

Il faut parfois des années pour poser le bon diagnostic – une recherche intense de la cause est utile

Ne pas abandonner en cas de maladies rares

Lena Gerber^a, Caio Victor Sousa^b, Beat Knechtle^{a,c}

^a Medbase St. Gallen Am Vadianplatz, St. Gallen; ^b Bouve College of Health Sciences, Northeastern University, Boston, USA;

^c Institut für Hausarztmedizin, Universität Zürich, Zürich

Le patient de notre cas clinique s'est présenté pour la première fois en 2004 chez son médecin de famille en raison de douleurs musculaires liées à l'effort. Au fil des années, de nombreux examens ont été réalisés et il y a eu une longue errance diagnostique jusqu'à ce que la cause réelle soit trouvée grâce à la persévérance du patient et de son médecin de famille.

Première consultation

Anamnèse

Le patient s'est présenté pour la première fois chez son médecin de famille en 2004, à l'âge de 39 ans, en raison de douleurs musculaires liées à l'effort. Le patient se plaignait de douleurs et d'une fatigue rapide des muscles de la jambe, qui augmentaient avec l'effort. Ces symptômes étaient déjà présents depuis l'enfance. Les douleurs étaient avant tout à type de brûlures et lancinantes, parfois semblables à des courbatures, et elles étaient associées à une sensation de faiblesse dans les jambes. Le patient avait souvent l'impression de recevoir «1000 piqûres d'aiguilles dans les jambes» et présentait une intolérance à la chaleur. Après avoir marché, il avait toujours mal aux mollets. Après chaque entraînement de karaté dans sa jeunesse, il était complètement épuisé. Dans son travail quotidien de mécanicien automobile qualifié, les douleurs étaient également pénibles et entraînaient rapidement une fatigue générale. Le patient n'a mentionné aucun trouble cardiaque, ni aucune dyspnée au repos. Dans l'ensemble, le patient ne se sentait pas entraîné et, hormis les douleurs musculaires limitantes, il s'essouffait rapidement. La libido et l'érection étaient limitées.

Anamnèse sociale: Le patient est né en Croatie, mais vit en Suisse depuis de nombreuses années. Au départ, il était mécanicien automobile, mais en raison des douleurs dans les jambes, il a dû changer de travail. Il est marié à une compatriote (pas de consanguinité); ils ont ensemble une fille en bonne santé, mais qui se plaint aussi souvent de douleurs dans les jambes depuis l'âge de six ans et qui est très vite épuisée physiquement.

Anamnèse familiale: Le père du patient souffrait de troubles similaires depuis l'âge de 40 ans environ. Il est décédé d'un infarctus du myocarde à l'âge de 60 ans. Le frère du père restait toujours à l'intérieur en raison de douleurs à la marche et évitait de parcourir de longues distances à pied. Le frère du patient (né en 1968) ressentait également une légère fatigue des muscles des jambes, mais ne s'est jamais fait examiner. Un autre frère est décédé peu après sa naissance, une autre sœur dès sa première année de vie, et dans les deux cas, la cause était indéterminée.

Examen clinique

L'examen clinique n'a révélé aucune anomalie, le statut interne était sans particularités. En particulier, le tonus musculaire était normal, tout comme la trophicité musculaire. Les analyses de laboratoire ont révélé une créatine kinase (CK) légèrement augmentée de 194 U/l (valeur de référence pour les hommes <170 U/l [1]), avec des valeurs sanguines au demeurant normales. Les analyses urinaires étaient sans particularités. Après avoir exclu par tomodensitométrie une sténose du canal rachidien comme cause des douleurs, le patient a été orienté vers différentes disciplines spécialisées.

Commentaire

Des douleurs et une fatigue musculaires liées à l'effort, ainsi que des antécédents familiaux suspects, doivent faire penser en premier lieu à une myopathie. Le tableau 1 fournit un aperçu des diagnostics différentiels en cas de douleurs musculaires.

Face aux troubles décrits, il convient en premier lieu de songer à des causes neurologiques, y compris à d'éventuels troubles métaboliques, ou à une maladie rhumatismale.

