




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Revue générale

Thérapie par l'exercice et myopathies

Exercise therapy and myopathies

L. Féasson ^{a,b,*}, J. Verney ^{a,b}, F. Kadi ^c, V. Gautheron ^{a,d}, P. Calmels ^{a,d}, G.Y. Millet ^a

^a EA 4338, laboratoire de physiologie de l'exercice, université J. Monnet, Saint-Étienne, France

^b Unité de myologie, service de physiologie clinique et de l'exercice, hôpital Bellevue, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

^c School of health and medical sciences, université d'Örebro, Örebro Suède

^d Service de médecine physique et réadaptation, CHU de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 16 mars 2009

Reçu sous la forme révisée le

23 mai 2009

Accepté le 1 juillet 2009

Disponible sur Internet le

4 août 2009

Mots clés :

Renforcement musculaire

Entraînement en endurance

Activité physique

Fatigue

Recommandations

Keywords:

Resistance training

Aerobic exercise

Physical activity

Fatigue

Guidelines

RÉSUMÉ

Depuis les premiers consensus publiés au début des années 2000, la pratique d'une activité physique adaptée dans le contexte des myopathies a montré son innocuité et son intérêt s'est largement accru à l'image du nombre d'études dédiées à ce thème. Après quelques rappels fondamentaux sur les modalités d'exercice, les contraintes mécaniques qui en résultent et les bénéfices musculaires attendus sont présentés les arguments scientifiques en faveur de la thérapie par l'exercice chez les patients myopathes. Compte tenu de la complexité du sujet, tenant de la diversité des étiologies, de leur rareté mais aussi de la variété des entraînements musculaires, quelques illustrations de modalités d'exercice et de résultats obtenus dans certaines myopathies sont extraites d'études récentes. Enfin, ce travail de synthèse propose une actualisation des recommandations de prescription de la thérapie par l'exercice en pointant les principaux écueils à éviter et en présentant les préconisations utiles aux patients et aux acteurs médicaux et paramédicaux qui l'accompagnent.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Since the first consensus papers published early in the 2000s, a growing number of recent publications has shown that adapted physical activity is not only safe in the context of myopathy but also potentially effective as a therapeutic tool. After a short recall of the different exercise modalities, the mechanical strain they induce and the expected muscular benefits, the present paper reviews the different studies related to exercise therapy in myopathic patients and provides a critical analysis of the topic. Myopathies are rare diseases with many different etiologies and a large number of training modalities which could be useful for the different muscular challenges have been proposed. We have chosen to focus on several specific training modalities and to discuss the results from the most recent papers. The purpose of this review is to, firstly, update physical training guidelines for patients with myopathy and, secondly, highlight some common pitfalls associated with this

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Leonard.Feasson@univ-st-etienne.fr (L. Féasson).

0035-3787/\$ – see front matter © 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.neurol.2009.07.006

strategy. This is particularly important for medical and allied professionals involved in prescribing and managing exercise therapy protocols.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

D'un premier abord, il peut paraître paradoxal de proposer un surcroît de travail à un muscle déficient, fatigable et potentiellement fragile, d'autant que des limitations fonctionnelles sont observées tout au long des gestes de la vie quotidienne des patients atteints d'une myopathie. Cependant, il est de notoriété publique que l'immobilisation ou la sous-utilisation d'un muscle conduit inexorablement à son atrophie et à la baisse de sa capacité à produire de la force. Ce phénomène a été largement démontré par des observations cliniques d'immobilisations plâtrées, au décours de séjours en réanimation ou encore à l'occasion d'expérimentations d'alitement prolongé et de travaux en apesanteur.

Selon l'adage anglo-saxon « use it or lose it ! » emprunté à Milbrandt (2008), cette règle du « utilise le ou perds le » s'applique d'autant plus au contexte des myopathies que le capital musculaire initial de ces patients est le plus souvent restreint.

De la conférence de consensus organisée en 2001 à Evry par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) et l'Association française contre la myopathie (AFM) sur le thème « Modalités, indications et limites de la rééducation dans les pathologies neuromusculaires non acquises », il a été essentiellement retenu en conclusion du chapitre consacré aux mobilisations actives et au renforcement musculaire qu'il ne semblait « plus socialement possible et scientifiquement justifié de proscrire toute activité physique ». Cependant, l'état des lieux bibliographique ne rapportait pas d'étude de niveau de preuve satisfaisant pour orienter plus précisément la prescription d'activité physique en fonction de chaque maladie musculaire. Un appel à de tels travaux était ainsi encouragé.

Dans ce contexte, après un bref rappel de la typologie des exercices physiques et de leurs conséquences musculaires, le but de cet article est de décrire le rationnel clinique et scientifique permettant de proposer une thérapie par l'exercice aux patients atteints de myopathies et de proposer des recommandations pratiques en ce sens.

1. Connaître les effets de l'exercice pour mieux le prescrire

1.1. Les différents types d'exercices

Dans le contexte général, la pratique régulière de l'exercice musculaire est largement reconnue comme un facteur positif en termes de santé publique. En particulier, une amélioration des fonctions cardiovasculaires, métaboliques, osseuses ainsi que psychologiques est classiquement retrouvée en accompagnement d'indéniables améliorations de la fonction musculaire et du maintien de son homéostasie (Inserm, 2008).

Lorsque l'on envisage d'améliorer la fonction musculaire, il est important de bien en définir les différentes dimensions. Tout d'abord, la force musculaire peut être statique ou

dynamique selon qu'elle est obtenue sans ou avec mouvement articulaire ou autrement dit sans ou avec modification de longueur du muscle exploré. Lorsqu'elle est exprimée à vitesse élevée, la force est dite explosive et évoque alors la puissance musculaire. Enfin, l'endurance de force relate la capacité à maintenir une force sous-maximale dans le temps. Selon le niveau d'intensité et la durée de l'exercice, des voies métaboliques de production énergétique sont sollicitées de façon plus ou moins soutenue. Ainsi, à l'occasion d'une activité courte et intense, la voie des phosphagènes (ou métabolisme anaérobie alactique) sera préférentiellement impliquée. Les paramètres de mesures fonctionnelles sont alors principalement la contraction maximale volontaire (CMV) ou répétition maximale (1-RM), le sprint court ou le saut vertical. Lors d'une activité intense développée sur une durée de l'ordre de 30 secondes à quelques minutes (sprint long, demi-fond...), la glycogénolyse anaérobie (ou métabolisme anaérobie lactique) est particulièrement mise à contribution et peut être appréciée par la lactatémie maximale ou le déficit maximal d'oxygène accumulé. Enfin, lors d'activités prolongées à l'image des sports d'endurance, le métabolisme aérobie repose d'abord sur l'oxydation des hydrates de carbone, puis la bêta-oxydation des lipides. Les paramètres reflétant ces aptitudes sont la consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_{2max}$), la cinétique de $\dot{V}O_2$ ou l'endurance. Cette dernière qualité est souvent appréciée à travers l'étude de points de rupture dans les relations lactatémie/puissance ou paramètres ventilatoires/puissance au cours de tests d'intensité croissante. C'est pourquoi, lorsqu'il s'agit d'envisager un protocole d'entraînement à l'exercice musculaire, qu'il soit majoritairement en force, plutôt axé sur l'endurance ou de type combiné, il convient de définir non seulement le type d'exercice, son intensité et sa durée et les modes de contractions musculaires impliqués mais aussi de choisir les paramètres d'évaluation correspondants. Il est également important de bien connaître les conséquences physiologiques et musculaires à court et long termes de l'exercice choisi.

