

# FAIBLESSE PROGRESSIVE DES MEMBRES INFÉRIEURS RÉVÉLATRICE D'UNE DYSTROPHIE MUSCULAIRE DES CEINTURES

G. SAINTMARD (1), G. BRANDS (2), F.-G. DEBRAY (3), M. LOGNARD (4)

**RÉSUMÉ :** Nous rapportons le cas clinique d'un homme de 26 ans présentant une dystrophie musculaire des ceintures de type 2B (LGMD2B). Il s'agit d'une dysferlinopathie autosomique récessive, pathologie rare, lentement progressive, survenant chez de jeunes adultes et pour laquelle aucun traitement n'est actuellement connu.

**MOTS-CLÉS :** *Dysferlinopathie - Dystrophie musculaire - Myopathie autosomique récessive*

PROGRESSIVE MUSCULAR WEAKNESS OF LOWER LIMBS  
REVEALING A LIMB GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHY

**SUMMARY :** We report the case of a 26-year-old man who initiated a limb girdle muscular dystrophy (LGMD2B). It is a rare and slowly progressive autosomal recessive dysferlinopathy occurring in young adults and for which no treatment is currently known.

**KEYWORDS :** *Dysferlinopathy - Muscular dystrophy - Autosomal recessive myopathy*

## OBSERVATION

Un homme de 26 ans se présente spontanément en consultation pour une faiblesse musculaire au niveau des membres inférieurs apparue progressivement il y a 1 an. Le patient décrit des difficultés pour passer de la position assise à debout. Il doit s'aider de la rampe pour monter et descendre les escaliers. Il ne signale ni paresthésies, ni douleur. Parmi les antécédents, on retient une méningite et deux pneumothorax, l'un spontané et l'autre post-traumatique. Les antécédents familiaux sont sans particularité, en particulier, on note l'absence de myopathies et de dystrophies musculaires connues.

L'examen clinique met en évidence une atrophie majeure au niveau des mollets, mais aussi des quadriceps et de la ceinture scapulaire (Figure 1). Les réflexes ostéo-tendineux sont diminués au niveau rotulien et abolis au niveau achilléen. Le testing segmentaire montre une perte de force proximale au niveau des quadriceps évaluée à 3/5 sur l'échelle de Lovett. L'examen ne montre pas de troubles sensitifs, de ptosis ni d'alopécie.

Au vu de l'atrophie et de la perte de force, une biologie sanguine et un électroneuromyogramme (ENMG) sont demandés. La biologie montre des CPK supérieurs à 6.000 UI/l (normal < 200 UI/l). L'ENMG montre des signes d'atteinte myogène lors de l'étude à l'électrode aiguille.

Un premier bilan génétique s'est révélé non contributif pour l'étude du gène DMD (myopathie de Duchenne/Becker) et DMPK (dystrophie myotonique de Steinert).

Une biopsie musculaire avec marquage de la dystrophine et des protéines sarcomériques est réalisée (Figure 2). L'aspect histopathologique des biopsies musculaires prélevées au niveau du Vastus Medialis gauche oriente le diagnostic vers une myopathie dystrophique avec, notamment, une absence de marquage pour la dysferline qui sera répétée par la suite.

Finalement, le séquençage du gène DYSF à partir de l'ADN leucocytaire du patient a mis en évidence les mutations p.Arg1038\* et p.Glu1624Aspfs\*10 à l'état hétérozygote composite, permettant d'établir le diagnostic de dysferlinopathie autosomique récessive LGMD2B (Limb Girdle Muscular Dystrophy).

## DISCUSSION

### 1) NOSOLOGIE

La dysferlinopathie LGMD2B est une myopathie autosomique récessive caractérisée par une dystrophie musculaire des ceintures pelvienne et scapulaire entraînant une faiblesse proximale des membres. Cette myopathie est le résultat d'une mutation du gène DYSF (2p13) codant la dysferline, une protéine membranaire impliquée dans la réparation des cellules musculaires squelettiques. La prévalence des dysferlinopathies est estimée à 1-4/million d'habitants (Jain Foundation).

