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=05B8VOIRB4846B2B617F97F8A1B2 43D1B9.tpdila10v_2?idArticle=LEGIARTI000034369178&cidTexte=LEGITEXT000006073189&cate gorieLien=id&dateTexte=

4. Liens utiles	
Grip-test: PowerPoint video sur https://slideo.sur https://www.euromacregistry.eu/	
	40

Annexe 7. Liste des laboratoires spécialisés

AUVERGNE-RHONE-ALPES - BRON

Diagnostic de la glycogénose type 5 (mutation fréquente du gène PYGM)

Service Maladies héréditaires du métabolisme, dépistage néonatal et biologie foeto-maternelle

Centre de Biologie et Pathologie Est

CHU de Lyon HCL - GH Est

59 Boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX

France

Téléphone: +33 (0)4 72 12 96 32

Fax: +33 (0)4 72 12 97 20

Contexte(s): Diagnostic postnatal

Spécialité(s): Génétique moléculaire, Biochimie génétique

Objectif(s) : Analyse de mutation ciblée, Séquençage des régions codantes, Analyse de délétion /

duplication, Essai d'analytes /enzymes

Technique(s): Séquençage par NGS (excepté WES), Séquençage par Sanger

AUVERGNE-RHONE-ALPES - BRON

Diagnostic de glycogénoses (Panel) Centre de Biologie et Pathologie Est CHU de Lyon HCL - GH Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX

France

Téléphone: +33 (0)4 72 12 96 32

Fax: +33 (0)4 72 12 97 20

Contexte(s) : Diagnostic postnatal Spécialité(s) : Génétique moléculaire

Objectif(s) : Analyse de mutation ciblée, Séquençage des régions codantes, Analyse de délétion /

duplication

Technique(s): Séquençage par NGS (excepté WES), Séquençage par Sanger

AUVERGNE-RHONE-ALPES - GRENOBLE

Diagnostic en biochimie de la maladie de McArdle (screening par Western blot puis activité de la myophosphorylase musculaire)

Secteur Enzymopathies

Département de Biochimie, Toxicologie et Pharmacologie

CHU de Grenoble site Nord - Institut de biologie et de pathologie

Boulevard de la Chantourne

38043 GRENOBLE CEDEX 9 France

Téléphone: +33 (0)4 76 76 54 83

Fax: +33 (0)4 76 76 56 08

Contexte(s): Diagnostic postnatal Spécialité(s): Biochimie génétique Objectif(s): Expression protéique Technique(s): Western Blot

GRAND-EST - STRASBOURG

Diagnostic de la myopathie (Panel) CHU de Strasbourg - Hôpital Civil 1 Place de l'Hôpital - BP 426 67091 STRASBOURG CEDEX France

Téléphone: +33 (0)3 69 55 07 77

Fax: +33 (0)3 69 55 18 94

Contexte(s) : Diagnostic postnatal Spécialité(s) : Génétique moléculaire

Objectif(s): Analyse de mutation ciblée, Criblage de mutations et analyse de séquence d'exons spécifiques Technique(s): Séquençage par NGS (excepté WES), Séquençage par Sanger, PCR et techniques

associées

ILE-DE-FRANCE - CLAMART

Diagnostic en biologie moléculaire de la glycogénose de type V (gène *PYGM*) GHU Paris-Sud - Hôpital Antoine Béclère 57 rue de la Porte de Trivaux 92140 CLAMART France

Téléphone: +33 (0)1 45 37 45 27

Fax: +33 (0)1 45 37 43 20

Contexte(s) : Diagnostic postnatal Spécialité(s) : Génétique moléculaire

Objectif(s): Séquençage des régions codantes, Analyse de délétion / duplication

Technique(s): Séquençage par Sanger, PCR et techniques associées

ILE-DE-FRANCE - CRÉTEIL

Diagnostic des glycogénoses de types 2, 5 et 7 sur biopsies musculaires Service d'Histologie Département de Pathologie

CHU Henri Mondor

51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 CRÉTEIL CEDEX

France

Téléphone: +33 (0)1 49 81 27 32

Fax: +33 (0)1 49 81 27 33

Contexte(s): Diagnostic postnatal

Spécialité(s) : Pathologie

PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR - MARSEILLE

Diagnostic en biologie moléculaire de la maladie de McArdle (gène *PYGM*)
Laboratoire de biologie moléculaire
Génétique Oncologique et Endocrinienne
CHU de Marseille - Hôpital de la Conception
147 Boulevard Baille
13385 MARSEILLE CEDEX 5
France

Téléphone : +33 (0)4 91 38 39 16 Autre Téléphone : +33 (0)4 91 38 13 42

Fax: +33 (0)4 91 38 30 81

Contexte(s) : Diagnostic postnatal Spécialité(s) : Génétique moléculaire

Objectif(s): Analyse de mutation ciblée, Séquençage des régions codantes Technique(s): Séquençage par NGS (excepté WES), Séquençage par Sanger

PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR - MARSEILLE

Diagnostic des glycogénose de type 5 et de type 7 par méthode de résonance magnétique Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale Université de médecine Aix-Marseille Université 27 bd Jean Moulin 13385 MARSEILLE France

Téléphone: +33 (0)4 91 32 48 01

Fax: +33 (0)4 91 25 65 39

Contexte(s) : Diagnostic postnatal Spécialité(s) : Imagerie médicale

PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR - NICE

Diagnostic Clinique et Paraclinique des glycogénoses Système Nerveux Périphérique et Muscle Pôle Neurosciences/Rhumatologie Université Nice Côte d'Azur Hôpital Pasteur 2, 30 Voie Romaine

06001 NICE France

Téléphone : +33 (0)4 92 03 57 57 Fax : +33 (0)4 92 03 22 44

Contexte(s) : Diagnostic postnatal

Spécialité(s) : Myologie