1.2. Contraintes mécaniques imposées au muscle et courbatures

Depuis l'étude princeps de Théodore Hough (1902), la survenue des myalgies et de la fatigue associées à l'exercice dans les jours qui suivent l'effort a fait l'objet de nombreuses publications, y compris concernant l'impact tissulaire et cellulaire qui en découle. Durant quelques jours suivant un exercice, il est classiquement constaté :

- une douleur différée apparaissant en quelques heures et persistant plusieurs jours ;
- un déficit fonctionnel, caractérisé par une diminution de la force maximale volontaire (de l'ordre de -30 % de la valeur initiale pendant 24 à 48 heures) ;

- des modifications tissulaires essentiellement ultrastructurales observées sur la biopsie musculaire (Davies et White, 1981 ; Newham et al., 1983).

Les études en microscopie électronique montrent des perturbations fréquemment focalisées autour des stries Z qui sont l'objet de cisaillements. Pour les sarcomères les plus endommagés, il est observé une condensation extensive de l'ensemble du matériel myofibrillaire de la bande I correspondant à l'hypercontraction repérée à plus grande échelle lors d'études en microscopie photonique chez l'animal (Fridén, 1984). À cela s'ajoute une rupture de la régularité de disposition des myofibrilles adjacentes, mise en évidence par la perte de l'alignement des stries Z entre sarcomères voisins. Cela traduit les ruptures des filaments intermédiaires comme la desmine en charge des jonctions intermyofibrillaires (Lieber et Fridén, 1996). En observation photonique, chez l'humain sain, il est tout au plus évoqué une discrète irrégularité du calibre des fibres, la présence d'un œdème interstitiel et de rares noyaux internalisés dans certains myocytes.

La contrainte mécanique excessive est initiatrice de cette douleur, puis différents phénomènes chimiques secondairement engagés participent à son amplification. Cette succession des phénomènes mécaniques puis chimiques correspond à l'aspect différé des douleurs observées lors des courbatures ou « *delayed onset muscle soreness* ». En phase aiguë, l'apparition de lésions mécaniques sur le sarcolemme et les myofibrilles s'accompagne d'un œdème interstitiel et d'une perturbation de l'homéostasie calcique annonçant le début d'une réponse « inflammatoire » d'intensité très variable (MacIntyre et al., 1995). Selon le degré lésionnel, ces facteurs contribuent, lors de la phase différée, à une protéolyse d'éléments du cytosquelette endommagé ou à l'extrême à une nécrose cellulaire segmentaire par hypercontraction tétanique puis détersion des zones lésées. Cependant, chez le sujet sain ce phénomène est spontanément résolutif en quelques jours et la survenue de ces symptômes s'amende rapidement lorsque l'exercice est répété.

1.3. Rôle de l'exercice excentrique dans la survenue de dommages musculaires

Lors de la phase excentrique d'un mouvement (période durant laquelle le muscle se contracte contre son propre étirement, à l'exemple du quadriceps lors de la descente d'une marche), les tensions appliquées à la structure musculaire sont supérieures à celles mesurées en isométrique ou lors de la phase de raccourcissement comme en témoigne la relation force-vitesse initialement étudiée par Katz (1939) sur un muscle isolé de grenouille. Par ailleurs, il existe une très discrète variation de longueur des sarcomères (~1 %) au sein des myofibrilles (Huxley, 1953). Cette variation morphométrique induit également une modulation de la vitesse de contraction de chacun de ces sarcomères en série. Ainsi, selon l'hypothèse de Fridén, lors de la sollicitation excentrique, pour une même vitesse d'étirement donnée, une différence de tension importante peut apparaître entre deux sarcomères contigus et être à l'origine de lésions au niveau du sarcomère le plus fragile (Fridén et Lieber, 1992). Autrement dit, les dommages musculaires ne sont pas simplement proportionnels à la force

développée, ils sont en fait fonctions des tensions subies au cours de l'exercice. Ces tensions résultent de l'addition de la force produite par le muscle et des résistances passives inhérentes à sa structure (Lieber et Fridén, 1993). Malgré un coût énergétique moindre, le travail à forte composante excentrique impose au muscle des contraintes mécaniques importantes susceptibles d'engendrer des modifications structurales. Si la sollicitation excentrique est une condition favorisant la survenue des courbatures, elle n'en a cependant pas l'exclusivité : un exercice purement concentrique mais de très forte intensité aboutit également à des tensions importantes pouvant occasionner le même phénomène. Il est donc impératif de considérer ces données lorsqu'est envisagée la sollicitation d'un muscle malade, fragilisé dans sa structure, limité dans sa production énergétique ou encore faisant déjà l'objet d'une inflammation chronique.

1.4. Absence de marqueur idéal de sensibilité musculaire à l'exercice

La mesure de l'activité créatine phosphokinase (CK) plasmatique est la plus classiquement utilisée et plus particulièrement comme reflet de la modification de la perméabilité du sarcolemme. Les études quantitatives des lésions musculaires en microscopie électronique suggèrent qu'il n'existe pas de proportionnalité entre le taux d'activité CK dans le sang et les dommages sarcomériques. L'activité CK dans le sang présente le plus souvent un pic d'augmentation entre le deuxième et le cinquième jour après l'exercice. Cependant, il existe une importante variabilité interindividuelle de cette réponse CK après des exercices identiques. Les valeurs maximales rapportées dans la littérature s'étendent de quelques 250 UI/l à 24 heures jusqu'à des valeurs de plus de 30 000 UI/l lorsque l'exercice est excentrique et intense (Nosaka et Clarkson, 1996). Compte tenu de la masse maigre, il est plus souvent retrouvé une réponse CK plus intense chez les hommes que chez les femmes pour un exercice de même intensité relative. En revanche, la variabilité inter individuelle du dosage des CK ne semble pas être expliquée par l'âge, l'origine ethnique, la composition corporelle ou l'entraînement physique préalable des sujets.