Les dysferlinopathies sont reprises selon leurs présentations cliniques. Les formes les plus fréquentes sont caractérisées par une fai-

(1) Assistant, Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHU de Liège, site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(2) Chef de Service, (4) Spécialiste, Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHC St Joseph, Liège, Belgique.

(3) Spécialiste, Service de Génétique clinique, CHU de Liège, site Sart Tilman, Liège, Belgique.



Figure 1. Amyotrophie de la ceinture pelvienne.

blesse musculaire proximale (LGMD2B) ou distale (Miyoshi) des membres (1) (Tableau I).

Les premiers symptômes se déclarent en fin d'adolescence ou chez le jeune adulte par une faiblesse musculaire des ceintures en commençant préférentiellement sur la partie proximale des membres inférieurs. Son évolution est lentement progressive. Le début de la maladie se manifeste dans les deuxième et troisième décades. Compte tenu du caractère évolutif de la maladie, l'utilisation de la canne apparaît vers l'âge de 40 ans tandis que les déplacements en fauteuil roulant surviennent à partir de 45 ans (2). Certaines LGMD peuvent présenter différentes atteintes organiques (cardiomyopathie, insuffisance cardiaque, atteinte œsophagienne) qui, le plus souvent, seront asymptomatiques. Dans le cas de la forme LGMD2B, les investigations de ces différentes atteintes ne sont pas recommandées d'emblée; elles se feront au cas par cas ou en présence de signes et symptômes évocateurs.

## 2) DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'une dysferlinopathie de type LGMD2B est, avant tout, clinique et biologique. Un examen neurologique et neuromusculaire doit être réalisé. Le premier bilan biologique

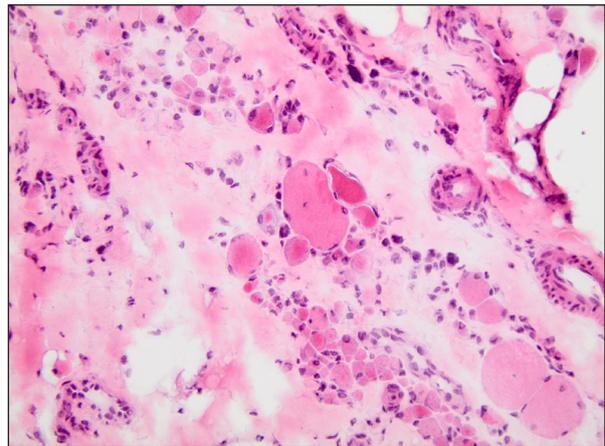


Figure 2. Biopsie musculaire du Vastus Medialis montrant des fibres atrophiques et hypertrophiques, avec des noyaux hyperchromatiques et vésiculeux, ainsi qu'une nette augmentation du tissu fibreux endomysial (grossissement 200 X).

doit rechercher une élévation des CPK. Dans la majorité des cas, une faiblesse proximale et une atrophie des ceintures sont retrouvées. La confirmation du diagnostic sera apportée par la biopsie musculaire et le bilan génétique (1).

La biopsie musculaire met en évidence une dystrophie des fibres musculaires avec des foyers de régénération et de dégénération (3). L'immuno-marquage (immunohistochimie ou Immunoblot) sur base d'une biopsie musculaire montre une déficience partielle ou complète de la dysferline. Actuellement, le Western Blot est considéré comme la technique la plus fiable par rapport à l'immuno-marquage histochemique (4). Par ailleurs, il existe une alternative qui consiste à dépister la dysferline manquante sur base de monocytes (5).

Néanmoins, dans certaines dystrophies musculaires présentant une diminution secondaire du taux de dysferline, un séquençage ADN du gène *DYSF* permettra de confirmer le diagnostic (6). Le séquençage est considéré comme la technique Gold Standard du diagnostic des dysferlinopathies.

