



HYPERCKÉMIE

Stratégie diagnostique

L'augmentation du taux sérique de créatine kinase (hyperCKémie) constitue une cause fréquente de consultation neuromusculaire.

Elle peut relever d'étiologies multiples. Un interrogatoire minutieux, couplé à un examen clinique attentif et à un bilan biologique simple orientent les investigations. Dès les causes simples éliminées, le recours à un centre spécialisé neuromusculaire pourvu d'un plateau technique adapté, est indispensable.

Les recommandations qui suivent reprennent les conclusions de l'Atelier "Stratégie diagnostique d'une hyperCKémie" des Journées de Recherche Clinique organisées en mai 2007 par l'AFM.

JANVIER 2013



DU PHYSIOLOGIQUE au pathologique

L'augmentation modérée du taux de créatine kinase (CK) peut être physiologique. Une élévation importante, supérieure à trois fois la normale (3N), doit être contrôlée à plusieurs reprises. Elle peut également relever d'une situation physiologique.

Augmentation modérée des CK

Une augmentation de créatine kinase (CK) inférieure à 3N (400 à 600 UI/l selon les laboratoires), est considérée comme modérée. Fréquente, cette situation a peu de valeur en l'absence de contexte clinique précis. En effet, une telle élévation peut être physiologique, le taux de CK connaissant de grandes variations en fonction du sexe, de l'ethnie, de l'âge, de la masse musculaire et du degré d'activité physique. Ainsi, une hyperCKémie modérée s'avère plus fréquente chez les hommes, les personnes d'ethnie noire, les sujets musclés, les actifs et les nouveau-nés. La CK peut également augmenter de façon modérée à la suite d'un traumatisme musculaire mineur, d'une injection intramusculaire, d'un électromyogramme, d'un exercice physique (surtout s'il est intense, prolongé et inhabituel) ou d'un prélèvement sanguin sous garrot chez l'enfant.

Élévation importante des CK

Un taux élevé de CK (> 3 fois la normale) doit être vérifié à plusieurs reprises et il faut établir une cinétique de son évolution.

Si le patient est sportif ou qu'il a une activité physique intense, notamment professionnelle, un contrôle du dosage de la créatine kinase s'impose en dehors de l'activité physique, si possible à 8 jours.

Hors ces situations physiologiques, une hyperCKémie peut se rencontrer dans de nombreuses pathologies neuromusculaires (myopathies métaboliques, myosites, dystrophies musculaires...) dont elle est parfois la seule manifestation. Des affections endocriniennes, toxiques, médicamenteuses ou infectieuses peuvent également engendrer une hyperCKémie.

Une évaluation de leur apport dans l'exploration d'une hyperCKémie paraît souhaitable. *A contrario*, le dosage des autres enzymes pour partie d'origine musculaire (aldolase, LDH, transaminases) n'apporte rien au diagnostic, ni au suivi des patients.

Les différents contextes cliniques d'une hyperCKémie

En pratique clinique, les circonstances les plus habituelles de découverte d'une hyperCKémie sont :

- un tableau de **rhabdomyolyse aiguë**, avec myalgies, urines foncées et impotence musculaire, avec un risque d'insuffisance rénale aiguë (30% environ) ; un contexte évocateur de **pathologie neuromusculaire** : déficit, douleur, fatigue, etc.
- à l'occasion d'un **bilan dans une famille** où existe une pathologie neuromusculaire connue ou suspectée ;
- une **découverte fortuite** lors d'un bilan systématique chez un patient asymptomatique : avant traitement par un hypolipémiant, exploration d'une élévation des transaminases, etc.

Quand le métabolisme du muscle est défaillant

Les myopathies métaboliques se caractérisent par un dysfonctionnement énergétique musculaire qui porte sur le métabolisme glucidique (glycogénoses), lipidique (lipidoses) ou mitochondrial. Ces myopathies peuvent se manifester par des myalgies déclenchées par l'effort ou par une intolérance à l'effort. Deux examens complémentaires orientent le diagnostic : l'épreuve d'effort et la spectroscopie IRM musculaire du phosphore 31. Un bilan cardiaque avec échographie doit être réalisé de façon systématique. Le plus souvent, l'étude histo-enzymologique de la biopsie musculaire permet le diagnostic.