2. Bénéfices musculaires attendus

2.1. Effet protecteur

L'adaptation aux courbatures témoigne de la plasticité musculaire à l'exercice. Il est établi depuis longtemps que la reproduction d'un exercice est suivie d'une diminution de l'intensité des symptômes qui caractérisent la sensibilité à ce même exercice (Hough, 1902 ; Stupka et al., 2001). Cela est un témoignage direct de la capacité d'adaptation du tissu musculaire aux contraintes de l'exercice. Cette adaptation protectrice de l'exercice initial sur les suivants, classiquement appelée « *the repeated bout effect* », peut présenter une rémanence mesurable sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois (Clarkson et al., 1992 ; Nosaka et al., 2001). Les mécanismes qui sous-tendent cet effet protecteur restent peu connus. Il peut toutefois être retenu des arguments en faveur

de la plasticité myofibrillaire. *Proske et Morgan (2001)* ont observé comme réponse adaptative à la course en descente, une augmentation significative (+11 %) du nombre de sarcomères en série dans les fibres musculaires. Cela a pour conséquence un raccourcissement de la longueur moyenne des sarcomères associé à une moins grande variabilité de celle-ci. Cette réduction de longueur des sarcomères conduit à un moindre étirement de chacun d'entre eux, leur conférant en particulier une meilleure protection vis-à-vis des contraintes intenses et/ou excentriques. Par ailleurs, d'autres études ont montré une amplification très significative (+250 %) de l'expression de la desmine, protéine de la strie Z, les jours suivant un exercice excentrique (*Barash et al., 2002 ; Feasson et al., 2002*). Or, la desmine est l'élément fondamental de la transmission radiale des contraintes mécaniques entre les myofibrilles. Ainsi, en accord avec la théorie de l'uniformisation de longueur des sarcomères, également reprise par *Lieber et al. (2002)* puis par *Yu et al. (2004)*, la desmine récemment synthétisée pourrait participer au renforcement transversal de sarcomères préexistants ou pourrait être associée à la synthèse de nouveaux sarcomères intercalés sur la longueur de la myofibrille. Indépendamment d'une preuve formelle de sarcomérogénèse, de nombreuses situations d'exercice pouvant favoriser l'apparition de ce schéma protecteur ont été rapportées. Notamment, il semble qu'un étirement minimal du sarcomère soit suffisant pour engager ce processus (*Koh et Brooks, 2001*). En tout état de cause, il n'est pas nécessaire que l'exercice induise des dommages tissulaires apparents pour que l'effet protecteur soit observé (*Clarkson et Tremblay, 1988 ; Brown et al., 1997 ; Nosaka et al., 2001*).

2.2. Maintien de la masse musculaire

L'activité physique est un acteur du maintien de la masse musculaire. Les cellules satellites, cellules souches présentes au sein du tissu musculaire et localisées en périphérie des fibres matures (*Mauro, 1961*), assument un rôle de régénération ou à un moindre degré de réparation du muscle lorsque celui-ci est endommagé (*McComas, 1996*). Il a été montré à plusieurs reprises que ces cellules satellites sortent de leur état de quiescence, comme en témoigne leur prolifération sous l'effet de l'exercice (*Kadi et al., 2005*). Effectivement, leur population augmente de façon évidente quatre à huit jours après un exercice maximal isolé (*Cramer et al., 2004*). L'étude plus récente de *Dreyer et al. (2006)* retrouve cette prolifération 24 heures après une série de sollicitations excentriques maximales. Là encore, le degré d'intensité de l'effort à produire et de la contrainte mécanique subie par le muscle peut être modéré, comme en témoigne l'observation d'une prolifération significative du pool de cellules satellites après un entraînement en endurance sur cycloergomètre de 45 minutes par jour, trois jours par semaine, pendant 12 semaines (*Charifi et al., 2003*). La sensibilité de cette réponse à l'exercice est d'autant plus remarquable qu'il s'agissait de sujets âgés dont les muscles présentaient a fortiori un pouvoir régénératif émoussé. Compte tenu du rôle prépondérant tenu par les cellules satellites dans les processus régénératifs du muscle squelettique, l'augmentation de ce pool cellulaire par le biais d'un entraînement en force ou en

endurance est un argument en faveur du recours à l'exercice chez les patients atteints de maladies neuromusculaires (*Ambrosio et al., 2009*).

D'autres résultats importants témoignent également du rôle primordial de l'exercice sur le contrôle ou le maintien de la masse musculaire. De nombreux travaux ont permis la caractérisation des voies de signalisation intracellulaires mécanosensibles (*Favier et al., 2008*). Il est clairement montré que les voies d'activation de la synthèse protéique (voies AMP Kinases, Akt-mTor...) sont stimulées lors de l'activité physique. À l'inverse, la sédentarité engendre non seulement une plus grande susceptibilité aux dommages liés à l'exercice inhabituel par une moindre résistance aux contraintes mécaniques, mais elle facilite l'activation des voies protéolytiques (ubiquitine-protéasome, calpaïnes, cathépsines...) (*Doucet et al., 2007*). La sensibilité de l'activation des voies de signalisation pour un contrôle positif de la masse musculaire en réponse à l'entraînement en endurance ou en force, même modéré, peut être appréciée lors d'études chez des patients atteints de pathologies contraignantes comme les bronchopneumopathies obstructives chroniques.

Ces différentes constatations d'adaptation du muscle sous l'effet de sollicitations mécaniques de faible intensité augurent de l'intérêt de la prescription d'activités physiques adaptées aux patients myopathes.

3. Myopathie et exercice : rationnel clinique

3.1. Contraintes d'évaluation

La diversité des myopathies impose des contraintes d'évaluation.

Toutes les myopathies répondent de la définition des maladies rares, en concernant moins d'une personne sur 2000. Cela implique l'absence de cohorte homogène importante pour une même étiologie. Elles sont néanmoins nombreuses et de phénotypes hétérogènes. Parfois acquises et transitoires, mais le plus souvent génétiquement déterminées et chroniques, elles se manifestent par un déficit moteur d'installation plus ou moins précoce, stable ou de progression rapide ou lente et de gravité variable comme cela est le cas pour la plupart des pathologies structurales (dystrophies et myopathies congénitales). Moins prononcées, d'autres myopathies se manifestent par une fatigabilité à l'exercice prolongé, témoin d'une intolérance à l'effort relevant le plus souvent d'anomalies métaboliques. La sévérité et la distribution topographique du déficit sont elles-mêmes variées, imposant l'adaptation des activités physiques et l'usage d'ergomètres personnalisés. Leurs processus physiopathologiques sont aussi divers que complexes et demeurent encore mal connus. Cependant, lors de la préconisation de l'exercice, il est nécessaire de prendre en compte ces mécanismes. Ainsi, les myopathies pourraient être grossièrement distinguées selon trois grandes entités :

- les dystrophies, les myopathies congénitales et myofibrillaires principalement définies par leurs défauts structuraux ;
- l'ensemble des myosites et de certaines dystrophies caractérisées par la présence d'une réaction inflammatoire ;

- les myopathies métaboliques, endocriniennes ou iatrogènes dominées par des défaillances de production énergétique.

