

# Femme conductrice symptomatique de la dystrophie musculaire de Duchenne

Caroline John<sup>a</sup>, Franziska Joncourt<sup>b</sup>, Titus Bihl<sup>c</sup>

<sup>a</sup> HFR Hôpital cantonal, service de médecine interne, Fribourg; <sup>b</sup> Service de génétique humaine, clinique de pédiatrie, Hôpital universitaire de l'Île, Berne; <sup>c</sup> HFR Hôpital cantonal, service de rhumatologie, médecine physique et rééducation, Fribourg

## Description du cas

Une patiente d'origine kurde âgée de 49 ans se présente à la consultation pour des myalgies associées à une faiblesse, entraînant des difficultés dans les tâches ménagères, mais limitant également sa mobilité à un périmètre d'une centaine de mètres, le tout en aggravation progressive depuis 3 ans. L'examen clinique est normal, mais révèle une faiblesse musculaire M4 pour les extenseurs du coude et M3-4 pour les extenseurs hanches des 2 côtés.

Le bilan biologique retrouve des CK à 520 U/l (<170 U/l), la vitesse de sédimentation et le CRP sont dans les normes. Comme l'IRM des cuisses ne montre pas de signes pour une myosite dysimmunitaire, aucune biopsie musculaire et examen histo-enzymologique ne sont demandés. L'échographie cardiaque et l'ECG sont normaux. Les fonctions pulmonaires montrent des volumes pulmonaires et un examen spirométrique normaux et on ne retrouve pas de troubles de la diffusion. Cependant, l'anamnèse familiale nous révèle une piste imprévue. En effet, la patiente a 8 enfants de deux mariages avec l'existence de cas de dystrophie musculaire de Duchenne chez tous ses fils (fig. 1 ). Nous n'avons aucune information sur ses parents ou ses frères qui seraient apparemment tous décédés jeunes sans cause connue. Le diagnostic de dystrophie musculaire de Duchenne avait été par contre confirmé par l'analyse génétique chez un fils vivant aussi en Suisse (délétion des exons 49 et 50 du gène DMD). Avec son consentement, nous effectuons alors l'analyse génétique qui retrouve également une même délétion d'exons du gène DMD.

Après discussion avec la patiente en présence de 3 de ses 5 filles vivant en Suisse, nous suggérons une consultation génétique à l'Hôpital universitaire de l'Île. Malheureusement, les filles qui semblaient être décidées au départ, ne se sont jamais présentées à ce rendez-vous.

## Diagnostic

Conductrice symptomatique de la maladie de Duchenne avec délétion des exons 49 et 50 du gène de la DMD (ICD G71.0, ORPHA206546).

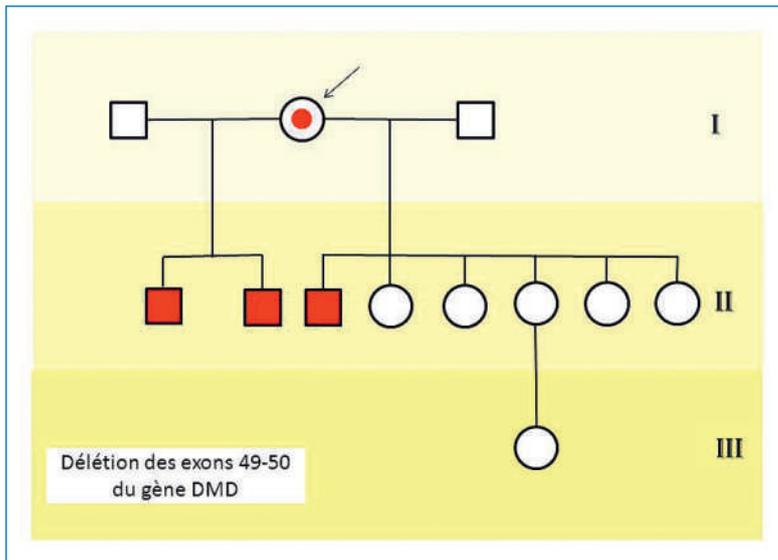
## Discussion

La dystrophie musculaire de Duchenne est caractérisée par une délétion/duplication ou une mutation dans le gène DMD située sur le chromosome X (Xp21.2) occa-

sionnant une absence ou un déficit de dystrophine dans le muscle squelettique et cardiaque chez les garçons. Localisée sous la membrane de la fibre musculaire, la dystrophine forme un lien entre le cytosquelette d'actine et la matrice extracellulaire via la liaison de plusieurs complexes protéiques, stabilisant ainsi la membrane musculaire. Un défaut de la dystrophine entraîne donc une fragilisation de la membrane qui ne résiste plus aux contraintes imposées lors de la contraction, se détruit, et libère des enzymes musculaires (CK). La dystrophie musculaire de Duchenne représente la maladie musculaire la plus fréquente chez les enfants, et la plus fréquente maladie liée à l'X. Elle affecte principalement les garçons, mais entre 5 et 22% des femmes hétérozygotes (conductrices) peuvent être symptomatiques [1, 2].