## 3) PHYSIOPATHOLOGIE

La dysferline se retrouve dans les cellules musculaires squelettiques, les cardiomyocytes, les leucocytes, mais également au sein de plusieurs organes (cerveau, foie, pancréas, poumon, rein, ...). Cette répartition s'explique par l'existence de 14 isoformes de la dysferline qui s'expriment préférentiellement dans les différentes cellules de l'organisme suite à l'utilisation des différents promoteurs et séquences d'exons lors de la transcription du gène *DYSF* (8). La dys-

TABLEAU I. CLASSIFICATION DES DYSFERLINOPATHIES

Les différents phénotypes de dysferlinopathies : - Dystrophie musculaire des ceintures type 2B - Myopathie de Miyoshi - Myopathie distale du muscle tibial antérieur - Syndrome scapulo-péronier - Concentration sérique élevée de créatinine kinase uniquement - Dystrophie musculaire congénitale
---

ferline est composée de plusieurs domaines C2 sensibles au  $Ca^{2+}$  qui sont impliqués dans le trafic des vésicules, la réparation membranaire et la fonction des tubules – T (9, 10).

Une mutation au niveau du gène DYSF (mutations faux-sens, non-sens; insertions et délétions) génère la formation d'une protéine tronquée ou mutante non fonctionnelle qui entraînera une dystrophie musculaire par le biais de différents mécanismes. La formation de protéines membranaires non fonctionnelles aboutira, d'une part, à la destruction progressive du sarcolemme par manque de réparation et, d'autre part, à la formation d'amyloïde ainsi qu'à l'agrégation de protéines qui seront progressivement dégradées par le réticulum endoplasmique (11).

Cependant, une étude menée en 2012 sur des souris remet en cause la dégradation membranaire comme unique origine de la dysferlinopathie. En effet, les chercheurs ont montré que la sur-expression de la myoferline et l'ajout de mini-dysferline par transfert AAV (Adeno Associated Virus) ont permis de réparer la membrane cellulaire *in vitro* mais non *in vivo*, suggérant ainsi l'existence d'autres voies de pathogénicité propre au manque de dysferline (12).

Par ailleurs, beaucoup d'études suggèrent que la dysferline serait impliquée dans le maintien de l'homéostasie du  $Ca^{2+}$  au sein de la cellule musculaire, notamment par son association avec le canal calcique de type - L. Chez un patient présentant une dysferlinopathie, l'influx massif de  $Ca^{2+}$  survenant lors d'un stress mécanique ou d'une lésion membranaire ne pourrait être régulé. Ceci provoque alors un stress oxydatif, une protéolyse ainsi qu'une atteinte des tubules – T, le tout évoluant vers l'inflammation, la nécrose et l'aggravation de la myopathie (13).

Certains auteurs ont remarqué une corrélation entre l'apparition brutale de la maladie durant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> décades et l'excellente

forme physique que présentent la plupart des patients avant le début des symptômes (14).

#### 4) TRAITEMENT

Il s'agit d'une maladie évolutive pour laquelle aucun traitement curatif n'est actuellement disponible. L'utilisation de corticostéroïdes n'est pas recommandée (15). Une prise en charge pluridisciplinaire doit être envisagée dès le diagnostic posé afin de maintenir la qualité de vie, l'autonomie du patient et de prévenir les éventuelles complications et comorbidités (1, 7). Un traitement de rééducation sera basé sur l'entretien des mobilités articulaires, la prévention de l'apparition de déformations articulaires, l'entretien de la force musculaire et de l'endurance (1, 7, 15). Différentes aides techniques pourront être mises en place en fonction de l'évolution des troubles locomoteurs (orthèse, cannes, fauteuil roulant, ...). Un suivi multidisciplinaire au long terme avec un soutien psychologique et social sont des éléments primordiaux de la prise en charge. Une surveillance annuelle du patient est souhaitée afin de suivre son évolution clinique et, éventuellement, d'adapter les aides techniques.

#### 5) THÉRAPIES D'AVENIR

Plusieurs études sont en cours afin de proposer des thérapies d'avenir prometteuses pour les patients. Une étude a montré que des dérivés de peptides de dysferline étaient capables de pénétrer dans le réticulum endoplasmique chez l'homme et de déplier la protéine mutante (lors de mutation faux-sens) qui retrouve alors sa fonction au sein de la membrane. Comme les mutations faux-sens sont responsables d'au moins un tiers des mutations du gène DYSF, ce procédé permet à la dysferline de retrouver son rôle, mais également de diminuer la formation d'agrégats et le stress au sein du réticulum endoplasmique (17).