Dans les deux premières situations, le degré de fragilisation structurale, à l'instar des dystrophies, est le paramètre principal à considérer face aux contraintes imposées par l'exercice. Dans les pathologies dysmétaboliques, le défaut de production énergétique orientera la stratégie envisagée pour réaliser l'effort physique.

Ce constat de contraintes d'application aux études expérimentales impose à lui seul la nécessité d'évaluations multidimensionnelles. Des mesures métaboliques les plus intégrées aux études tissulaires, cellulaires et moléculaires s'avèrent indispensables à l'appréciation de l'innocuité et/ou du bénéfice obtenu à l'issue d'un programme d'entraînement. Il s'agit non seulement de mesurer un gain de force, d'estimer l'amélioration de l'aptitude fonctionnelle et de l'autonomie, d'évaluer la résistance à l'effort mais aussi de s'assurer de la perception par le patient de la fatigue et de la douleur potentiellement engendrées ainsi que du retentissement de cette activité sur sa qualité de vie.

3.2. Thérapie par l'exercice

La thérapie par l'exercice est logiquement envisagée dans les myopathies.

En l'absence d'un traitement curatif pour les myopathies génétiques ou en complément dans celles acquises, un accompagnement thérapeutique basé sur l'activité physique est effectivement depuis longtemps et à juste titre proposé, mais discuté. Bien conscients de l'effet néfaste de la sédentarité, les patients eux-mêmes sollicitent fréquemment l'avis médical pour une prescription d'activité sportive. Envisager une telle pratique signifie pour ces patients ne pas rester passifs devant la maladie. Qu'il soit contrôlé ou non, cet engagement sportif est synonyme d'intégration sociale et de bien-être. En revanche, la difficulté principale du prescripteur réside dans le choix d'un programme adapté et bénéfique tout en respectant les limites de la tolérance du muscle malade. De ce fait, il est illusoire d'espérer pouvoir préconiser un protocole et une intensité d'exercice standard d'entraînement ou de renforcement musculaire. Pour cela, les objectifs doivent être clairement identifiés. Le bénéfice principal attendu est l'amélioration (et/ou le maintien) de l'aptitude fonctionnelle et de l'autonomie. Il s'agit donc de maintenir ou d'améliorer la force musculaire et de lutter contre le déconditionnement cardio-respiratoire, métabolique... lié à la sédentarité. Un effet, antalgique ou décontracturant est également envisageable mais il n'existe pas à notre connaissance d'études permettant d'étayer cette assertion.

4. Myopathie et exercice : analyse critique de la littérature

4.1. Indication de l'exercice contrôlé chez les myopathes

Une revue systématique de la littérature effectuée à partir de Medline, de Cochrane database, des sites web Myobase et Orphanet, en utilisant les mots clés : *exercise therapy, endurance,*

aerobic, strength, resistance-training or exercise or physical activity et myopathy, dystrophy, myositis, neuromuscular diseases, rapporte plusieurs milliers de références dont une cinquantaine de revues. Cette littérature comporte essentiellement des cas cliniques et témoignages de pratiques de l'exercice musculaire chez des sujets porteurs de maladies neuromusculaires. Rares sont les travaux de niveau de preuve satisfaisant, randomisés ou contrôlés et relevant spécifiquement des myopathies. Cependant, les méta-analyses issues des revues (van der Kooi et al., 2005 ; Cup et al., 2007) et des rapports de conférences de consensus et *workshop* (Gilardeau, 2001 ; Eagle, 2002 ; Fowler, 2002) les plus récentes s'entendent à dire globalement que le travail actif « encadré » ou « adapté » n'est pas contre-indiqué et qu'il peut même être source d'effets bénéfiques. Le premier de ces bénéfices envisageables est une amélioration fonctionnelle alors même que le gain analytique de la force n'est pas systématique. De même, il est accepté que ce type d'entraînement permet de lutter efficacement contre l'amyotrophie et le déconditionnement lié à la sédentarité. Quant aux avantages psychologiques, ils sont indéniés, que ce soit au niveau du renforcement de l'image de soi, de l'intégration sociale ou encore de la réduction de l'anxiété et de la dépression. Les effets secondaires délétères de la thérapie par l'exercice sont nuls ou négligeables.

4.2. Types d'exercice et modalités d'entraînement

Les modalités d'activité physique doivent être adaptées et probablement composites. L'analyse plus détaillée d'une trentaine d'études randomisées ou contrôlées (Cup et al., 2007) rapporte que la meilleure pertinence (niveau 2 : efficacité probable) est obtenue par l'association d'exercices de renforcement musculaire ciblés et d'un entraînement aérobie. L'interprétation de cette analyse doit néanmoins être tempérée par le fait que l'essentiel des études porte sur des patients atteints d'une dystrophie myotonique ou d'une dystrophie facioscapulohumérale et plus rarement de myosites chroniques. Par ailleurs, et très certainement en raison des contraintes de mise en œuvre pratique, l'entraînement aérobie modéré est souvent programmé seul. De façon globale, il augmente significativement la capacité oxydative, la résistance à la fatigue et la tolérance à l'effort lié aux activités quotidiennes. Cela se traduit par un gain fonctionnel et en qualité de vie particulièrement sensible dans ces formes à évolution lente. Toutefois, cette efficacité demeure nuancée selon les fonctions motrices, à l'image de la pratique régulière de la marche qui n'améliore que modestement le déficit distal myopathique. Les données sur le recours à l'entraînement en force seul (à haute intensité, quasiment maximale) sont encore plus contradictoires. Il semble intéressant, au moins à court terme pour les myopathies faiblement progressives (structurales ou inflammatoires stabilisées) alors qu'il reste controversé pour les pathologies structurales « instables » de type dystrophique. Des réserves s'imposent d'autant plus que la plupart des études utilisant cette modalité d'exercice le font sur court ou moyen terme (de un à trois mois). Sur ce type de durée, il est classiquement observé un ralentissement des progrès avec le temps mais l'effet réel à plus long terme demeure mal connu. Ajoutés à cela, les gains de force ne sont pas obligatoirement accompagnés de gains fonctionnels et

l'absence quasi systématique d'évaluation de la qualité de vie, lors de ces études, ne permet pas d'assurer la supériorité de l'amélioration du patient par rapport aux contraintes de ce type de protocole d'exercice. Enfin, il n'existe pas de données concernant l'évolution du potentiel régénératif du tissu musculaire de patients myopathes soumis à un entraînement durable.

