

# Hypertrophie musculaire : signe de bonne santé ou de maladie ?

Aleksandra Nadaj-Pakleza

L'hypertrophie musculaire est un signe difficile à objectiver à l'examen neurologique et à attribuer à une éventuelle pathologie neuromusculaire. Avec notre culture en grande partie héritée de la Grèce Antique, nous associons presque inconsciemment une musculature bien développée à une bonne santé et à la pratique régulière du sport.

Pourtant, la présence d'une hypertrophie musculaire généralisée ou focale constitue aussi un élément d'appréciation clé dans le diagnostic de plusieurs maladies neuromusculaires. En sa présence, il revient au médecin d'évaluer tout d'abord l'adéquation entre le volume musculaire et l'activité physique quotidienne (qu'elle soit professionnelle ou de loisir).

L'hypertrophie musculaire peut être une conséquence naturelle (physiologique) d'une activité physique régulière et soutenue ou bien être induite par un facteur génétique. En cas d'affection neuromusculaire, l'hypertrophie musculaire peut coexister avec d'autres symptômes (myalgies, raideur musculaire...) ou signes cliniques (myotonie, faiblesse ou atrophie musculaire...).

## Hypertrophie musculaire généralisée

### 1. Hypertrophie musculaire induite par l'effort physique

L'hypertrophie musculaire induite par l'effort physique concerne les muscles soumis à un entraînement intensif et se traduit sur le plan histologique par une augmentation du volume des fibres musculaires, surtout celles de type 2 (au métabolisme à prédominance glycolytique). La mobilisation des cellules satellites, ainsi que l'activation des voies anaboliques qui favorisent la synthèse des protéines sarcoplasmiques, jouent un rôle crucial dans le développement de l'hypertrophie musculaire.

L'influence de l'entraînement sur la musculature a fait l'objet de nombreuses études menées depuis les années 70 [1, 2]. Une augmentation de la masse musculaire observée suite aux premiers entraînements (après environ quatre sessions) n'est pas liée à une véritable hypertrophie musculaire mais à un œdème musculaire post-traumatique. Une amélioration significative de la force musculaire est observée déjà à 2-3 semaines d'entraînement intensif et est très vraisemblablement liée au meilleur recrutement des unités motrices.

Pour que l'entraînement puisse conduire à une hypertrophie musculaire objective, plusieurs conditions doivent être réunies. Les entraînements doivent : induire une tension mécanique et un stress métabolique dans les muscles, être fréquents (plusieurs séries d'exercices par jour avec un volume progressivement croissant) et se dérouler sur une période d'au moins dix semaines (Figure 1).

### 2. L'hypertrophie musculaire induite par un facteur génétique

#### Myostatine

La myostatine est un facteur de croissance limitant la trophicité musculaire. Le gène *MSTN* codant la myostatine est localisé chez l'homme sur le chromosome 2. Les mutations conduisant à une perte de fonction de la protéine induisent une très importante prolifération de la musculature striée. La transmission est autosomique récessive.

L'effet des mutations du gène *MSTN* a été tout d'abord démontré chez l'animal, plus précisément chez les vaches belges de race Blanc Bleu qui ont en moyenne 20 % de masse musculaire de plus que les animaux normaux [3]. Cette découverte a été suivie par la description du même phénotype appelé « *double-musclé* » chez des souris, des moutons et plus récemment des chiens.

Chez l'homme, seul le cas d'un petit garçon, porteur d'une mutation homozygote du gène *MSTN*, a été publié jusqu'à présent [4]. Né à terme, avec une musculature particulièrement bien développée, il présentait au cours des deux premiers mois des myotonies qui ont ensuite spontanément disparu. Le développement psychomoteur de cet enfant était parfaitement normal en dehors d'une masse musculaire et d'une force herculéennes (à l'âge de 4 ans et demi il pouvait par exemple porter deux haltères de 3 kg chacun en abduction horizontale des bras !). Plusieurs membres de sa famille étaient dotés d'une musculature bien développée, en particulier sa mère, ancienne athlète professionnelle et porteuse de la même mutation à l'état hétérozygote.

Ce cas clinique fait discuter l'éventuel rôle, chez des sportifs de haut niveau, de polymorphismes voire de mutations du gène de la myostatine.