Examens et évolution de 2004 à 2020

Examens neurologiques répétés

Des examens neurologiques détaillés répétés à plusieurs reprises (2004, 2006, 2007, 2008, 2010, 2013, 2017, 2018, 2019, 2020) par des spécialistes installés en cabinet et des neurologues hospitaliers se sont révélés sans particularités. Au status neurologique, le patient était toujours éveillé et parfaitement orienté, sans trouble de la parole ou du langage. Le patient présentait une cognition normale lors des conversations. Pas d'anomalies au niveau des nerfs cérébraux. L'examen de la motricité et de la coordination n'a révélé aucune fasciculation ou réaction myotonique. Test doigt-nez et test genou-talon symétriques des deux côtés, diadococinésie normale des deux côtés, jeu de doigts fluide. Motricité des membres supérieurs et inférieurs également sans particularités, aucune atrophie visible, testing musculaire révélant une force symétrique M5/5 au niveau de tous les membres. Sensibilité intacte. Réflexes

(réflexe bicipital, réflexe tricipital, réflexe stylo-radial, réflexe rotulien et réflexe achilléen) symétriques droite/gauche, moyennement vifs. Signe de Babinski négatif des deux côtés, pas de clonus des pieds. Station debout normale, posture droite, stabilité sans tendance à la chute au test de Romberg. Marche normale sans particularités, marche sur la pointe des pieds et sur les talons sans affaissement des deux côtés, marche en ligne sûre. Possibilité de se redresser à partir d'une position accroupie.

Les examens électroneuromyographiques répétés étaient également normaux, ne révélant aucun signe de maladie systémique neurogène ou myogène, ni aucun signe de trouble de la conduction neuromusculaire.

Des tests d'effort spécifiques, SATET (angl. *Sub-anaerobic Threshold Exercise Test*) ou NIFET (angl. *Non-ischemic Forearm Test*), ont permis de mettre en évidence une augmentation significative du taux de lactate, qui se situait encore en dessous de la valeur seuil pour une mitochondriopathie (5,0 mmol/l). Il n'y avait donc pas d'indice évocateur d'une mitochondriopathie sous-jacente.

Examens rhumatologiques répétés

Examen clinique (2006, 2010, 2014, 2018) sans particularités, avec notamment des points douloureux négatifs pour le diagnostic d'un syndrome de fibromyalgie, ainsi qu'un examen articulaire normal sans mise en évidence de synovites ou de ténosynovites florides. Les analyses de laboratoire ont montré de façon répétée une élévation de la CK, avec des valeurs normales d'ASAT (aspartate aminotransférase) et d'aldolase; les analyses urinaires étaient également normales. Les anticorps antinucléaires et les anticorps anti-muscles striés étaient négatifs. Un examen d'imagerie des muscles de la cuisse (IRM) n'a pas révélé la présence d'une myosite.

Examen angiologique

L'examen angiologique (2006) a montré des valeurs de pression artérielle d'occlusion normales; l'oscillographie segmentaire et l'échographie duplex étaient elles aussi sans particularités. Une origine vasculaire a donc également pu être exclue.

Biopsie musculaire

La biopsie du muscle vaste latéral (2006) a montré des résultats normaux: pas d'accumulation de glycogène, pas de graisses neutres, histochimie enzymatique avec activité normale (COX, NADH, SDH, myoadénylate désaminase, glycogène phosphorylase, phosphofructokinase), pas d'amyloïde détectable, pas d'infiltrats ou

Tableau 1: Diagnostics différentiels des myalgies (modifié d'après Heuss D. et al., Diagnostik und Differenzialdiagnose bei Myalgien, S1-Leitlinie, 2020) [21].

Myopathies inflammatoires avec myalgies	Myosites associées à des agents pathogènes:
	– Infections virales
	– Myosites bactériennes
	– Infections parasitaires
	Myosites immunogènes:
	– Dermatomyosite
	– Polymyosite
	– Myosite nécrosante immuno-médiée
	– Myosite de chevauchement
	– Myosite interstitielle
Myopathies métaboliques	Autres:
	– Autres:
	– Autres myopathies inflammatoires
Myopathies / dystrophies dégénératives	Troubles du métabolisme des glucides
	Troubles du métabolisme des purines
	Myopathie à surcharge lipidique
Myotonies	
Maladies endocriniennes et myalgies avec/sans myopathie	Hypothyroïdie
	Hyperparathyroïdie primaire
	Troubles des glandes surrénales: avant tout syndrome de Cushing, insuffisance surrénale
Pseudopolyarthrite rhizomélique	
Syndrome de douleur myofasciale – fibromyalgie	
Myopathie mitochondriale	
Myopathies toxiques – médicaments et autres substances exogènes et myalgies avec/sans myopathie	Médicaments: le plus souvent statines, mais aussi bisphosphonates, antibiotiques et glucocorticoïdes
	Alcool, héroïne
Causes psychiatriques	Troubles douloureux somatoformes
	Syndrome de fatigue chronique