5. Illustrations de modalités d'exercice et résultats obtenus dans diverses myopathies

5.1. Entraînement aérobie et dystrophie musculaire de Becker

Sveen et al., 2008 rapportent les résultats d'un entraînement en endurance de 12 semaines réalisé par 11 patients atteints d'une dystrophie musculaire de Becker et de sept volontaires sains appariés. Il leur a été demandé de participer à cinquante séances de 30 minutes de cycloergomètre à raison de cinq séances par semaine, le nombre de ces séances hebdomadaires ayant été augmenté progressivement durant les quatre premières semaines. La puissance d'entraînement était définie pour une fréquence cardiaque correspondant à celle obtenue à environ 65 % de la consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_{2\max}$) préalablement mesurée. Le premier des résultats est une excellente compliance au programme puisque pour l'ensemble des patients, 94 % des séances ont été réalisées et ce sans déplorer le moindre effet indésirable. Le questionnaire de qualité de vie renseigné tout au long du programme enregistre même une amélioration significative. Le dosage CK bihebdomadaire moyen demeure non seulement inchangé au cours des 12 semaines mais voit également la dispersion des mesures de chaque patient se réduire avec le temps. À trois mois, la puissance maximale aérobie et la $\dot{V}O_{2\max}$ sont en moyenne, respectivement, améliorées de 80 et 47 % alors que l'amélioration observée chez les sujets témoins n'est que de 16 et 17 %. Des mesures analytiques de la force de différents groupes musculaires montrent une progression allant de 13 à 40 %. Une étude histomorphologique comparative de biopsies de muscle obtenues au début et à la fin de cette expérience ne montre ni une aggravation du processus dystrophique ni une stabilisation tissulaire. Enfin, pour six patients qui ont souhaité poursuivre l'entraînement il a été observé à un an le maintien de l'ensemble des paramètres améliorés. Si on peut regretter l'absence d'évaluations fonctionnelles dans cette étude, ces résultats témoignent toutefois de bénéfices importants et obtenus au prix de contraintes visiblement négligeables pour les patients.

5.2. Renforcement musculaire des mains et dystrophie myotonique de Steinert

Bien que l'étude n'ait pas été randomisée ou contrôlée, Aldehag et al. (2005) rapportent un exemple convaincant de l'usage du renforcement musculaire ciblé conduisant à une amélioration d'une fonction motrice précieuse chez des myopathes. Cinq patients atteints d'une dystrophie myotonique ont suivi pendant trois mois un entraînement en force des muscles de la main, basé sur la réalisation quotidienne de

trois à cinq séries de *hand grip*. Les avantages de cet exercice journalier peu contraignant ont été appréciés à l'autévaluation par les patients et perçus lors de tests fonctionnels systématiques.

5.3. Renforcement musculaire intense et myosites chroniques

Peut-être en raison de leur processus physiopathologique, l'emploi du renforcement musculaire dans des myopathies inflammatoires atteint-il les limites de son indication (Alexanderson et al., 2007) ? En l'état actuel des connaissances, il n'est toutefois pas possible de répondre à cette question.

Neuf patients, âgés de 44 à 61 ans, atteints de polymyosite ou dermatomyosite ont suivi un entraînement en force sur cinq groupes musculaires (deltoides, quadriceps, mollets, abdominaux et dorsaux). Lors de chaque séance, ils ont pratiqué dix répétitions maximales par groupes musculaires, trois fois par semaine pendant sept semaines. Des critères d'évolution de la maladie (dosages CK et questionnaires spécifiques) ont été surveillés régulièrement sans observer d'aggravation. En revanche, des douleurs articulaires et tendineuses sont apparues chez certains patients. De plus, si la force des muscles entraînés s'est accrue de 33 à 47 % selon les groupes, il n'a cependant pas été observé d'amélioration fonctionnelle significative.

Les auteurs de l'étude restent eux-mêmes assez critiques à l'égard de leurs résultats. Convaincus de la nécessité d'une étude de tolérance à plus long terme, ils proposent néanmoins le passage à un protocole d'entraînement combinant des exercices d'endurance qui ont déjà fait la preuve de leur relative efficacité et de leur innocuité dans ce type de pathologies (Wiesinger et al., 2000) et de renforcement musculaire d'intensité plus modérée.

5.4. Renforcement musculaire et délétion mitochondriale

Le potentiel thérapeutique de l'exercice pour améliorer la capacité oxydative et tenter de réduire le taux d'hétéroplasmie chez des patients présentant une large délétion de l'ADN mitochondrial a été testé dans les travaux de l'équipe de Taivassalo (Murphy et al., 2008).

Bien que l'innocuité et l'intérêt de l'entraînement en endurance aient été à plusieurs reprises confirmés chez ces patients dits « intolérant à l'effort » (Taivassalo et al., 1998 ; Taivassalo et al., 2001 ; Taivassalo et Haller, 2004 ; Jeppesen et al., 2006 ; Taivassalo et al., 2006), les auteurs ont cette fois envisagé le recours à un entraînement en force des quadriceps chez huit patients volontaires atteints d'une ophtalmoplégie externe progressive chronique (CPEO). Le rationnel de cette étude était basé sur l'hypothèse d'une activation par l'exercice en force des cellules satellites connues pour contenir moins de copies mutées d'ADN mitochondrial que les fibres matures du même muscle. À raison de trois séances hebdomadaires, pendant 12 semaines les patients ont réalisé à chaque séance trois séries de six à huit contractions puis extensions des quadriceps à 80 à 85 % de leur force maximale (réévaluée toutes les trois semaines). Ce programme supervisé respectait un échauffement préalable d'une dizaine de minutes, des étirements doux et des temps de récupération

suffisants entre les séries. Malgré la contrainte physique importante de ce programme d'entraînement, 75 % des séances ont pu être accomplies intégralement et sans effet indésirable. L'évaluation de la qualité de vie par le questionnaire SF-36 est demeurée inchangée. Le dosage des CK est lui aussi resté stable entre le début et la fin de l'entraînement mais aussi de part et d'autre des séances. La force des quadriceps a été améliorée de 15 à 25 % selon les sujets. L'étude histologique réalisée sur les échantillons musculaires a montré une augmentation de 200 à 300 % des marqueurs de régénération (N-CAM et myosine néonatale) et une réduction d'un tiers du nombre de fibres n'exprimant pas l'activité cytochrome C oxydase. En revanche, cette période de trois mois d'exercice intense n'a pas abouti à la restriction espérée du taux d'hétéroplasmie. Forts de ces résultats encourageants, les auteurs proposent de combiner ce protocole d'exercice en force avec de l'entraînement en endurance déjà approuvé.