**Aleksandra Nadaj-Pakleza**  
Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires NEiDF Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France

**Contact**  
aleksandra.nadaj-pakleza@chru-strasbourg.fr

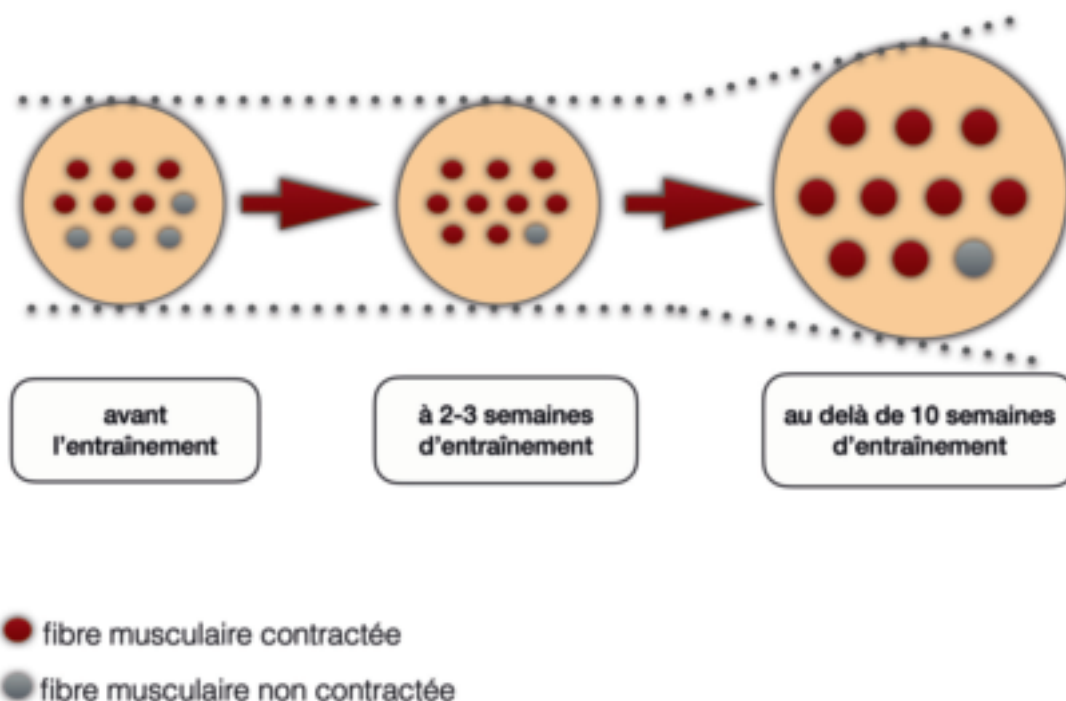


Figure 1

Influence de l'entraînement intensif sur le muscle. Un entraînement durant 2-3 semaines permet d'augmenter la force musculaire grâce au meilleur recrutement des unités motrices. L'hypertrophie des fibres musculaires est observée habituellement au-delà de 10 semaines d'entraînement intensif.

D'ailleurs, un ancien champion allemand de cyclisme, Robert Förstemann, doté d'une force physique accrue, a reconnu être porteur d'un défaut moléculaire dans ce gène.

La découverte du rôle de la myostatine sur la trophicité musculaire a également inspiré plusieurs essais thérapeutiques avec des inhibiteurs de la myostatine. Il faut rappeler que la première thérapie génique chez l'homme ayant conduit à une amélioration de la force musculaire a été menée chez les patients atteints de la dystrophie musculaire de Becker avec un inhibiteur direct de la myostatine, la follistatine [5].

L'expression du gène de la myostatine dépend de nombreux facteurs. Par exemple, sa sous-expression est observée chez les personnes pratiquant régulièrement une activité physique. À l'inverse, une corticothérapie prolongée conduit à une surexpression de la myostatine et finalement à une réduction du volume musculaire avec atrophie des fibres de type 2 (myopathie cortisonique) [6].

#### **Hypertrophie musculaire généralisée en pathologie musculaire**

Contrairement à la myostatine dont une sous-expression conduit à une hypertrophie musculaire sans aucun symptôme musculaire additionnel (mis à

part un éventuel myoclonus transitoire dans les premiers mois de vie), des mutations de plusieurs gènes codant des protéines impliquées dans le couplage excitation-contraction musculaire sont responsables de véritables myopathies associées à une hypertrophie musculaire (Figure 2).

