



MYOPATHIE DE DUCHENNE FAMILIALE AVEC IMPORTANTE LETALITE ET CONFIRMATION MOLECULAIRE

ALAO MJ¹, ADJAGBA M², LALEYE A², AYIVI B¹, DARBOUX R².

1. Unité d'Enseignement et de Recherche en Pédiatrie et Génétique Médicale, FSS, Cotonou
2. Laboratoire de Cytogénétique et de Génétique Moléculaire, FSS, Cotonou

Correspondant : Dr MJ ALAO, Email : amomj@yahoo.fr, 05 BP 2007 Cotonou, Bénin

RESUME

La myopathie de Duchenne est l'une des plus fréquentes maladies neuromusculaires. Son incidence est estimée à 10,71 et 27,78 cas pour 100.000 naissances. C'est une maladie génétique à transmission liée à l'X. Elle est le plus souvent présente chez des sujets de genre masculin. Dans sa forme habituelle, les manifestations débutent chez un garçon qui a normalement marché et qui subitement présente des difficultés de marche à 5 ans. Elle évolue sans intervention vers une perte de marche et un décès dans la deuxième décennie de vie. Elle est due à une mutation dans le gène DMD. En absence de tout recours thérapeutique étiologique, l'accent est mis sur le suivi médical régulier, le conseil génétique et le diagnostic anténatal. Nous rapportons ici un cas familial avec six personnes atteintes, une forte létalité et une confirmation moléculaire.

Mots clé : Myopathie, Duchenne, maladie liée à l'X, troubles de la marche, mutation, DMD.

SUMMARY

Duchenne muscular dystrophy is one of the most common neuromuscular diseases. Its incidence is estimated to be 10.71 to 27.78 per 100,000. It is a genetic disease transmitted on X-linked manner. It is most often present in male. In its habitual presentation, manifestations begin in a boy who had previously a normal psychomotor development and shows suddenly walking difficulties around 5 years. This disease leads generally to loss of walking ability and death in the second decade of life. It is caused by mutations in the DMD gene. Therapeutic options are currently supportive care the focus with regular medical consultation, genetic counseling and prenatal diagnosis. We report here a familial case with six people affected, high lethality and molecular confirmation.

Keywords: Myopathy, muscular dystrophy, X-linked disease, gait disorders, mutation, DMD.

INTRODUCTION

La myopathie de Duchenne est l'une des plus fréquentes maladies neuromusculaires. Son incidence est estimée à 10,71 et 27,78 cas pour 100.000 naissances [1]. C'est une maladie génétique à transmission liée à l'X [2]. Elle est le plus souvent présente chez des sujets de genre masculin. Dans sa forme habituelle, les manifestations débutent chez un garçon qui a normalement marché et qui subitement présente des difficultés de marche à 5 ans [2].

Elle évolue sans intervention vers une perte de marche et un décès dans la deuxième décennie de vie. Elle est due à une mutation dans le gène DMD [3]. En absence de tout recours thérapeutique étiologique, l'accent est mis sur le suivi médical régulier, le conseil génétique et le diagnostic anténatal [4].

Nous rapportons ici un cas familial avec six personnes atteintes, une forte létalité et une confirmation moléculaire.

OBSERVATION

Le cas index a été reçu pour la première fois à l'âge de 13 ans pour difficultés à la marche. L'interrogatoire a permis de noter un début à l'âge de 8 ans par une diminution de la force musculaire aux membres pelviens avec une hypertrophie des mollets sur un mode progressif. Le garçon est issu de parents non consanguins.

L'histoire familiale était informative puisque plusieurs oncles maternels du cas index présentaient la même symptomatologie. Quatre d'entre eux étaient décédés (Fig. 1).