5.5. Entraînement aérobie et myopathie de Mc Ardle

Parmi les myopathies métaboliques, la glycogénose de type V, maladie de Mc Ardle, est très certainement celle qui a bénéficié du plus grand nombre d'essais de thérapie par l'exercice et pour laquelle il existe le meilleur consensus d'application comme en témoigne la récente revue de question de Lucia et al. (2008). L'entraînement aérobie est préconisé avec une fréquence régulière et des intensités allant de faible à modérée. À l'exemple du protocole choisi par Haller et al., où quatre hommes et quatre femmes ont pédalé sur un cycloergomètre 30 à 40 minutes par séance à une intensité sollicitant 60 à 70 % de leur fréquence cardiaque maximale, quatre jours par semaine, pendant 14 semaines (Haller et al., 2006). Ce programme relativement modéré a été parfaitement bien respecté et très bien toléré. Pour six sujets, le dosage de CK a été réalisé avant et 24 heures après une séance de chaque semaine du protocole. En comparaison aux dosages effectués préalablement à cette période d'entraînement, il est non seulement observé une stabilité de ce marqueur, mais également une nette diminution de la dispersion de ces valeurs. Cela pourrait témoigner d'une probable adaptation tissulaire aux contraintes mécaniques se traduisant par une moindre sensibilité aux sollicitations liées aux actes de la vie quotidienne. Par ailleurs, au-delà de l'amélioration des critères aérobie (puissance d'entraînement : +36 % et $\dot{V}O_{2\max}$: +14 %), il a aussi été mesuré une augmentation de 80 et de 62 % des activités enzymatiques musculaires reflétant l'ajustement tissulaire de l'oxydation des substrats glycogénés et lipidiques. Comme pour la plupart des études sur cette question, il est toutefois observé après la période d'entraînement une persistance de l'effet « second souffle » caractéristique de cette maladie mais celui-ci intervenant pour une intensité initiale d'effort significativement supérieure et avec de moindres conséquences cliniques (peu de crampes et de myalgies postexercice). La revue de Lucia et al. (2008) est illustrée d'exemples d'activités physiques adaptées, de conseils d'alimentation (i.e. ingestion de 30 à 40 g des hydrates de carbone [glucose, fructose ou sucrose] avant un exercice aérobie) et des exercices à proscrire (exercices excentriques, statiques ou concentriques intenses, ou trop rapides).

6. Recommandations

Compte tenu de la fréquence accrue de risques cardiaques et/ou d'insuffisance respiratoire dans le cadre des myopathies, il est entendu que tous programmes d'entraînement personnalisés doivent être proposés à l'issue du bilan cardiorespiratoire habituellement de règle dans ces affections (en particulier l'échocardiographie, l'enregistrement holter rythmique de 24 heures et l'exploration fonctionnelle respiratoire). À l'instar des dystrophies myotoniques, des dystrophies de Becker ou autres laminopathies, une épreuve d'effort est classiquement proposée en sus lorsque cette fragilité est latente.

6.1. Écueils à éviter lors de la prescription d'exercice

Chez les patients myopathes, le renforcement musculaire comme l'entraînement aérobie trouvent légitimement leur indication en vue de l'amélioration fonctionnelle musculaire et cardiorespiratoire, du maintien de la force et de la limitation de l'amyotrophie. Cependant, il est recommandé de ne pas encourager le patient à la pratique d'exercices excentriques ou encore statiques de forte intensité et/ou prolongés. Bien que cela ne soit pas assurément démontré au niveau histologique, la réalisation de ce type d'exercice sur une période de quelques semaines reste un facteur de risque plus important d'effets indésirables sur le muscle fragile. À plus long terme, cela peut se traduire cliniquement par l'installation de douleurs durables, voire de restrictions fonctionnelles irréversibles. C'est pourquoi il est important que toute activité sportive (ou physique) chez un patient myopathe soit surveillée. Effectivement, pour des activités pourtant d'allure modérée, un syndrome de surutilisation reste tout de même possible et est évoqué lorsqu'une baisse de force est constatée, à distance d'une séance, après une période significative de renforcement musculaire d'environ deux mois (Edwards et al., 1984). Pour éviter cette dérive, une surveillance clinique régulière, initialement hebdomadaire puis qui s'espacera avec l'expérience du patient, est préconisée lorsque ce dernier pratique hors environnement médical. Le médecin, le kinésithérapeute ou le moniteur d'activité physique adaptée accompagnant le patient peut s'aider d'un compte rendu d'activité sur un carnet d'entraînement et d'outils d'autoévaluation quotidienne de la douleur et de la fatigue. Des échelles visuelles analogiques renseignées chaque jour à heure fixe s'avèrent relativement efficaces pour visualiser le progrès obtenu tout au long du programme et pour apprécier l'absence de répercussions significatives des séances d'exercice (El Mhandi et al., 2008). En raison de la diversité des processus physiopathologiques des myopathies, la surveillance biologique de la survenue d'effets préjudiciables est difficile d'interprétation (cf. supra). Le recours aux dosages répétés de l'activité plasmatique des enzymes musculaires (CK) et a fortiori les analyses sur prélèvements musculaires sont essentiellement envisagés lors de programmes scientifiques.

6.2. Préconisations aux patients

Lorsque l'activité physique est demandée par le patient en dehors de tout encadrement, il est important de concevoir les conseils qui lui sont apportés comme un véritable acte

d'éducation thérapeutique. La première des recommandations est très certainement d'envisager cette approche « sportive » comme partie intégrante de son mode de vie. La motivation pour l'exercice physique, souvent poussée par le besoin ou le maintien d'un bon niveau de socialisation du malade, doit se conformer à ses capacités et se restreindre aux objectifs d'amélioration fonctionnelle sans se laisser déborder par l'enthousiasme ou le désir de performance. Le choix des activités constituant le programme d'entraînement doit être un compromis entre, d'une part, l'aspiration à un sport et la capacité imaginée du patient à le pratiquer et, d'autre part, l'apprentissage de la détection du seuil de fatigabilité à ne pas franchir. Tout en apprenant au patient la perception de ses propres limites de tolérance par l'autoévaluation, il est intéressant de démedicaliser le plus possible la pratique. Que ce soit dans un objectif purement ludique, d'entretien ou de renforcement, sous forme d'exercices musculaires guidés ou d'activités physiques récréatives, il est recommandé de diversifier les pratiques afin d'élargir les possibilités d'accès et le temps consacré.

6.3. Préconisations aux accompagnants médicaux et paramédicaux

Les modalités de pratique d'activité physique proposées doivent être adaptées aux caractéristiques physiques du patient, à sa situation sociale et son contexte de vie. En fonction du niveau de force résiduelle et selon les groupes musculaires, des exercices contre résistance, contre pesanteur ou a minima en actif aidé peuvent être proposés, si possible en privilégiant la mise jeu du mouvement. Ce mode dynamique est surtout encouragé sur les muscles distaux des membres alors que le travail statique est plus volontiers réservé à la musculature axiale du tronc et du cou. Dans les myopathies les plus évoluées, en particulier dans le contexte des dystrophies, la faveur est donnée au travail dynamique concentrique d'intensité modérée à faible au bénéfice de séances assez fréquentes (trois fois par semaine avec dans l'intervalle une journée de repos). Dans ce cas, les muscles sollicités en priorité sont ceux des fonctions dominantes (assurant l'équilibre, la marche, les transferts, le retournement...), la sous-utilisation étant à l'origine d'instabilités. Le travail actif est d'autant plus indiqué que le déficit moteur et les rétractions sont stabilisés ou peu évolutifs.