La CK et ses trois isoenzymes

La CK est une enzyme à la fois cytosolique et mitochondriale. Elle se localise pour l'essentiel dans le muscle squelettique, le myocarde et le cerveau. Il s'agit d'un dimère, composé de deux sous-unités : M (pour muscle) et B (pour *brain*). Leurs diverses associations aboutissent à la constitution de trois isoenzymes : CK-MM, CK-MB et CK-BB. Le cerveau contient uniquement de la CK-BB, dont le taux peut augmenter en cas d'accident vasculaire cérébral. Le muscle squelettique contient presque exclusivement de la CK-MM, et le myocarde renferme une forte proportion de CK-MB. Seuls les isoenzymes MM et MB sont présents dans le sang à l'état physiologique. Plus rarement, on détecte de la CK mitochondriale et des formes atypiques de créatine kinase (les macroCK). Devant une hyperCKémie, quantifier chaque isoenzyme permet surtout d'éliminer, en aigu, un infarctus du myocarde. Hors cette éventualité, l'intérêt de doser les isoenzymes de la créatine kinase, en particulier les macroCK, reste discuté.

LES GRANDS PRINCIPES

L'interrogatoire, l'examen clinique et un bilan biologique réduit permettent de diagnostiquer les causes fréquentes d'hyperCKémie.

Si ce premier bilan est négatif, le recours à un centre spécialisé est recommandé. Ce même recours est conseillé si le taux de créatine kinase atteint une valeur très élevée de façon transitoire ou dépasse trois fois la normale (3N) sur plusieurs dosages, ou encore si des signes cliniques évocateurs d'une maladie neuromusculaire sont présents.

L'hyperCKémie idiopathique : un diagnostic d'élimination

L'hyperCKémie idiopathique se définit* par une élévation persistante du taux plasmatique de créatine kinase sans manifestation clinique, électromyographique ni histologique.

Dans ce contexte, vérifier le taux de créatine kinase plasmatique chez d'autres membres de la famille peut s'avérer utile car l'hyperCKémie idiopathique a parfois un caractère familial.

* Rowland et al. 1980.

Maladie neuromusculaire : une éventualité rare

Une étude prospective* a évalué la prévalence de l'hyperCKémie à 11,2% dans un service de médecine. L'infarctus du myocarde s'est avéré être son origine la plus fréquente (32%), suivi par la prise de drogues, les chutes, les hématomes, les injections intramusculaires (16%) et les tumeurs malignes (11%). Une maladie neuromusculaire a été retrouvée chez 2% des patients seulement. Dans six cas sur dix, au moins deux causes d'hyperCKémie ont été détectées.

* Serum creatine kinase elevation in a medical department, Kodatsch I; Finsterer J; Stöllberger C, Acta medica Austriaca 2001; 28(1):11-5.

Éliminer les causes fréquentes d'hyperCKémie

En présence de toute hyperCKémie, l'interrogatoire recherche des antécédents familiaux de pathologie neuromusculaire, cardiaque ou d'épisode suspect d'hyperthermie maligne. Il recherche également chez le patient une intolérance à l'effort, des épisodes de myoglobinurie ou de crampes, la prise de médicaments ou de toxiques. Il apprécie enfin le degré d'activités physique et sportive. L'examen clinique, soigneux, s'attache à détecter des signes évocateurs d'une pathologie neuromusculaire : modification des réflexes, déficit moteur, hypertrophie ou atrophie musculaire, fasciculations, myokimies, myotonie, rétractions tendineuses, etc.

Des tests cliniques simples peuvent s'avérer utiles, tels que **l'épreuve du brassard** comme exploration de première intention d'un diagnostic de glyco-génose (test d'ouverture et de fermeture du poing après avoir gonflé un brassard à tension : incapacité à poursuivre l'effort au-delà de 30 secondes). Un bilan biologique recherche une

anomalie métabolique (hypokaliémie, hyponatrémie) et une hypothyroïdie. Une recherche de myoglobinurie est recommandée si le taux de créatine kinase est très élevé.

Cette première étape permet d'éliminer les causes fréquentes d'hyperCKémie : traumatisme, effort, médicaments, anomalies ioniques, hypothyroïdie.