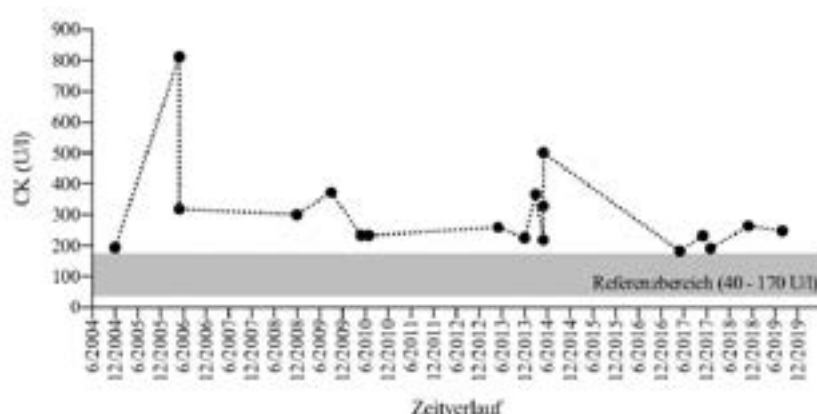


Figure 1: Aperçu de la créatine kinase durablement élevée entre 2004 et 2019.

d'altérations inflammatoires. Par conséquent, aucun élément évocateur d'une myopathie mitochondriale ou métabolique.

Analyses de laboratoire approfondies

L'hémogramme différentiel a toujours été normal, de même que la vitesse de sédimentation. Pendant toute la période d'évaluation (2004–2019), les analyses de laboratoire ont montré de façon répétée une augmentation légère à prononcée de la créatine kinase (fig. 1) d'étiologie indéterminée, avec des paramètres de laboratoire par ailleurs normaux, en particulier une protéine C réactive (CRP) normale. Des augmentations massives de la CK au sens d'une rhabdomyolyse n'ont cependant jamais pu être mesurées.

L'électrophorèse des CK pour la différenciation des isoenzymes de la CK – muscle strié (MM), myocarde (MB) et système nerveux central (BB) – ou pour l'exclusion de formes atypiques de CK (par ex. macro-CK) s'est révélée normale [1].

Comme décrit ci-dessus, les anticorps rhumatologiques étaient négatifs.

Diagnostic métabolique

Le diagnostic métabolique (2008, 2017) a permis d'exclure une acidurie organique ou un trouble de l'oxydation des acides gras sur la base du profil des acylcarnitines. Un test enzymatique (α -1,4-glucosidase) pour la maladie de Pompe, une maladie de surcharge lysosomale, était également sans particularités.

Examen endocrinologique

L'examen endocrinologique (2013) n'a révélé aucun signe d'insuffisance surrénale primaire. Malgré des autoanticorps thyroïdiens positifs (Ac anti-thyroperoxydase, Ac anti-thyroglobuline), le patient présentait à tout moment un métabolisme euthyroïdien. Rien n'indiquait un lien endocrinologique avec la maladie de base.

Analyses de génétique moléculaire

Analyses de génétique moléculaire en 2009 et 2014

Analyse génétique de la CPT2 (CPT2: carnitine palmitoyltransférase II): négative – il n'y avait pas de déficit en carnitine palmitoyltransférase II. Le déficit en CPT2 est une maladie métabolique congénitale caractérisée par un trouble de l'oxydation mitochondriale des acides gras à longue chaîne (AGLC).

Une analyse génétique (gènes KCNE1, KCNJ2 et KCNQ3) concernant la présence d'une canalopathie potassique de transmission autosomique dominante avec des douleurs musculaires liées à l'effort et des valeurs de potassium normales (diagnostic différentiel: syndrome d'Andersen) a été refusée en 2014 par la caisse-maladie au motif que les critères EAE (économie, adéquation et efficacité) n'étaient pas remplis.

Commentaire

Le grand nombre de nouveaux examens et d'examen répétés montre que le médecin de famille s'est démené pour trouver la cause des symptômes. Les troubles décrits par le patient de manière absolument cohérente pendant toutes ces années, la souffrance évidente ainsi que la grande motivation du patient à trouver un diagnostic ont été les raisons pour lesquelles le médecin de famille a persévéré durant des années dans sa recherche de la cause.