Selon une périodicité qui est à déterminer en fonction de la myopathie, du handicap et de l'implication du patient, des bilans moteur et surtout fonctionnel sont réalisés. Un test de marche de six minutes, la batterie de Lindeman (Lindeman et al., 1995), ou de façon plus élaborée la mesure de la fonction motrice (Berard et al., 2005) sont utilisés. On rappelle une ultime fois que la relation entre renforcement musculaire et amélioration fonctionnelle est loin d'être proportionnelle et systématique. Parfois, il est constaté un gain analytique sans bénéfice fonctionnel et à l'inverse, en deçà de 15 % de force théorique initiale, un gain significatif de puissance est peu probable alors que l'amélioration fonctionnelle n'est pas exclue.

Pour les patients les plus valides, la fatigue ne doit pas être mésestimée et des évaluations sont également souhaitables compte tenu de la gêne qu'elle occasionne sur leur vie quotidienne (Feasson et al., 2006). L'évaluation de l'activité électromyographique pour un effort donné (Lindeman et al.,

1999) ou l'estimation par questionnaire (Guinvarch et al., 2003 ; Lou, 2005) prenant aussi en compte la part subjective (ou psychologique) de la fatigue apporte des informations pertinentes sur cette composante fondamentale du handicap. Encore peu utilisées dans le domaine des maladies neuromusculaires, les plus récentes méthodes électrophysiologiques combinent des mesures de force maximale volontaire et des mesures de forces évoquées par stimulation magnétique transcrânienne (Todd et al., 2003) ou périphérique (Verges et al., 2009).

Enfin, et directement en lien avec la fatigue et la douleur susceptibles de relever aussi bien de la maladie que de l'activité physique, il est important d'évaluer l'impact de l'entraînement programmé sur la qualité de vie du patient. Parmi les questionnaires évaluant les dimensions physique, psychique et sociale de l'état de santé perçu par le patient, le SF-36 et le Nottingham Health Profile (NHP) ont déjà été utilisés dans les affections neuromusculaires (Abresch et al., 1998 ; Horemans et al., 2004).

7. Conclusion

Il est maintenant non seulement acquis que l'activité physique adaptée n'est pas contre-indiquée pour les patients porteurs de myopathies mais il est aussi de plus en plus reconnu que l'entretien, voire même l'amélioration de leurs capacités musculaires peut relever d'un entraînement régulier. Bien que l'initiation de la pratique sportive peut être par encouragée et visée par le médecin, amorcée puis adaptée par le kinésithérapeute, un accompagnement spécialisé par un moniteur d'activité physique adaptée (filière professionnelle Sciences et techniques des activités physiques et sportives [STAPS]) en structure d'accueil ou à domicile pourrait légitimement trouver sa place. Actuellement, cet effort repose essentiellement sur le milieu associatif qui prend à sa charge la formation et la diffusion de l'information « Handisport ». Si les essais contrôlés sur les programmes de renforcement ne rapportent encore que des bénéfices limités, le nombre croissant de travaux scientifiques et de propositions d'activités sportives ou ludiques témoigne de l'intérêt porté à la thérapie par l'exercice.

R É F É R E N C E S

- Abresch RT, Seyden NK, Wineinger MA. Quality of life. Issues for persons with neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998;9:233-48.
- Aldehag AS, Jonsson H, Ansved T. Effects of a hand training programme in five patients with myotonic dystrophy type 1. *Occup Ther Int* 2005;12:14-27.
- Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjornsson-Liljedahl M, Opava CH, Lundberg IE. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007;57:768-77.
- Ambrosio F, Kadi F, Lexell J, Fitzgerald GK, Boninger ML, Huard J. The effect of muscle loading on skeletal muscle regenerative potential: an update of current research findings relating to aging and neuromuscular pathology. *Am J Phys Med Rehabil* 2009;88:145-55.

