

Association diabète de type 1 et dystrophie myotonique de type 2: à propos de 3 cas

H.Ennaifer^a, L.Zaharia^a, F.Plat^a, M.Kadem^a, E. Benamo^a

^a Service d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques, Maladies de la Nutrition, CH Henri Duffaut, Avignon, Avignon, FRANCE

INTRODUCTION

La dystrophie myotonique de type 2 (PROMM ou DM2) est une affection autosomique dominante dont l'anomalie moléculaire est une répétition d'un quadruplet CCTG au niveau du gène codant la protéine en doigt de zinc 9 (ZNF9). Elle associe trois signes cardinaux : la faiblesse musculaire, la myotonie et la cataracte précoce. Son association avec un diabète de type 1 (DT1) n'a pas été décrite dans la littérature contrairement à la myotonie de Steinert. Nous rapportons 3 cas de patients DT1 avec une DM2.

OBSERVATIONS

Patiente 1: 38 ans, DT1 depuis l'âge de 21 ans sous pompe à insuline externe depuis l'âge de 29 ans. Son diabète est non compliqué mais mal équilibré. Le diagnostic de DM2 a été évoqué à l'âge de 36 ans devant des myalgies proximales au niveau des membres supérieurs et des crampes des cuisses avec une myotonie de préhension. Sur la biologie, une élévation des CPK mais n'ayant pas dépassé les 3 fois la normale (valeur maximale à 322 UI/L pour une valeur normale < 145 UI/L). L'EMG a montré de nombreuses salves myotoniques. La recherche en biologie moléculaire pour maladie de Steinert était négative et la biopsie musculaire du quadriceps avait montré des lésions mixtes avec des centralisations nucléaires compatibles avec une DM2. Le diagnostic a été confirmé par la biologie moléculaire. Le bilan initial à la recherche de complications était négatif: pas de cataracte, pas d'atteinte cardiaque (ETT normale) ni respiratoire (spirométrie et gazométrie artérielle normales). Patiente mise sous cétirizine et levocarnitine avec une discrète amélioration de sa symptomatologie.

Patient 2 : 29 ans, frère de la première patiente. DT1 depuis l'âge de 9 ans, non équilibré et compliqué d'une rétinopathie. Diagnostic fait à l'âge de 27 ans dans le cadre de l'enquête génétique familiale chez un patient asymptomatique avec des CPK normaux. L'EMG a montré de nombreuses salves myotoniques et le diagnostic était confirmé par la biologie moléculaire. Le bilan initial à la recherche de complications était négatif.

Patiente 3 : 66 ans, DT1 depuis l'âge de 32 ans, sous pompe à insuline depuis l'âge de 40 ans. Son diabète est non compliqué et bien équilibré. La symptomatologie initiale apparue à l'âge 60 ans faite de gêne motrice au niveau des membres inférieurs avec des chutes rattachées initialement à une polynévrite sensitivomotrice diabétique évoquée par un EMG.

Sur le bilan biologique, la patiente avait une nette élévation des CPK ayant atteint les 10 fois la normale (1317 UI/L pour une valeur normale < 145), et ce malgré l'arrêt des statines. Devant la suspicion de myosite, un bilan étiologique était négatif (sérologies virales, scanner thoraco-abdomino-pelvien pour éliminer une myosite néoplasique). La biopsie musculaire a montré une inégalité de taille des fibres musculaires avec des noyaux musculaires internalisés et le diagnostic d'une DM2 était confirmé par la biologie moléculaire. L'évolution clinique était marqué par l'aggravation de la gêne motrice au niveau des membres inférieurs nécessitant l'utilisation de cannes et ce malgré la rééducation.

DISCUSSION

Nous rapportons dans ce travail 3 cas de patients DT1 chez qui le diagnostic d'une DM2 a été confirmé.

La particularité chez les 2 premiers patients est l'âge au moment du diagnostic qui est inférieur à la moyenne rapportée par la littérature qui se situe autour de 50-60 ans [1]. L'enquête génétique familiale systématique a permis un diagnostic précoce chez le 2^{ème} patient asymptomatique.

Par ailleurs, ces 2 patients ont des origines maghrébines, ce qui concorde avec la littérature ou quelques familles non Européennes (Maghreb, Asie) ont été identifiées porteuses de la mutation de la DM2[2].

A notre connaissance, l'association d'une DM2 à un DT1 n'est pas connue, bien que la littérature a déjà montré une fréquence élevée de maladies auto-immunes et chez les patients atteints de DM2 [3].

Ceci a été expliqué aux niveaux de l'ADN, de l'ARNm et des protéines. Premièrement, la mutation de la DM2 peut affecter directement la fonction immunitaire via un effet toxique de l'ARNm sur la production des protéines de l'inflammation. Deuxièmement, la localisation de la mutation génétique de la DM2 est proche de la région chromosomique impliquée dans l'activation des cellules T qui sont associées dans plusieurs maladies à médiation immunitaire, y compris la maladie coéliqua, la polyarthrite rhumatoïde et les maladies allergiques [4]. Un récent article a rapporté l'association chez une patiente de 74 ans d'une DM2, maladie de basedow et maladie coéliqua [5].

La mutation DM2 peut agir donc sur un mode polygénique pour promouvoir l'auto-immunité, ce qui pourrait expliquer cette association avec le DT1.

Le diagnostic clinique de la DM2 est souvent difficile. Il faut savoir l'évoquer devant un déficit myopathique d'installation tardive, prédominant sur la musculature proximale et axiale, souvent associé à des douleurs musculaires, chez un patient porteur d'une cataracte diagnostiquée avant l'âge de 50 ans. Dans le cas des patients diabétiques type 1, il est à évoquer devant une symptomatologie musculaire atypique avant de la rattacher à une polynévrite diabétique comme c'était le cas de la 3^{ème} patiente.

L'élévation des CPK même sous statines peut aussi nous orienter, surtout si cette élévation persiste après l'arrêt des statines comme chez notre 3^{ème} patiente, bien qu'au cours de la DM2, le taux sérique de créatine kinase est normal ou peu élevé, le plus souvent inférieur à 5 fois la normale. De rares cas de rhabdomyolyse ont été décrits [6].

CONCLUSION

D'une part, notre observation élargit le spectre des maladies auto-immunes associés à la DM2. L'étude du profil génétique ainsi que le typage HLA des patients atteints de DM2 et de maladies auto-immunes permettra une meilleure compréhension de la relation physiopathologique.

D'autre part, il faut évoquer la DM2 chez nos patients diabétiques type 1 devant une symptomatologie musculaire atypique et une élévation des CPK même sous statines, surtout en présence d'autres éléments d'orientation.

Un diagnostic précoce permettra d'améliorer le pronostic ultérieurement.

REFERENCES

- [1] Chrles A Thornton. Myotonic Dystrophy. Neurol Clin - (2014).
- [2] Udd B, Meola G, Krahe R, Thornton C, Ranum L, Day J, et al. Report of the 115th ENMC workshop: DM2/PROMM and other myotonic dystrophies. 3rd Workshop, 14-16 February 2003, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord 2003;13:589-96.
- [3] Tieleman AA, den Broeder AA, van de Logt AE, van Engelen BG. Strong association between myotonic dystrophy type 2 and autoimmune diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(11):1293-5.
- [4] Wheeler TM, Thornton CA. Myotonic dystrophy: RNA-mediated muscle disease. Curr Opin Neurol. 2007;20(5):572-6.
- [5]
- [6] Pénisson-Besnier. Dystrophie myotonique de type 2. emcn.2004.10.003.

CONFLITS D INTERETS

Aucun