Evolution ultérieure

Plus le nombre d'examen non concluants augmentait, plus le patient se sentait incompris. En 2009, en l'absence de résultats tangibles, il a été estimé que les symptômes du patient étaient le plus vraisemblablement attribuables à un trouble somatoforme. Le patient a développé un trouble dépressif récidivant, raison pour laquelle il a fait l'objet d'une prise en charge psychiatrique. En ce qui concerne les douleurs, un traitement multimodal de la douleur a été mis en place sur la base du diagnostic de douleur chronique où interviennent des facteurs somatiques et psychiques (CIM-10: F45.41). Dans ce cadre, diverses tentatives avec différents antidépresseurs ont été entreprises, mais sans succès.

Commentaire

A l'échelle internationale, les troubles somatoformes ont une prévalence de 9–20% de la population générale; dans les cabinets de médecine de famille, 16–32% des consultations sont dues à des troubles somatoformes [2]. Pour le diagnostic d'un syndrome douloureux somatoforme (F45.4), une douleur persistante et accablante touchant une partie du corps, qui ne peut pas être suffisamment expliquée par une cause organique, doit être présente pendant une durée d'au moins six mois [3].

Analyse de génétique moléculaire supplémentaire en 2020

Le fait que les troubles aient été décrits de manière cohérente pendant de nombreuses années ainsi que les antécédents familiaux suspects étayaient la suspicion d'une maladie génétique, en particulier d'une myopathie héréditaire, comme cause des troubles. Après 15 ans de recherche infructueuse de la cause, une nouvelle demande de prise en charge des coûts pour une nouvelle analyse de génétique moléculaire a été faite en 2019. Après l'octroi d'une garantie de prise en charge des coûts, un examen du panel de la myopathie (pos. n° 2860.2) a pu être réalisé. Cet examen a abouti à la mise en évidence d'un variant hétérozygote, probablement

Plus le nombre d'examens non concluants augmentait, plus le patient se sentait incompris.

pathogène, du gène SLC16A1, qui est le plus vraisemblablement à l'origine des troubles cliniques du patient. Deux autres variants hétérozygotes ont été trouvés dans le gène FKRP (probablement pathogène) et dans le gène TTN (signification incertaine), mais aucun n'a été considéré comme étant responsable des troubles du patient.

Diagnostic

Myopathie due à un défaut du transporteur de lactate dans le cadre d'une délétion dans le gène SLC16A1, avec première manifestation probablement dans l'enfance.

Définition

La myopathie métabolique due à un défaut du transporteur de lactate est une myopathie métabolique très rare, qui se caractérise par des crampes et/ou une raideur musculaires après l'effort (en particulier lors d'une exposition à la chaleur), par une rhabdomyolyse et une myoglobulinurie possibles après un effort musculaire, ainsi que par une augmentation de la créatine kinase [4]. Aucune donnée sur la prévalence n'est disponible à ce jour. La cause en est une mutation pathogène dans le gène SLC16A1, qui entraîne entre autres un défaut dans le transporteur 1 de monocarboxylate (MTC1). Le transporteur 1 de monocarboxylate (MTC1) (gène: SLC16A1) est une protéine intégrale de la membrane cellulaire qui catalyse le transport de différents acides monocarboxyliques, tels que le lactate, le pyruvate et les corps cétoniques, hors des cellules. L'échange rapide des substrats joue un rôle majeur dans le métabolisme des glucides, des acides aminés et des lipides. En particulier le transport du lactate à partir des cellules mus-

culaires en conditions anaérobies et à partir des érythrocytes est indispensable pour éviter l'acidification excessive de l'intérieur des cellules [5, 6].

L'équilibre de transport membranaire catalysé est le suivant [7]:

Monocarboxylate (intérieur) + H⁺ (intérieur) → Monocarboxylate (extérieur) + H⁺ (extérieur)

Des mutations pathogènes dans le gène SLC16A1 chez l'être humain peuvent entraîner des défauts du transporteur de lactate dans les muscles et les érythrocytes, entraînant ainsi une myopathie métabolique. Dans les formes prononcées, cela peut se traduire par des acidocétoses sévères, ainsi que par une incapacité à solliciter les muscles de manière extrême. Les concentrations sanguines de myoglobine et de créatine kinase sont souvent augmentées [8].