- Barash IA, Peters D, Fridén J, Gordon JL, Lieber RL. Desmin cytoskeletal modifications after a bout of eccentric exercise in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R958-63.
- Berard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord* 2005;15:463-70.
- Brown SJ, Child RB, Day SH, Donnelly AE. Exercise-induced skeletal muscle damage and adaptation following repeated bouts of eccentric muscle contractions. *J Sports Sci* 1997;15:215-22.
- Charif N, Kadi F, Féasson L, Denis C. Effects of endurance training on satellite cell frequency in skeletal muscle of old men. *Muscle Nerve* 2003;28:87-92.
- Clarkson MP, Tremblay I. Exercise-induced muscle damage, repair, and adaptation in humans. *J Appl Physiol* 1988;65:1-6.
- Clarkson PM, Nosaka K, Braun B. Muscle function after exercise-induced muscle damage and rapid adaptation. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24:512-20.
- Cramer RM, Langberg H, Magnusson P, Jensen CH, Schroder HD, Olesen JL, et al. Changes in satellite cells in human skeletal muscle after a single bout of high intensity exercise. *J Physiol* 2004;558:333-40.
- Cup EH, Pieterse AJ, Ten Broek-Pastoor JM, Munneke M, van Engelen BG, Hendricks HT, et al. Exercise therapy and other types of physical therapy for patients with neuromuscular diseases: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1452-64.
- Davies CTM, White MJ. Muscle weakness following eccentric work in man. *Pflügers Arch* 1981;392:168-71.
- Doucet M, Russell AP, Leger B, Debigare R, Joanisse DR, Caron MA, et al. Muscle atrophy and hypertrophy signaling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:261-9.
- Dreyer HC, Blanco CE, Sattler FR, Schroeder ET, Wiswell RA. Satellite cell numbers in young and older men 24 hours after eccentric exercise. *Muscle Nerve* 2006;33:242-53.
- Eagle M. Report on the muscular dystrophy campaign workshop: exercise in neuromuscular diseases Newcastle, January 2002. *Neuromuscul Disord* 2002;12:975-83.
- Edwards RH, Newham DJ, Jones DA, Chapman SJ. Role of mechanical damage in pathogenesis of proximal myopathy in man. *Lancet* 1984;1:548-52.
- El Mhandi L, Millet GY, Calmels P, Richard A, Oullion R, Gautheron V, et al. Benefits of interval-training on fatigue and functional capacities in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve* 2008;37:601-10.
- Favier FB, Benoit H, Freyssen D. Cellular and molecular events controlling skeletal muscle mass in response to altered use. *Pflügers Arch* 2008;456:587-600.
- Féasson L, Camdessanche JP, El Mandhi L, Calmels P, Millet GY. Fatigue and neuromuscular diseases. *Ann Readapt Med Phys* 2006;49(289-300):284-375.
- Féasson L, Stockholm D, Freyssen D, Richard I, Duguez S, Beckmann JS, et al. Molecular adaptations of neuromuscular disease-associated proteins in response to eccentric exercise in human skeletal muscle. *J Physiol* 2002;543:297-306.
- Fowler Jr WM. Role of physical activity and exercise training in neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;31:187-195.
- Fridén J. Muscle soreness after exercise: Implications of morphological changes. *Int J Sports Med* 1984;5:57-66.
- Fridén J, Lieber RL. Structural and mechanical basis of exercise-induced muscle injury. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24:521-30.
- Gilardeau C. Travail actif et maladies neuromusculaires. *Ann Readaptat Med Phys* 2001;44:133-48.
- Guinvarch S, Bérard C, Calmels P. Affections neuromusculaires. In: Béthoux F, Calmels P, editors. Guide des outils d'évaluation en médecine physique et de réadaptation. Paris: Frison Roche; 2003. p. 269-83.
- Haller RG, Wyrick P, Taivassalo T, Vissing J. Aerobic conditioning: an effective therapy in McArdle's disease. *Ann Neurol* 2006;59:922-8.
- Horemans HL, Nollet F, Beelen A, Lankhorst GJ. A comparison of 4 questionnaires to measure fatigue in postpoliomyelitis syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:392-8.
- Hough T. Ergographic studies in muscle soreness. *Am J Physiol* 1902;7:76-92.
- Huxley HE. Electron microscope studies of the organization of the filaments in striated muscle. *Biochim Biophys Acta* 1953;12:387.
- Inserm. Activité physique. Contextes et effets sur la santé. In: Expertise Collective, ed. Inserm, Paris, 2008, pp. 811.
- Jeppesen TD, Schwartz M, Olsen DB, Wibrand F, Krag T, Duno M, et al. Aerobic training is safe and improves exercise capacity in patients with mitochondrial myopathy. *Brain* 2006;129:3402-12.
- Kadi F, Charif N, Denis C, Lexell J, Andersen JL, Schjerling P, et al. The behaviour of satellite cells in response to exercise: what have we learned from human studies? *Pflügers Arch* 2005;451:319-27.
- Katz B. The relation between force and speed in muscular contraction. *J Physiol* 1939;96:45-64.
- Koh TJ, Brooks SV. Lengthening contractions are not required to induce protection from contraction-induced muscle injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:R155-161.
- Lieber RL, Fridén J. Muscle damage is not a function of muscle force but active muscle strain. *J Appl Physiol* 1993;74:520-6.
- Lieber RL, Fridén J. Muscle cytoskeletal disruption occurs within the first 15 min of cyclic eccentric contraction. *J Appl Physiol* 1996;80:278-84.
- Lieber RL, Shah S, Fridén J. Cytoskeletal disruption after eccentric contraction-induced muscle injury. *Clin Orthop Relat Res* 2002;403s:s90-9.
- Lindeman E, Leffers P, Spaans F, Drukker J, Reulen J, Kerckhoffs M, et al. Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:612-20.
- Lindeman E, Spaans F, Reulen JP, Leffers P, Drukker J. Surface EMG of proximal leg muscles in neuromuscular patients and in healthy controls. Relations to force and fatigue. *J Electromyogr Kinesiol* 1999;9:299-307.
- Lou JS. Approaching fatigue in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005;16:1063-79. xi.
- Lucia A, Nogales-Gadea G, Perez M, Martin MA, Andreu AL, Arenas J. McArdle disease: what do neurologists need to know? *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:568-77.
- MacIntyre DL, Reid WD, McKenzie DC. Delayed muscle soreness. The inflammatory response to muscle injury and its clinical implication. *Sports Med* 1995;20:24-40.
- Mauro A. Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J Biophys Biochem Cytol* 1961;9:493-5.
- McComas AJ. Injury and repair. Skeletal muscle, form and function. In: Human Kinetics. 1996.
- Milbrandt EB. Use it or lose it! *Crit Care Med* 2008;36:2444-5.
- Murphy JL, Blakely EL, Schaefer AM, He L, Wyrick P, Haller RG, et al. Resistance training in patients with single, large-scale deletions of mitochondrial DNA. *Brain* 2008;131:2832-40.
- Newham DJ, McPhail G, Mills KR, Edwards RHT. Ultrastructural changes after concentric and eccentric contractions of human muscle. *J Neurol Sci* 1983;61:109-22.
- Nosaka K, Clarkson PM. Variability in serum creatine kinase response after eccentric exercise of the elbow flexors. *Int J Sports Med* 1996;17:120-7.

- Nosaka K, Sakamoto K, Newton M, Sacco P. How long does the protective effect on eccentric exercise-induced muscle damage last? *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:1490-5.
- Proske U, Morgan D. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *J Physiol (London)* 2001;537:333-45.
- Stupka N, Tarnopolsky MA, Yardley NJ, Philips SM. Cellular adaptation to repeated eccentric exercise-induced muscle damage. *J Appl Physiol* 2001;91:1669-78.
- Sveen ML, Jeppesen TD, Hauerslev S, Kober L, Krag TO, Vissing J. Endurance training improves fitness and strength in patients with Becker muscular dystrophy. *Brain* 2008;131:2824-31.
- Taivassalo T, De Stefano N, Argov Z, Matthews PM, Chen J, Genge A, et al. Effects of aerobic training in patients with mitochondrial myopathies. *Neurology* 1998;50:1055-60.
- Taivassalo T, Gardner JL, Taylor RW, Schaefer AM, Newman J, Barron MJ, et al. Endurance training and detraining in mitochondrial myopathies due to single large-scale mtDNA deletions. *Brain* 2006;129:3391-401.
- Taivassalo T, Haller RG. Implications of exercise training in mtDNA defects—use it or lose it? *Biochim Biophys Acta* 2004;1659:221-31.
- Taivassalo T, Shoubridge EA, Chen J, Kennaway NG, DiMauro S, Arnold DL, et al. Aerobic conditioning in patients with mitochondrial myopathies: physiological, biochemical and genetic effects. *Ann Neurol* 2001;50:133-41.
- Todd G, Taylor JL, Gandevia SC. Measurement of voluntary activation of fresh and fatigued human muscles using transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 2003;551:661-71.
- van der Kooij EL, Lindeman E and Riphagen I. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD003907.
- Verges S, Maffiuletti NA, Kerherve H, Decorte N, Wuyam B, Millet GY. Comparison of electrical and magnetic stimulations to assess quadriceps muscle function. *J Appl Physiol* 2009;106:701-10.
- Wiesinger GF, Quittan M, Nuhr M, Volc-Platzer B, Ebenbichler G, Zehetgruber M, et al. Aerobic capacity in adult dermatomyositis/polymyositis patients and healthy controls. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:1-5.
- Yu JG, Carlsson L, Thornell LE. Evidence for myofibril remodeling as opposed to myofibril damage in human muscles with DOMS: an ultrastructural and immunoelectron microscopic study. *Histochem Cell Biol* 2004;121:219-27. Epub 2004 Feb 2026.