#### **- Syndromes myotoniques**

Dans le domaine des maladies neuromusculaires, l'hypertrophie musculaire est le plus souvent liée à la présence d'une myotonie (défaut de relaxation musculaire).

Les syndromes myotoniques non-dystrophiques sont liés soit à un défaut du gène du canal sodium musculaire (*SCN4A*) de transmission dominante, soit à celui du canal chlore musculaire (*CLCN1*) de transmission dominante (myotonie de Thomsen) ou récessive (myotonie de Becker).

Les malades se plaignent essentiellement d'une raideur ou d'une crispation musculaire (le plus souvent à l'initiation du mouvement), associée à des myalgies chroniques ayant les caractéristiques de courbatures. La présence de la myotonie est habituellement facile à détecter à l'examen neurologique et encore plus flagrante à l'examen électromyographique avec la présence d'abondantes salves myotoniques enregistrées

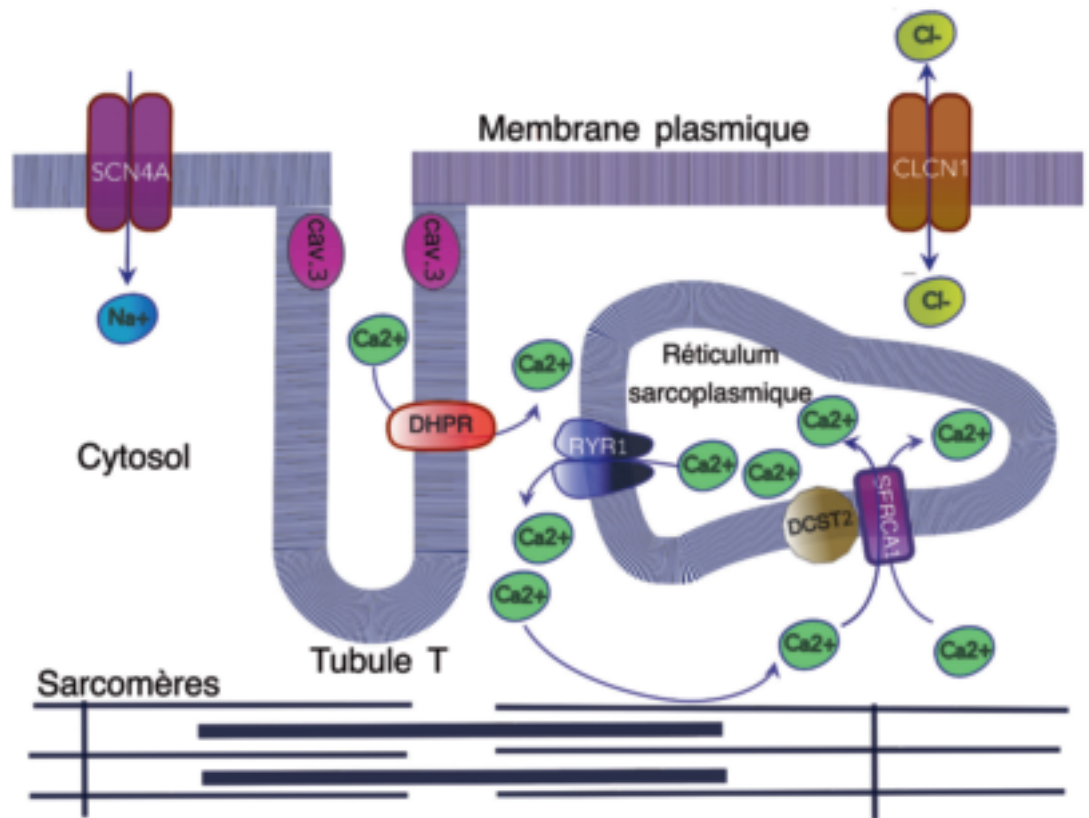


Figure 2  
Localisation dans la fibre musculaire des protéines du couplage excitation-contraction impliquées dans les myopathies avec hypertrophie musculaire (canal sodium musculaire SCN4A, canal chlore musculaire CLCN1, SERCA1, DCST2, RYR1 et cavéoline 3).