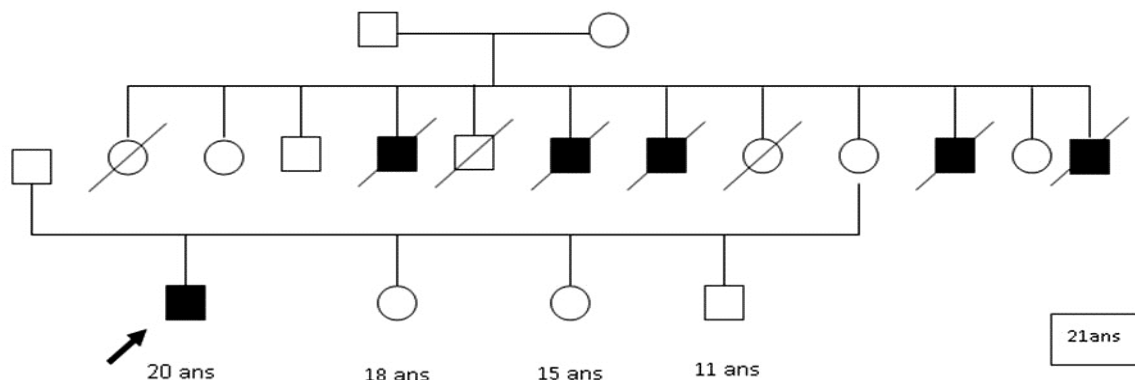


Fig. 1 : Arbre généalogique

L'examen physique avait permis de retrouver une amyotrophie au niveau de tous les membres avec une prédominance proximale, un décollement des omoplates (scapula alata) et une hypertrophie des mollets (Fig. 2 et 3).



Fig. 2 : Scapula alata



Fig. 3 : Hypertrophie des mollets

L'examen cardiorespiratoire était normal. Le bilan paraclinique avait permis d'objectiver une élévation des créatines phospho-kinases à 4600 UI/l (normalement inférieures à 200 UI/l). La biopsie musculaire et la recherche d'une mutation dans le gène DMD préconisées au départ avaient été rejetées par les parents au motif qu'il s'agirait de la sorcellerie. Aucune mesure préventive ni d'accompagnement n'a pu être instituée.

Le garçon a été revu 7 ans plus tard avec une demande de confirmation diagnostic après le décès du dernier oncle maternel présentant une symptomatologie similaire. L'examen physique a permis de noter une accentuation des signes de départ avec perte totale de la marche et une monstrueuse scoliose (Fig. 4)



Fig.4 : Cyphoscoliose

La recherche de mutation dans le gène DMD a été faite par analyse de l'ADN génomique par puce CGH spécifique et avait permis de déceler une délétion des exons <48 à 50> décalant le cadre de lecture (NimbleGen). Ce qui confirma la suspicion clinique de myopathie de Duchenne.

DISCUSSION

La présentation clinique d'anomalies neuromusculaire d'installation progressive avec une histoire familiale informative devrait faire penser à une maladie héréditaire type maladie neuromusculaire [5].

L'implication exclusive des sujets du genre masculin en milieu pédiatrique est évocatrice d'une myopathie de Duchenne [2]. Cette orientation est plus plausible avec la présence d'une hypertrophie des mollets qui est assez caractéristique de cette entité [5, 6].

Il faut néanmoins attirer l'attention que l'hypertrophie qui est une pseudo-augmentation du volume des mollets peut être rencontrée

dans d'autres maladies neuromusculaires comme les myopathies de ceintures [7]. La confirmation diagnostique dans cette présente observation n'était pas classique. En effet, elle fut faite avec une recherche mutationnelle directe après la découverte d'une dystrophie importante sur la base des créatines phosphokinases très élevées.

Normalement la stratégie classique de diagnostic para-clinique des myopathies passe par les tests biochimiques, l'immuno-histochimie avec la détermination de la protéine manquante et secondairement la recherche de mutation dans le gène d'intérêt [8].

La réalisation de biopsie n'est pas toujours aisée et la conservation, le traitement des pièces biopsiées nécessitent un équipement et une organisation actuellement absente au Bénin.