Maladie rare

Le présent variant hétérozygote, probablement pathogène, dans le gène SLC16A1 est très rare. Il a été décrit pour la première fois en 2000 par Merezhinskaya N et al. La maladie est répertoriée dans la catégorie «maladies rares» dans Orphanet [4, 9].

Commentaire

Orphanet est une base de données qui rassemble et élargit les connaissances sur les maladies rares afin d'améliorer le diagnostic, la prise en charge et le traitement des patients atteints de maladies rares. La base de données a été créée en France en 1997 par l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale). En 2020, Orphanet est devenu un projet européen. Depuis lors, la base de données est soutenue par des subventions de la Commission européenne. Aujourd'hui, Orphanet est constitué d'un consortium de 40 pays partenaires en Europe et d'autres membres dans le monde entier. Dans l'ensemble, la base de données contient désormais des informations sur plus de 6000 maladies rares [10, 11].

Selon la définition européenne des «maladies rares», basée sur le règlement du Parlement européen et du Conseil sur les médicaments orphelins (1999), une maladie est considérée comme «rare» si elle touche moins d'une personne sur 2000 dans la population européenne [12]. Plus de 6000 maladies rares différentes sont connues à travers le monde, dont env. 80% sont dues à un défaut génétique [12]. Il n'existe pratiquement pas de données épidémiologiques sur les maladies rares en Suisse. La prévalence en Suisse est estimée à env. 500 000–600 000, ce qui représente env. cinq pour cent de la population suisse. Il s'agit là uniquement d'une estimation, qui a été obtenue en transposant à la population suisse la prévalence du nombre de personnes atteintes d'une maladie rare sur la base des données d'Orphanet [13, 14].

Il n'existe pour l'heure pas de données sur la prévalence d'une mutation hétérozygote/de mutations dans le gène SLC16A1.

Mutation dans le gène SLC16A1

Les mutations pathogènes dans ce gène entraînent des défauts du transporteur de lactate dans les cellules musculaires et les érythrocytes, et donc une myopathie métabolique. Selon les quelques cas décrits, la présentation clinique consiste principalement en des troubles musculaires liés à l'effort, comparables à ceux du patient [9, 15]. Une rhabdomyolyse et une myoglobi-nurie ont également été décrites, mais n'ont pas encore été observées chez le patient [9].

Un défaut dans un transporteur de lactate a été postulé pour la première fois en 1986 par Fishbein [16]. Au milieu des années 1990, les premiers transporteurs de monocarboxylate ainsi que leur localisation sur le gène SCL16A1 ont été décrits dans l'ADN humain [17].

Traitement

Il n'existe pas encore de traitement causal pour les patients présentant un défaut du transporteur de lactate dans le cadre d'une délétion dans le gène SLC16A1. Un entraînement d'endurance et de musculation d'intensité légère, dans les limites d'effort tolérées, est possible et judicieux, par exemple dans le cadre de la pratique régulière de l'aquafitness ou d'une activité similaire. La portance de l'eau et les mouvements qui se trouvent ainsi facilités jouent un rôle important. Par ailleurs, il ne faut pas négliger l'impact psychique favorable qui en résulte. Le traitement symptomatique comprenant une analgésie bien adaptée, une physiothérapie et/ou des massages médicaux réguliers doit également être laissé à l'appréciation du patient. Il est possible que le seul fait de savoir qu'il existe une cause concrète à la maladie et qu'un diagnostic confirmé ait été posé aide le patient. Ici aussi, il ne faut pas sous-estimer la composante psychologique de l'importance d'un diagnostic confirmé.

Conclusion

Evolution

Le patient présenté ici a dû attendre 16 ans entre le moment où il s'est présenté pour la première fois chez son médecin de famille et le moment où le diagnostic a été posé. Le fait qu'un diagnostic ait finalement pu être posé est certainement attribuable aux progrès de la recherche médicale et génétique. Néanmoins, la persévérance du patient et de son médecin de famille dans l'exploration et la recherche de la cause des troubles musculaires s'est avérée payante. Après de nombreux examens et résultats diagnostiques sans particularités, la suspicion d'un syndrome douloureux somatoforme a été émise après cinq ans d'investigations non

concluantes et a été utilisée comme diagnostic de travail ultérieur. Plusieurs centres se sont prononcés contre d'autres examens de la myopathie; il a été jugé que des examens génétiques supplémentaires n'étaient pas judicieux en l'absence de résultats cliniques et neurologiques complémentaires tangibles. En raison de la persistance des troubles et de la souffrance du patient, qui se sentait de plus en plus incompris, le patient a été pris en charge dans une clinique psychiatrique. Un trouble douloureux chronique et un trouble dépressif y ont été diagnostiqués, sans amélioration sous traitement antidépresseur.