à l'examen au repos. Le phénomène de myotonie est lié directement à un défaut de repolarisation de la membrane musculaire causé par le dysfonctionnement des canaux ioniques musculaires (sodique ou chlore). Il est également à l'origine de courbatures et d'une hypertrophie musculaire nette (Figure 3) alors même que les malades évitent habituellement la moindre activité physique. Les CPK sont modérément élevées dans la plupart des cas.

Dans les dystrophies myotoniques (maladie de Steinert liée à une amplification des triplets CTG dans la partie intronique du gène *DMPK* et dystrophie myotonique de type 2 liée à une amplification des quadruplets CCTG situés dans la partie intronique du gène *ZNF9*), le processus dystrophique (avec perte des fibres musculaires) conduit dans la plupart des cas à une atrophie musculaire qui finit par l'emporter sur l'hypertrophie musculaire induite par la myotonie. Il n'est pas rare, surtout chez les jeunes patients, de constater une hypertrophie musculaire en lien avec une myotonie sévère [7].

En ce qui concerne le traitement symptomatique des syndromes myotoniques, le blocage des courants

tardifs du sodium au niveau des canaux sodiques voltage-dépendants ouverts permet efficacement de diminuer la myotonie en raccourcissant la phase de la repolarisation membranaire. Seule la mexilétine bénéficie actuellement d'une autorisation de mise sur le marché pour les myotonies non-dystrophiques mais d'autres traitements (notamment en cas d'intolérance ou de contre-indication à la mexilétine) peuvent être utilisés avec succès (carbamazépine, lacosamide, lamotrigine...). Leur utilisation prolongée dans les syndromes myotoniques conduit à la diminution de la myotonie et par conséquent à la réduction de l'hypertrophie musculaire et des myalgies.

#### - Maladie de Brody

La maladie de Brody est une maladie à transmission habituellement autosomique récessive. Le défaut génétique conduit à une perte de fonction du canal ATP1A2 codé par le gène *SERCA1*. Il s'agit d'un canal du réticulum sarcoplasmique s'activant pendant le relâchement musculaire et permettant de pomper le calcium du cytosol vers le réticulum sarcoplasmique. Le dysfonctionnement de ce canal conduit à un



Figure 3  
Hypertrophie musculaire généralisée. Patient présentant un syndrome myotonique non dystrophique (myotonie congénitale de Becker liée au défaut homozygote du gène *CLCN1* de transmission récessive), avant la mise en place du traitement par mexilétine.

prolongement de la contraction musculaire et ressemble cliniquement beaucoup au phénomène de myotonie (mais sans activation électrique à l'EMG). Les malades se plaignent de ne pas pouvoir rapidement réaliser des mouvements répétés ; ils décrivent par ailleurs une intolérance à l'effort ainsi que des crampes. Comme la contraction musculaire est prolongée, la plupart des patients présentent une hypertrophie musculaire [8]. Des accidents liés à l'anesthésie voire une véritable hyperthermie maligne ont été rapportés chez quelques patients atteints de maladie de Brody. Chez la moitié d'entre eux, les CPK sont modérément élevées. La biopsie musculaire montre des anomalies aspécifiques avec notamment une atrophie des fibres de type 2 et des internalisations nucléaires. Un traitement par dantrolène ou vérapamil peut être proposé dans le but de faciliter le relâchement musculaire.

- *Le syndrome de l'homme fort (Strongman syndrome)*

Le tableau clinique de ce syndrome ultra-rare est quasi identique à celui de la maladie de Brody. Il a également été décrit chez plusieurs membres de deux familles franco-canadiennes porteurs d'un variant de transmission autosomique dominante dans le gène *DCST2* (DC-STAMP domain-containing protein 2) qui est un régulateur direct de *SERCA1*. Son dysfonctionnement se traduit par un défaut de transport du calcium vers le réticulum sarcoplasmique et cliniquement, comme dans le syndrome de Brody, par une pseudomyotonie (sans salves myotoniques à l'EMG), des myalgies et des crampes à l'effort ainsi qu'une hypertrophie musculaire [10].