Si l'hyperCKémie n'a pas d'explication à ce terme, que le taux de créatine kinase est très élevé de façon transitoire ou persiste à un taux supérieur à 3 fois la normale sur plusieurs dosages, ou encore qu'il existe des signes cliniques évocateurs d'une pathologie neuromusculaire, il est recommandé d'adresser le patient à un centre spécialisé. Cette structure doit pouvoir réaliser, au minimum, une épreuve d'effort standardisée ainsi qu'une biopsie musculaire dans des conditions qui permettent au moins un examen morphologique, histo-enzymologique et une étude des protéines membranaires (immuno-histochimique, *western-blot*). A noter que, chez l'enfant, certaines investigations seront plus difficiles à réaliser, en particulier l'épreuve d'effort.

Patient asymptomatique : jusqu'où pousser les explorations ?

Face à une hyperCKémie persistante, supérieure à 3 fois la normale, vérifiée par plusieurs dosages et sans symptômes ni antécédents évocateurs, le bilan à proposer demeure difficile à codifier. Il dépend du taux de créatine kinase et du contexte. Sa rentabilité va de 16 à 66%, selon les études. Les chances d'aboutir à un diagnostic précis sont plus élevées si le taux de créatine kinase est supérieur à 2 000 UI/l, chez l'enfant et si les investigations sont poussées. En amont, il convient de discuter avec le patient,

ou ses parents, de l'utilité de rechercher une pathologie neuromusculaire. De même, en cas de pathologie neuromusculaire familiale connue, il est recommandé d'informer le patient (ou ses parents) des conséquences d'investigations destinées à savoir s'il est ou non porteur de la maladie familiale et du bénéfice qu'il peut en tirer, avant de pratiquer des explorations spécifiques. En dehors de tout contexte évocateur, deux étiologies d'hyperCKémie méritent une attention particulière :

- femme porteuse d'une dystrophinopathie liée à l'X :

Une hyperCKémie, même modérée, peut témoigner chez une femme du fait qu'elle est transmettrice de la



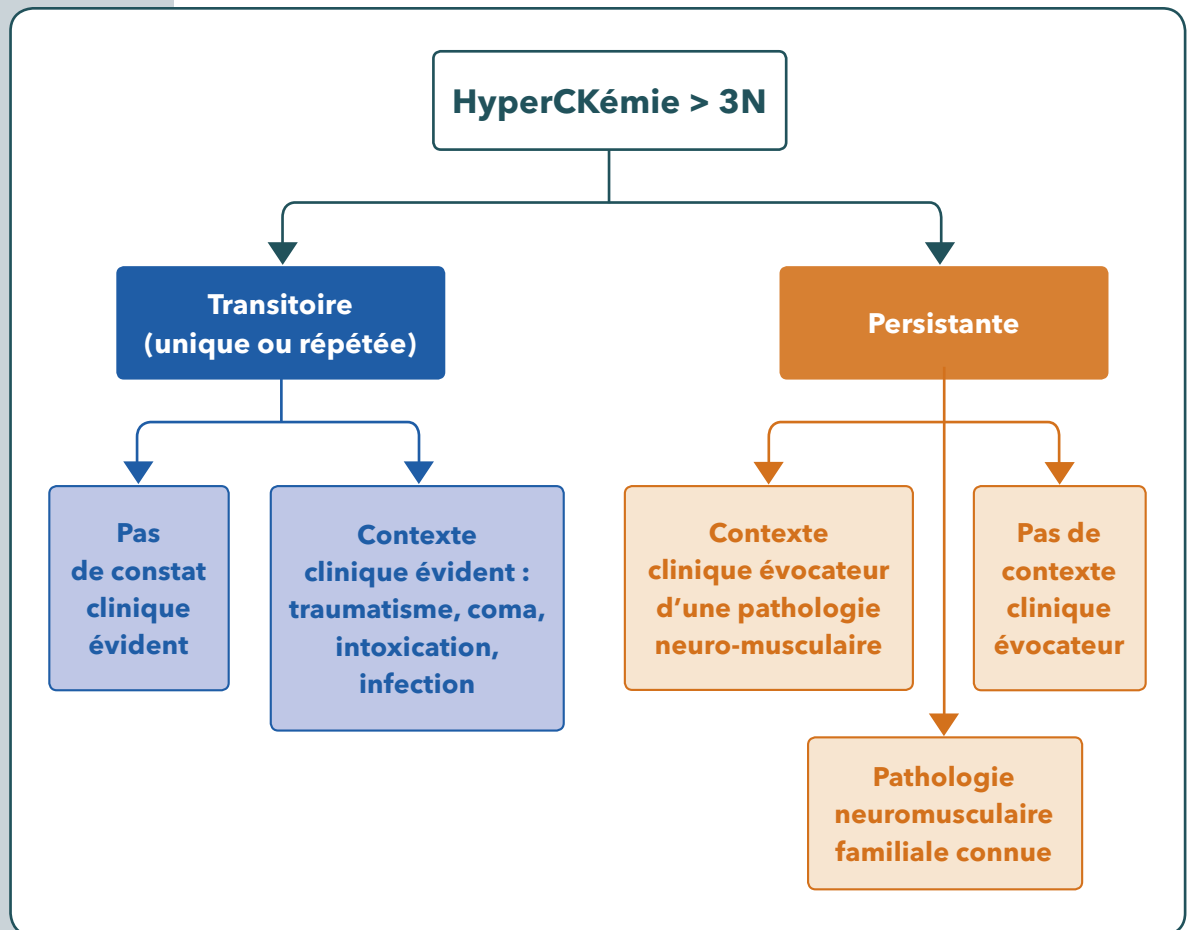
dystrophie musculaire de Duchenne. Si elle est en âge de procréer et désire une grossesse, il est recommandé de l'informer des conséquences d'une telle éventualité avant de lui proposer un diagnostic de biologie moléculaire.