Une autre étude a permis de trouver le moyen de transférer le gène sain de la dysferline dans les cellules musculaires de modèles murins. Pour ce faire, le gène DYSF, de grande taille, est scindé en deux parties et transporté dans la cellule par le biais de deux vecteurs AAV (Adeno Associated Virus). Après quoi, les deux parties s'associent avant d'être introduites dans le génome, ce qui permet la formation d'une dysferline fonctionnelle (18).

## CONCLUSION

La dysferlinopathie autosomique récessive de type B reste une pathologie rare, lentement progressive et invalidante du sujet jeune. Actuellement, aucun traitement curatif n'est reconnu, mais les nouvelles avancées dans le domaine de la génétique ouvrent la porte à des possibilités thérapeutiques encourageantes.

## BIBLIOGRAPHIE

- Masashi A.— Dysferlinopathy. *Gene Reviews*, 2015.
- Takahashi T, Aoki M, Tateyama M, et al.— Mutational and clinical features of Japanese patients with dysferlinopathy. *Clin Neurol*, 2003, **45**, 938-942.
- Prelle A, Sciacco M, Tancredi L, et al.— Clinical, morphological and immunological evaluation of six patients with dysferlin deficiency. *Acta Neuropathol*, 2003, **105**, 537-542.
- Anderson LVB, Davison K.— Multiplex Western blotting system for the analysis of muscular dystrophy proteins. *Am J Pathol*, 1999, **154**, No. 4.
- Ho M, Gallardo E, McKenna-Yasek D et al.— A novel, blood-based diagnostic assay for limb girdle muscular dystrophy 2B and Miyoshi myopathy. *Ann Neurol*, 2002, **51**, 129-133.
- Cacciottolo M, Numitone G, Aurino S et al.— Muscular dystrophy with marked dysferlin deficiency is consistently caused by primary dysferlin gene mutations. *Eur J Hum Genet*, 2011, **19**, 974-980.
- Narayananaswami P, Carter G, David W, et al.— Evidence-based guideline summary: diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology*, 2015, **84**, 1720-1721.
- Blandin G, Beroud C, Labelle V, et al.— UMD-DYSF, a novel locus specific database for the compilation and interactive analysis of mutations in the dysferlin gene. *Hum Mutat*, 2012, **33**, 2317-2331.
- Kerr PJ, Ward CW, Bloch RJ.— Dysferlin at transverse tubules regulates Ca<sup>2+</sup> homeostasis in skeletal muscle. *Front Physiol*, 2014, **6**, 89.
- Dominov JA, Uyan O, Sapp PC, et al.— A novel dysferlin mutant pseudoexon bypassed with antisense oligonucleotides. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014, **1**, 703-720.
- Schoewel V, Marg A, Kunz S, et al.— Dysferlin-peptides reallocate mutated dysferlin thereby restoring function. *Ann Clin Transl Neurol*, 2012, **7**.
- Lostal W, Bartoli M, Roudaut C, et al.— Lack of correlation between outcomes of membrane repair assay and correction of dystrophic changes in experimental therapeutic strategy in dysferlinopathy. *PLoS ONE*, 2012, **7**.
- Angelini C, Peterle E, Gaiani A, et al.— Dysferlinopathy course and sportive activity : clues for possible treatment. *Acta Myol*, 2011, **30**, 127-132.
- Rocha CT, Hoffman EP.— Limb-Girdle and congenital muscular dystrophies: current diagnostics, management, and emerging technologies. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2010, **10**, 267-276.
- Walter MC, Reilich P, Thiele S, et al.— Treatment of dysferlinopathy with deflazacort: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, **8**, 26.
- Lostal W, Bartoli M, Bourg N, et al.— Efficient recovery of dysferlin deficiency by dual adeno-associated vectors mediated gene transfer. *Hum Mol Genet*, 2010, **19**, 1897-1907.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr M. Lognard, Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHC Saint-Joseph, 4000 Liège Belgique.  
Email : michael.lognard@chc.be