#### - Myopathies liées au gène *RYR1*

Les mutations dans le gène *RYR1* (récepteur de la ryanodine de type 1) sont responsables de différents phénotypes cliniques. Une hypertrophie musculaire a été déjà décrite dans une hyperthermie maligne, dans le syndrome rhabdomyolyse-myalgies lié à *RYR1* et dans la myopathie axiale tardive [10]. Il n'est pas rare que les patients avec un phénotype d'une myopathie congénitale (formes de transmission autosomique récessive ou dominante), présentent une hypertrophie musculaire avec des myalgies ainsi qu'une faiblesse musculaire axiale et proximale aux quatre membres. Le récepteur de la ryanodine de type 1 est un canal calcique du réticulum sarcoplasmique qui est activé par la dépolarisation de la membrane musculaire (via le récepteur des dihydropyridines, le DHP). Son activation conduit à un relâchement massif du calcium dans le cytosol et à une contraction musculaire. Le défaut de sa fermeture associé à une fuite persistante du calcium est notamment observé dans l'hyperthermie maligne et est à l'origine d'une hypertrophie musculaire impliquant également une certaine facilité à pratiquer une activité physique. La crise d'hyperthermie maligne est habituellement déclenchée par l'utilisation d'un anesthésiant volatil de type halogéné et conduit dans les minutes qui suivent son injection, à une contraction musculaire généralisée avec une hypercapnie et une élévation importante de la température centrale. La mortalité est très élevée (autour de 80 %) si le traitement par dantrolène (un puissant inhibiteur du récepteur à la ryanodine) n'est pas rapidement administré par voie veineuse.

#### - Cavéolinopathies

La cavéolinopathie la plus fréquente est due à un déficit en cavéoline-3 (codée par le gène *CAV3*) et se traduit par une dystrophie musculaire autosomique dominante, associée ou non à une cardiomyopathie et à un phénomène très particulier de *rippling* (ondulations musculaires) à l'examen neurologique. Cette hyperexcitabilité musculaire induite par un défaut de la cavéoline 3 située dans les cavéoles et les tubules T musculaires conduit cliniquement aux myalgies, à une véritable intolérance à l'effort et à une hypertrophie musculaire.

Plus récemment un syndrome cliniquement très similaire (associé à un *rippling* musculaire) a été décrit dans la pathologie liée au gène de la cavine-1 (*PTRF*) de transmission autosomique récessive [11].

- D'autres pathologies neurologiques peuvent se manifester par une hypertrophie musculaire, notamment quand il existe une hyperexcitabilité musculaire d'origine périphérique ou centrale (syndrome d'Isaacs, dystonie, syndrome pyramidal avec une spasticité).

Nous retrouvons également ce signe dans certaines endocrinopathies comme l'hypothyroïdie (myoedème) ou l'acromégalie.

#### L'hypertrophie musculaire focale en pathologie neuromusculaire

Une hypertrophie focale vraie ou une pseudo hypertrophie focale (muscle cliniquement bien galbé mais déficitaire au testing musculaire, et avec une involution graisseuse sévère à l'imagerie) sont souvent constatées dans les pathologies neuromusculaires. L'exemple le plus connu est celui de l'hypertrophie des mollets dans les dystrophinopathies. Il s'agit chez ces jeunes patients d'une hypertrophie vraie (probablement liée à une tension dans les muscles des mollets induite par un raccourcissement des tendons d'Achille) qui se transforme au fil des années (suite à l'évolution de la myopathie) en pseudo-hypertrophie. Cette hypertrophie n'est pas pathognomonique des dystrophinopathies. Elle peut se retrouver dans d'autres dystrophies musculaires des ceintures, notamment liées au gène *FKRP* ou dans les sarcoglycanopathies.

D'autres muscles peuvent être également concernés de façon isolée par une hypertrophie, comme par exemple la langue dans les dystrophinopathies ou dans les maladies de surcharge (amylose, maladie de Pompe).

L'hypertrophie musculaire focale peut être également observée dans certaines atteintes neurogènes. Dans ces dernières, on observe habituellement une amyotrophie marquée. Pour autant, certains muscles (comme ceux du mollet dans l'atteinte radiculaire S1) peuvent présenter une hyperexcitabilité (avec des crampes, des myokimies, accompagnées ou non de salves pseudomyotoniques et de décharges répétitives complexes à l'EMG) conduisant à une vraie hypertrophie de muscles par ailleurs déficitaires à l'examen neurologique. Ce phénomène d'hypertrophie musculaire « neurogène » est parfois observé chez les patients avec une amyotrophie spinale infantile le plus souvent de type 3.