- **risque d'hyperthermie maligne :**

De transmission autosomique dominante, l'hyperthermie maligne est une maladie pharmacogénétique des muscles squelettiques qui se manifeste lors de l'exposition à des gaz anesthésiques volatils puissants et, plus rarement, lors d'un exercice physique intense ou à la chaleur.

Une hyperCKémie peut témoigner d'un risque d'hyperthermie maligne. Il n'existe pas de test simple et facilement accessible qui permette d'objectiver ce risque.

Face à toute élévation la créatine kinase plasmatique chez un patient asymptomatique, il faut donc rechercher de façon attentive des antécédents familiaux de ce type ou de petits signes cliniques évocateurs (hypertrophie des masséters). En cas de doute, il est recommandé de remettre au patient une carte qui mentionne ce risque.



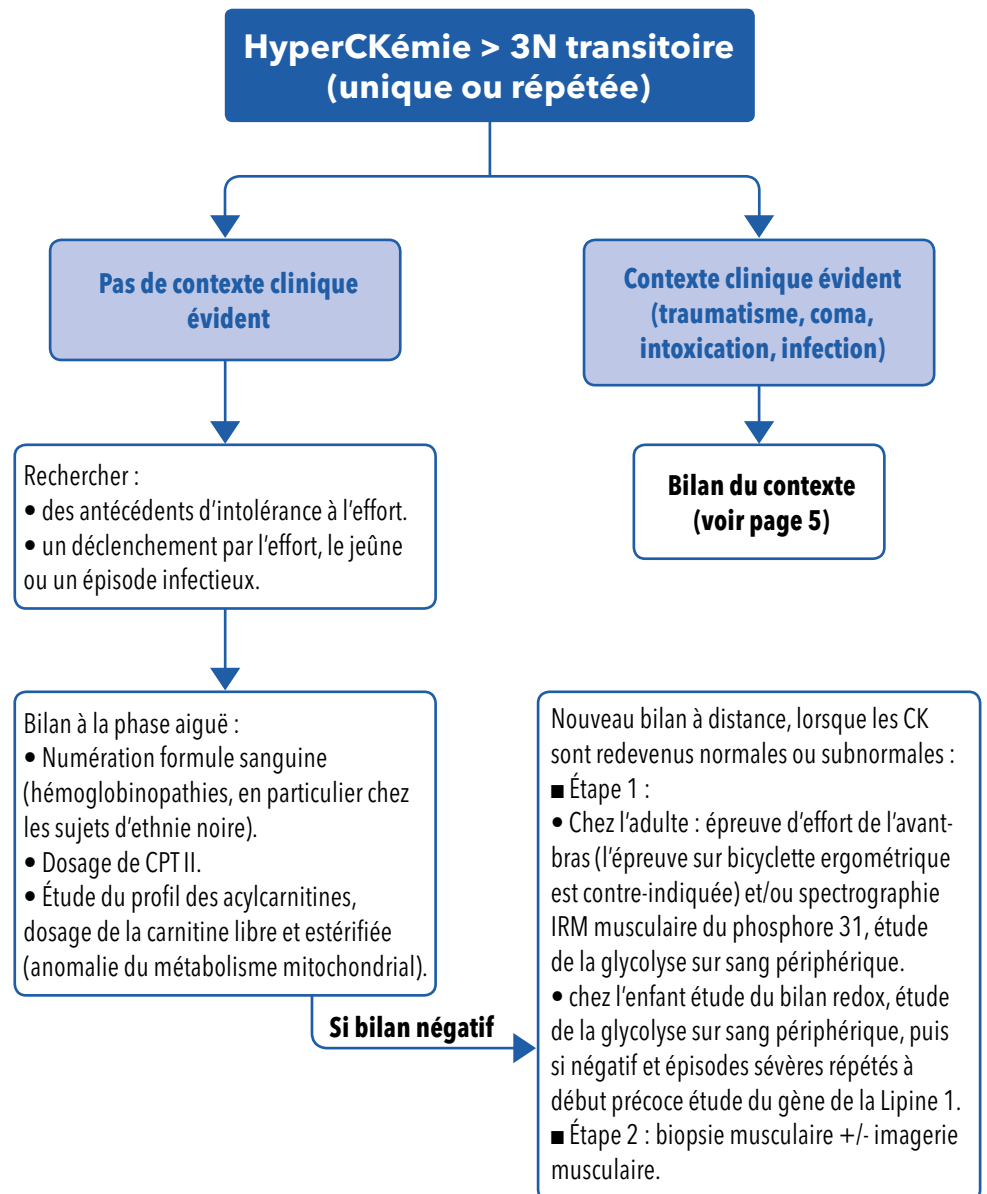


Principales causes d'hyperCKémie > 3N aiguë transitoire (avec ou sans rhabdomyolyse clinique)

Coma, crush syndrome, délire aigu, coup de chaleur, effort intense
Toxique : alcool, champignon
Médicamenteux : hypocholestérolémiants, neuroleptiques (syndrome malin)
Virale : entérovirus (coxsackie), adénovirus, HIV...
Hémoglobinopathies (hémolyse)
Pathologie musculaire
<ul style="list-style-type: none"> • Glycogénoses : maladie de McArdle, déficit en phosphorylase kinase, maladie de Tarui, maladie de Cori-Forbes
<ul style="list-style-type: none"> • Trouble du métabolisme lipidique : déficit en carnitine palmitoyltransférase II (CPT II), déficit de la bêta oxydation (acyl-déshydrogénase à chaîne très longue, enzyme trifonctionnel), déficit en Lipine 1 (enfant)