Commentaire

Il n'est pas rare que les patients présentant des troubles physiques sans corrélation organique apparente soient étiquetés comme simulateurs dans la pratique, ou que l'on pose des diagnostics embarrassants tels que «troubles psychovégétatifs», «syndrome Mamma Mia», «syndrome méditerranéen» ou autres, et que les troubles somatiques ne soient pas pris au sérieux [18].

Outre la symptomatologie douloureuse souvent généralisée et la présentation parfois diffuse des symptômes, la notion de «syndrome méditerranéen» implique avant tout une pré-tendue tendance accrue à la somatisation chez les personnes originaires du bassin méditerranéen. Il est ainsi sous-entendu que les patients originaires du bassin méditerranéen ont tendance à somatiser davantage les conflits psychosociaux [19].

Il ressort de la littérature scientifique que dans la pratique clinique, les associations implicites ont des effets subtils mais significatifs sur le diagnostic, les décisions thérapeutiques et la prise en charge des patients [20].

Signification pour le patient

La thématique de l'attitude implicite en raison de la symptomatologie difficilement appréhendable, de l'absence de corrélats cliniques et probablement aussi de son origine (Croatie) a joué un rôle important chez ce patient, ce qui a conduit à poser le diagnostic de syndrome douloureux somatoforme et à le maintenir pendant longtemps.

Après un long et laborieux cheminement vers le diagnostic, la mise en évidence du défaut du transporteur de lactate, et plus précisément de la mutation dans le gène SLC16A1, a permis de mettre au minimum un nom sur les troubles du patient, le diagnostic était ainsi trouvé. Cela n'a certes pas de conséquence thérapeutique directe au vu des possibilités thérapeutiques actuellement limitées et jusqu'à présent uniquement symptomatiques, mais c'est en général un grand soulagement pour les patients atteints de maladies rares, pour qui il est éminemment important de pouvoir nommer leur maladie. Cela enlève au moins une partie de l'incertitude, du

désespoir et du sentiment de ne pas être compris ou même d'être jugé comme un simulateur.

Le patient connaît maintenant la cause de ses symptômes et il a la certitude que la fatigue musculaire et les douleurs ne sont pas imaginaires. C'est une bonne base pour vivre et gérer les limitations et les difficultés de manière saine et raisonnable à l'avenir.

Outre le soulagement personnel pour le patient de voir qu'un diagnostic a pu être trouvé et que ses symptômes sont ainsi acceptés dans le cadre du diagnostic de la maladie, la découverte du diagnostic a eu d'autres conséquences: en 2008 déjà, les douleurs et la fatigabilité musculaires ont conduit à une première demande d'AI. Celle-ci a été refusée sur la base des rapports disponibles, le patient n'avait droit ni à une rente ni à des mesures professionnelles. Cela a eu pour conséquence que le patient n'a travaillé qu'à 50% pendant des années et que son médecin de famille a attesté durablement une incapacité de travail de 50%. Dès que le diagnostic a été connu après l'examen génétique, le patient a reçu une rente d'AI de 50% dans les plus brefs délais. Cet exemple illustre clairement les lourdes conséquences qu'a une maladie sans diagnostic ou une maladie avec diagnostic.

Prof. Dr. med. Beat Knechtle
Facharzt FMH für
Allgemeinmedizin
Medbase St. Gallen
am Vadianplatz
Vadianstrasse 26
CH-9001 St. Gallen
beat.knechtle[at]hispeed.ch