#### Conclusion

La constatation d'une musculature bien développée à l'examen neurologique chez un patient se plaignant de symptômes musculaires doit toujours être confrontée à son activité physique quotidienne professionnelle ou de loisir. Un interrogatoire détaillé est indispensable pour caractériser correctement la symptomatologie et pour collecter les antécédents médicaux et familiaux.

Si l'hypertrophie musculaire ne peut pas être attribuée à un mode de vie actif, le bilan à la recherche d'une pathologie neuromusculaire sous-jacente doit être

réalisé. Il comprend un examen neurologique méticuleux (avec une recherche de la myotonie, d'un *rippling*, des myoclonies,...), un dosage, si nécessaire répété, des CPK, un électromyogramme (à la recherche des salves myotoniques). Si nécessaire, et en cas de doute, il devra être complété par une biopsie musculaire et, le cas échéant, des tests génétiques. Plusieurs diagnostics doivent être pris en compte. La plupart sont liés à une anomalie génétique conduisant à un dysfonctionnement du couplage excitation-contraction musculaire. Le diagnostic d'un syndrome myotonique reste largement en tête par rapport aux autres diagnostics différentiels tels que la cavéolinopathie 3, la myopathie liée à *RYR1* ou la maladie de Brody.

### Muscle hypertrophy: indicative of good health or disease?

#### Summary

*In order to explain muscle hypertrophy in a patient complaining of muscular symptoms one must take into account the patient's daily professional or leisure physical activity.*

*If muscle hypertrophy cannot be attributed to active lifestyle, an underlying neuromuscular pathology should be suspected. The check-up includes a meticulous neurological examination (looking for myotonia, rippling, myoclonus, etc.), a CK level dosage, an electromyography (for myotonic discharges), and, if necessary, it should be completed by muscle biopsy and molecular examinations.*

*Several diagnostic hypotheses should be considered. Most are related to a genetic defect leading*

*to dysfunction of the excitation-contraction coupling in the muscle. The diagnosis of a myotonic syndrome is the most common but caveolinopathy 3, RYR1-related myopathy or Brody's disease are also possible.*

#### LIENS D'INTÉRÊT

*L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.*

#### RÉFÉRENCES

- McDonagh MJ, Hayward CM, Davies CT. Isometric training in human elbow flexor muscles. The effects on voluntary and electrically evoked forces. *J Bone Joint Surg Br* 1983 ; 65 : 355-8.
- Krzysztofik M, Wilk M, Wojdala G, et al. Maximizing Muscle Hypertrophy: A Systematic Review of Advanced Resistance Training Techniques and Methods. *Int J Environ Res Public Health* 2019 ; 16 : 4897.
- Grobet L, Royo Martin LJ, Poncelet D, et al. A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscling phenotype in cattle. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 71-4.
- Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *NEJM* 2004 ; 350 : 2682-8.
- Mendel JR, Sahenk Z, Malik V, et al. A phase 1/2a follistatin gene therapy trial for Becker muscular dystrophy. *Mol Ther* 2015 ; 23 : 192-201.
- Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol* 2008 ; 197 : 1-10.
- Walters J. Muscle hypertrophy and pseudohypertrophy. *J Pract Neurol* 2017 ; 17 : 369-79.
- Molenaar JP, Verhoeven JI, Rodenburg RJ, et al. Clinical, morphological and genetic characterization of Brody disease: an international study of 40 patients. *Brain* 2020 ; 143 : 452-66.
- Conte TC. *The Strongman trait: Clinical and molecular characterization of a dominant Herculean myalgic disorder*. Department of Human Genetics McGill University, Montreal May, 2019 (thesis).
- Witting N, Laforet P, Voemans NC, et al. Phenotype and genotype of muscle ryanodine receptor rhabdomyolysis-myalgia syndrome. *Acta Neurol Scand* 2018 ; 137 : 452-61.
- Hayashi YK, Matsuda C, Ogawa M, et al. Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 2623-33.

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie  
sur les sites de :

la Société Française de Myologie

[www.sfmyologie.org](http://www.sfmyologie.org)



la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS

[www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr)