<ul style="list-style-type: none"> • Dystrophies musculaires : Dystrophinopathies (myotonie congénitale de Becker)

Principales causes d'hyperCKémie > 3N persistante

Activité musculaire intense	Exercice physique répété, dyskinésies, mouvements anormaux intenses
Traumatismes musculaires répétés	
Médicamenteuse	Hypolipémiants, bêta-bloquants, cimétidine, pénicillamine, énalapril, captopril, colchicine, procainamide, neuroleptiques, zidovurine...
Toxique	Alcool
Métabolique	Hypothyroïdie, hypokaliémie, hyponatrémie
Maladies du motoneurone et autres maladies neurologiques	Sclérose latérale amyotrophique (SLA), amyotrophie spinale, amyotrophie bulbospinale lié à l'X (maladie de Kennedy), neuroacantocytose (syndrome de McLeod)
Maladies musculaires	<ul style="list-style-type: none"> • Myosites inflammatoires : polymyosite, dermatomyosite, myosite focale, myosite nécrosante, myosite à inclusions, myosite infectieuse (trichinose...) • Tumeurs musculaires • Dystrophies musculaires : dystrophinopathies (dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker au début de leur évolution, formes transmettrices), dysferlinopathie, sarcoglycanopathie, FKRP, cavéolinopathie, calpaïnopathie, mutations de l'anoctamine 5 • Glycogénoses : maladies de McArdle, de Pompe, de Tarui et de Cori-Forbes, déficit en phosphorylase kinase • Trouble du métabolisme lipidique : déficit en carnitine palmitoyltransférase II (CPT II) • Mitochondriopathie (rare) • PROMM (rare) • Susceptibilité à l'hyperthermie maligne • HyperCKémie idiopathique