Take-home message

- La myopathie métabolique due à un défaut du transporteur de lactate est une myopathie métabolique très rare, qui se caractérise par une fatigabilité musculaire rapide, par des crampes musculaires et/ou une rigidité musculaire après l'effort, par une rhabdomyolyse et une myoglobinurie possibles après un effort musculaire, ainsi que par une augmentation de la créatine kinase.
- La cause en est une mutation pathogène dans le gène SLC16A1, qui entraîne entre autres un défaut dans le transporteur 1 de monocarboxylate (MCT1).
- Malgré les symptômes (douleurs musculaires, fatigue musculaire rapide) et l'augmentation de la CK, les examens neurologiques (EMNG, tests d'effort spécifiques, y compris biopsie musculaire) peuvent être complètement normaux.
- Tous les patients qui présentent des symptômes d'origine initialement indéterminée, y compris les personnes issues de l'immigration, ne souffrent pas d'une fibromyalgie ou d'un trouble douloureux avec des facteurs psychiques et somatiques.
- En cas de maladies rares, la persévérance du patient et du médecin de famille ainsi qu'une recherche intense de la cause en valent la peine.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 Laborlexikon: CK Facharztwissen für alle! 20.01.2021. <http://www.laborlexikon.ch/Lexikon/Infotexte/c/CK.htm>. Accessed 31 Jan 2021.
- 2 Henningsen P, Hartkamp N, Loew T, Sack M, Scheidt CE, Rudolf G. Somatoforme Störungen: Leitlinien und Quellentexte. Stuttgart: Schattauer; 2002.
- 3 DIMDI – ICD-10-WHO Version 2019. 15.09.2020. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/kode-suche/htmlamtl2019/block-f40-f48.htm>. Accessed 10 Apr 2021.
- 4 Orphanet: Search a disease. 31.01.2021. https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=17927. Accessed 31 Jan 2021.
- 5 Halestrap AP, Meredith D. The SLC16 gene family—from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond. *Pflugers Arch*. 2004;447:619–28. doi:10.1007/s00424-003-1067-2.
- 6 Poole RC, Halestrap AP. Transport of lactate and other monocarboxylates across mammalian plasma membranes. *Am J Physiol*. 1993;264:C761–82. doi:10.1152/ajpcell.1993.264.4.C761.
- 7 Transporter Classification Database.
- 8 SLC16A1 – Monocarboxylate transporter 1 – Homo sapiens (Human) – SLC16A1 gene & protein. 02.12.2020. <https://www.uniprot.org/uniprot/P53985>. Accessed 31 Jan 2021.
- 9 Merezinskaya N, Fishbein WN, Davis JJ, Foellmer JW. Mutations in MCT1 cDNA in patients with symptomatic deficiency in lactate transport. *Muscle Nerve*. 2000;23:90–7. doi:10.1002/(sici)1097-4598(200001)23:1<90::aid-mus12>3.0.co;2-m.
- 10 Orphanet. 31.01.2021. <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=DE>. Accessed 31 Jan 2021.
- 11 Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*. 2020;28:165–73. doi:10.1038/s41431-019-0508-0.
- 12 Was ist eine seltene Erkrankung? 31.01.2021. <https://www.eurordis.org/de/content/was-ist-eine-seltene-krankheit>. Accessed 31 Jan 2021.
- 13 BAG. Nationales Konzept Seltene Krankheiten.
- 14 Statistische Daten Allianz Seltener Krankheiten Schweiz. 31.01.2021. <https://www.proraris.ch/de/statistische-daten-22.html>. Accessed 31 Jan 2021.
- 15 Fishbein WN. Metabolic myopathy due to lactate transporter defect. (Abstract). *Neurology*. 1989;258.
- 16 Fishbein WN. Lactate transporter defect: a new disease of muscle. *Science*. 1986;234:1254–6. doi:10.1126/science.3775384.
- 17 Garcia CK, Li X, Luna J, Francke U. cDNA cloning of the human monocarboxylate transporter 1 and chromosomal localization of the SLC16A1 locus to 1p13.2-p12. *Genomics*. 1994;23:500–3. doi:10.1006/geno.1994.1532.
- 18 Koen E. Krankheitskonzepte und Krankheitsverhalten in der Türkei und bei Migrantinnen in Deutschland: ein Vergleich. *Curare*. 1986;9:129–36.
- 19 Koch E, Pfeiffer WM. Migration und transkulturelle Psychiatrie. *Curare*. 2000;23:133–9.
- 20 FitzGerald C, Hurst S. Implicit bias in healthcare professionals: a systematic review. *BMC Med Ethics*. 2017;18:19. doi:10.1186/s12910-017-0179-8.
- 21 Heuss D, et al. Diagnostik und Differenzialdiagnose bei Myalgien, S1-Leitlinie, 2020 2020.