Cette stratégie directe de recherche mutationnelle n'est pas toujours contributive car de nombreux cas de suspicion de myopathie étaient restés sans diagnostic après la recherche [9]. La solution pourrait venir de la mise en œuvre de western blot qui est une autre technique de recherche de protéine manquante avant la génétique moléculaire [10]. Ce qui augmenterait le taux de rendement du diagnostic des maladies neuromusculaires.

La myopathie de Duchenne a une évolution particulière. Elle évolue habituellement vers la perte de la marche autonome, les déformations rachidiennes et thoraciques et plus tard le décès dans un contexte de troubles ventilatoires voire de myocardiopathie dilatée [5]. Cela fut le cas de notre patient et de toute la famille avec cette forte létalité.

Bien qu'il n'existe pas de traitement radical à ce jour, des possibilités thérapeutiques existent. Elles comprennent la kinésithérapie, l'ergothérapie, la psychothérapie [11].

Le conseil génétique y est fortement indiqué avec la possibilité de diagnostic anténatal et d'interruption médicale de grossesse en cas de fœtus atteint après le choix des parents [4].

Quelques lueurs d'espoir viennent ces derniers temps de la thérapie génique avec la mise au point de la technique du saut d'exons et des résultats encourageants issus des essais en cours dans le monde [12]. En attendant la maîtrise totale de ces différentes techniques, une attention particulière devrait être accordée au conseil génétique et au diagnostic voire dépistage anténatal.

CONCLUSION

Une dystrophinopathie type maladie de Duchenne doit être évoquée devant tout enfant de sexe masculin qui a normalement acquis la marche et qui présente des troubles de locomotion après l'âge de 5 ans. Une hypertrophie des mollets est fortement suggestive de cette affection génétique.

La confirmation enzymatique sera apportée par l'élévation des créatines phosphokinases au-delà de 200 UI/l. Devant la non disponibilité de l'étude des protéines membranaires par immunohistochimie, la recherche de mutation dans le gène DMD peut être demandée au Laboratoire de Cytogénétique et de Génétique Moléculaire de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N.** A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders* 2014; 24: 482–491.
2. **Lankester BJA, Whitehouse MR, Gargan MF.** Duchenne muscular dystrophy. *Current Orthopaedics*. 2007; 21: 298–300.
3. **Urtizbera J-A.** Apport diagnostique de la biologie moléculaire dans les dystrophies musculaires. *Arch Pediatr* 2000 ; 7 Suppl 2 : 122-3.
4. **Emery AEH.** Genetic Counselling in X-linked Muscular Dystrophy. *J neurol Sci* 1969; 8:579-587.
5. **Mercuri E, Muntoni F.** Muscular dystrophies. *Lancet* 2013; 381: 845–60.
6. **Desguerre I, Mayer M, Christov C, Leturcq F, Chelly J, Gherardi R-K.** Hétérogénéité clinique et critères pronostiques de la myopathie de Duchenne. *Arch Pediatr* 2009;16:681-683.
7. **Petiot P, Urtizbera JA.** Diagnostic des maladies musculaires. *EMC-Neurologie* 2004. 137–155.

8. **Jay V, Vajsar J.** The dystrophy of Duchenne. *Lancet* 2001; 357: 550–52.
9. **Alao MJ, Sagbo G, Adjien C, Ayivi B.** Diagnostic des myopathies en Afrique de l'Ouest : expérience de quatre pays. *Journal de la Société de Biologie Clinique*. 2013 ; 19 :49-51.
10. **Urtizbera J-A.** Nouveaux outils diagnostiques et conseil génétique dans les maladies neuro-musculaires. *Journal de réadaptation médicale* 2011;31:112-114.
11. **Guglieri M, Bushby K,** Recent developments in the management of Duchenne muscular dystrophy, *Paediatrics and Child Health* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2015.07.002>
12. **Bhagavati S.** Exon-skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 2012; 379:14.