HyperCKémie > 3N persistante

Contexte clinique évocateur d'une pathologie neuromusculaire

Symptômes d'intolérance à l'effort isolés

- Étape 1 : profil des acylcarnitines plasmatiques, bilan cardiaque, puis épreuve d'effort sur bicyclette ergométrique ou à l'avant-bras +/- spectroscopie IRM et imagerie musculaire.
- Étape 2 : biopsie musculaire avec étude de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Déficit moteur, fatigabilité ou activité musculaire anormale

- Examen clinique évocateur d'une maladie du motoneurone : EMG, chez l'enfant test de biologie moléculaire (amyotrophie spinale).
- Myokimie, myotonie : EMG +/- test de biologie moléculaire (canalopathie, dystrophie myotonique).
- Examen clinique évocateur d'une pathologie musculaire déterminée : test de biologie moléculaire selon la clinique.
- Examen clinique en faveur d'une pathologie neuromusculaire sans orientation diagnostique formelle :
 - Étape 1 : EMG +/- imagerie musculaire
 - Étape 2 : biopsie musculaire si nécessaire.

Douleurs musculaires

- CK < 3N, examen clinique normal et douleurs peu spécifiques : biopsie musculaire habituellement non indiquée.
- CK > 3N : EMG pour orienter le diagnostic (syndrome neurogène ou myogène) puis imagerie musculaire avant biopsie musculaire.
- Patient sous hypolipémiant : élévation persistante CK souvent observée, même après arrêt du traitement, parfois révélatrice d'une pathologie musculaire sous-jacente. Réaliser une biopsie musculaire s'il existe des signes cliniques en faveur de cette hypothèse.

Pathologie neuromusculaire familiale connue

Avant exploration, informer

le patient ou ses parents des conséquences des investigations. Un conseil génétique peut être proposé.

Pas de contexte clinique évocateur

- **Âge, sexe, race, masse musculaire** (hyperCKémie physiologique).
- Éliminer les causes **médicamenteuses, toxiques, métaboliques** (hypothyroïdie, hypokaliémie, hyponatrémie) et les hyperCKémie liées à une **activité physique répétée**.

Bilan négatif

- Vérifier les CK plusieurs fois, et discuter avec le patient ou ses parents de l'utilité de rechercher une pathologie neuromusculaire.
- Pas d'investigations si CK < 3N, sauf cas particuliers : recherche d'isoformes anormales de CK (macroCK).
- Si poursuite des explorations, bilan fonction du contexte et de la valeur des CK : EMG, imagerie musculaire, échographie cardiaque, épreuve d'effort, spectroscopie IRM, dosage de l'alpha-glucosidase, étude de la glycolyse, diagnostic de biologie moléculaire (FKRP, dystrophinopathie, cavéoline 3, anocatmine 5), biopsie musculaire avec test de contracture *in vivo*.
- Vérifier les CK chez d'autres membres de la famille (hyperCKémie familiale idiopathique).

Cas particuliers

- **Risque d'hyperthermie maligne :** recherche attentive d'antécédents familiaux et de signes évocateurs (hypertrophie des masséters). Remettre au patient une carte mentionnant ce risque en cas de doute.
- **Femme en âge de procréer :** après information, diagnostic de biologie moléculaire si désir de grossesse dans l'éventualité qu'elle soit transmettrice d'une maladie de Duchenne.

EN SAVOIR +

Sites Internet AFM

www.afm-telethon.fr

Publications médico-scientifiques de l'AFM, rédigées par une équipe de rédacteurs spécialisés (PDF téléchargeables à la rubrique Maladies neuromusculaires > Professionnels de santé > Publications)

www.myobase.org

Base documentaire dédiée aux maladies neuromusculaires, éditée par le service documentation de l'AFM

Avancées médico-scientifiques neuromusculaires

Fiche Technique Savoir et Comprendre, AFM, 2012

Principales maladies neuromusculaires

Fiche Technique Savoir et Comprendre, AFM, 2012

© AFM 01/13 • ISSN : 1769-1850 • Reproduction sans but lucratif autorisée en mentionnant l'origine

- Rédaction : S. Marion • Validation : J.C. Antoine
- Mise en page : a2i graphic
- Correspondance : myoinfo@afm.genethon.fr



Association reconnue d'utilité publique

1, rue de l'Internationale - BP 59 - 91002 Évry cedex
Tél. : 33 (0)1 69 47 28 28 - Fax : 33 (0)1 60 77 12 16
Siège social : AFM - Institut de Myologie
47-83, boulevard de l'Hôpital - 75651 Paris cedex 13
www.afm-telethon.fr