Comme dans le cas de notre patiente, la maladie chez ces conductrices se manifeste en générale à l'âge adulte. La faiblesse musculaire est souvent légère à modérée, proximale, et dans 40% asymétrique [3]. Elle touche davantage les membres supérieurs que les membres inférieurs. Des myalgies et des crampes ont également été rapportées. Certaines patientes ne présentent que des manifestations cardiaques (cardiomyopathie dilatée). Le pronostic est variable, mais l'évolution est en général moins sévère que pour les garçons et la progression est plus lente. Le diagnostic est confirmé par une analyse moléculaire génétique disponible en pratique clinique.

En retrouvant une double dose de gènes associés aux chromosomes sexuels chez les femmes (XX), la recherche s'est intéressée à la question suivante: Comment ces cellules arrivent-elles à réguler cette double dose de gènes potentiellement létaux. L'inactivation de l'un des deux chromosomes X semble être un des mécanismes normaux pour équilibrer l'expression génique entre femme (XX) et homme (XY), phénomène appelé inactivation épigénétique. Cette inactivation est généralement aléatoire, affectant soit le chromosome X maternel, soit le paternel, avec 50% de chance d'inactiver l'un ou l'autre. Cependant, il semble que dans certaines circonstances cette inactivation n'est pas aléatoire, mais plutôt biaisée ou «skewed» avec soit le chromosome X sauvage soit le X mutant préférentiellement inactivé. Cette inactivation «skewed» est soupçonnée d'être une des possibles causes responsables pour le phénotype chez les conductrices symptomatiques [3]. Juan-Mateu et al. ainsi que Giliberto et al. ont récemment pu démontrer que le phénotype des conductrices est directement corrélé à l'inactivation biaisée, qui, favorisant l'expression de l'allèle mutant, provoque ainsi



**Figure 1**  
Arbre généalogique de la famille de la patiente (flèche).

un manque en dystrophine [2, 4]. En fait, ce phénomène concernerait aussi d'autres maladies notamment des maladies auto-immunes. Comme le chromosome X possède aussi de nombreux gènes de l'immunité (TLR7, TLR8, FOXP3, CD40L, IL2RG, etc.), Chabchoub et al. a montré que le biais dans l'inactivation du chromosome X peut aussi jouer un rôle pathogène dans la thyroïdite auto-immune et la PR [5].

Il serait alors important d'envisager ce diagnostic devant toute femme adulte présentant une faiblesse musculaire. Egalement, une CK-émie sans syndrome inflammatoire chez une femme avec myalgie et faiblesse musculaire devrait faire évoquer ce diagnostic. Ainsi, nous pouvons maintenant offrir à ces patientes un diagnostic indiscutable, mais aussi la possibilité d'un conseil génétique, d'une prise en charge cardiaque, de rééducation et finalement une anticipation des risques si une anesthésie générale était envisagée.

#### Correspondance:

Dr Titus Bihl Lainsbury  
Médecin adjoint  
Service de rhumatologie, médecine physique et rééducation  
HFR Hôpital cantonal  
CH-1700 Fribourg  
[titus.bihl\[at\]h-fr.ch](mailto:titus.bihl[at]h-fr.ch)

#### Références

- Grimm T, Kress W, Meng G et al. Risk assessment and genetic counseling in families with Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myologica*. 2012;179-83.
- Juan-Mateu J, et al. Prognostic value of X-chromosome inactivation in symptomatic female carriers of dystrophinopathy. *Orphanet journal of rare diseases*. 2012;7:82.
- Rajakulendran S, Kuntzer Th, Dunand M, et al. Marked hemiatrophy in carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Neurol*. 2010;67:-497-500.
- Giliberto F, Radic P, Luce L, et al. Symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy (DMD): genetic and clinical characterization. *J Neurol Sci*. 2013; October: epub ahead of print.
- Chabchoub G, Uz E, Maalej A, et al. Analysis of skewed X-chromosome inactivation in females with rheumatoid arthritis and autoimmune thyroid diseases. *Arthritis Research & Therapy*. 2009;11:R106.