

LES DYSTROPHIES MUSCULAIRES DES CEINTURES AUTOSOMIQUES RÉCESSIVES OU LIMB GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHIES 2

NOUIOUA S.^(1,3), ALI TATAR CHENTIR N.⁽²⁾, TAZIR M.^(1,3)

1) Service de Neurologie CHU Mustapha Bacha, Alger.

2) Service de Cardiologie A1, CHU Mustapha Bacha, Alger.

3) Laboratoire de Neurosciences Alger.

RÉSUMÉ :

Les dystrophies musculaires des ceintures constituent un chapitre majeur des myopathies génétiques ayant en commun une atteinte musculaire primitive des ceintures. Les progrès de la biologie moléculaire durant les dernières décennies ont révolutionné l'approche diagnostique de ces maladies et ont permis à la communauté scientifique de mieux comprendre leur mécanisme. À l'heure actuelle, il y a plus de 31 types de LGMD liés à des loci de gènes spécifiques, la plupart de transmission autosomique récessive (23 gènes), une minorité de transmission autosomique dominante (8 gènes). La stratégie diagnostique de ce groupe d'affections est fondée sur l'analyse clinique, la biopsie musculaire révélant un processus dystrophique et dans la plupart des cas un déficit protéique spécifique et la mise en évidence de mutations délétères, constituant le « golden standard » pour le diagnostic définitif. L'identification de ces myopathies peut être difficile du fait d'une faible spécificité des caractéristiques cliniques et histologiques et d'une enquête ne permettant pas de retrouver le défaut protéique et les mutations responsables de l'affection. Les prévalences relatives des différents types de LGMD varient d'une population à une autre mais dans le monde entier certaines formes sont extrêmement rares et limitées à quelques familles. Les formes autosomiques récessives et particulièrement la gamma Sarcoglycanopathie (LGMD2C), liée au chromosome 13q12, codant pour la protéine gamma Sarcoglycane (SGCG), et est due à une mutation homozygote de 1521T est prévalente en Algérie et au Maghreb. Sa fréquence élevée est liée à une forte endogamie dont le taux est de 23% selon le dernier recensement de la population Algérienne. Aucun traitement curatif n'est disponible pour ces myopathies, les options thérapeutiques incluent la rééducation fonctionnelle afin d'améliorer la force musculaire et de prévenir les contractures ; la chirurgie de la scoliose ; et un suivi régulier de la fonction cardiaque et respiratoire pour prévenir les complications cardiorespiratoires associées à certaines formes de LGMD.

Mots clés : Dystrophies musculaires, Protéines musculaires, LGMD2C, Stratégie diagnostique.

ABSTRACT : AUTOSOMAL RECESSIVE LIMB-GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHIES 2.

Limb-girdle muscular dystrophies represent a major chapter of genetic myopathies that share a primary proximal weakness. Revolutionary advances in molecular biology in the last several decades have allowed the scientific community to understand and recognize this disease more clearly. Currently, there are >31 LGMD types that have been linked to specific gene loci. Most of them with recessive transmission (23 genes), a minority with dominant heredity (8 genes). Diagnostic strategy is based on clinical analysis, muscle biopsy revealing a dystrophic pattern and in most cases a specific protein deficiency and gene screening, the golden standard, showing the deleterious mutations. Identification may be difficult due to the relatively poor specificity of the clinical and histological features and to the absence of specific protein deficiency and/or causative mutations. The relative prevalence of the different types of LGMD vary from population to population, but worldwide some subtypes are extremely rare and restricted to few families. Autosomal recessive forms and especially Gamma sarcoglycanopathy (LGMD2C) related to chromosome 13q12, encoding the gamma sarcoglycan (SGCG) protein and due to a founder homozygous mutation del521T, is prevalent in Algeria and in North Africa. The high frequency is related to a strong endogamy at the rate of 23% according to the latest census of the Algerian population. No cure exists for any form of LGMD. Specific treatment options may include physical and occupational therapy to improve muscle strength and prevent contractures; surgery to correct skeletal abnormalities such as scoliosis; and regular monitoring of the heart and the respiratory system for the development of such complications potentially associated with some forms of LGMD.

Keys words : Muscular dystrophies, Muscular proteins, LGMD2C, Diagnostic strategy.

INTRODUCTION

Les dystrophies musculaires des ceintures (LGMD pour Limb Girdle Muscular Dystrophies) constituent un groupe hétérogène de maladies musculaires rares qui concernent environ 5 à 6 personnes sur 1 million, caractérisées par une faiblesse et une atrophie musculaire progressives des ceintures de distribution et de sévérité variables [1]. Les lésions musculaires sont caractérisées par une variation du diamètre des fibres musculaires, des zones de nécrose, la présence de centralisation nucléaire (signature d'un processus intensif de régénération) et une augmentation du tissu adipeux et conjonctif.

Ce sont des maladies génétiques que l'on distingue selon leur mode de transmission, autosomique récessif (LGMD2) ou autosomique dominant (LGMD1). Si les LGMD constituaient initialement un terme générique utilisé pour reconnaître l'existence de cas ne pouvant être diagnostiqués comme dystrophies musculaires liées au chromosome X (actuellement reconnues comme dystrophinopathies) ou dystrophie musculaire facioscapulo-humérale, l'identification des anomalies moléculaires impliquées dans leur pathogénie a conduit à une classification actuelle prenant en compte le mode de transmission et les données de la génétique moléculaire (localisation chromosomique ou gène impliqué) [2].

Le deuxième niveau de classification (la lettre qui suit les chiffres 1 ou 2 repose sur l'anomalie protéique en cause. Par exemples, la LGMD2A, aussi appelée calpaïnopathie est une myopathie des ceintures autosomique récessive liée à un déficit partiel ou total de la protéine calpaïne 3; la LGMD2B, aussi appelée dysferlinopathie, est une myopathie des ceintures autosomique récessive liée à un déficit partiel ou total de la protéine dysferline.

Ces affections sont marquées par une grande hétérogénéité clinique et génétique. Le mode de transmission est principalement autosomique récessif (LGMD2) mais des formes autosomiques dominantes (LGMD1) ont également été individualisées (Tableau I).

L'âge auquel surviennent les premières manifestations, la sévérité et la distribution de l'atteinte musculaire sont variables selon les individus et le sous-type génétique [3].

HISTORIQUE ET CLASSIFICATION

Avant l'ère de la génétique moléculaire les tentatives de classification ont été nombreuses. William Erb a fait les premières descriptions cliniques et histologiques des myopathies des ceintures à la fin du dernier siècle.

Le terme de LGMD (limb girdle muscular dystrophy) est beaucoup plus récent et date des années 1950. A cette époque Walton et Natrass popularisent le concept dans leur classification des maladies neuromusculaires; celle-ci prend en compte pour la première fois en terme de dystrophies musculaires le mode de transmission [4]. Leur mérite est d'individualiser les LGMD vis à vis de la maladie de Duchenne dont on découvrait à l'époque sa liaison au chromosome X et surtout la myopathie facio-scapulo-humérale (FSH) dont le caractère autosomique dominant a été enfin clairement défini.

La découverte de la dystrophine dans la myopathie de Duchenne en 1987 reste la pierre angulaire de toute la saga moléculaire des dystrophies musculaires progressives [5].

Grâce à une approche intégrée mettant à la fois techniques de cartographie génétique et dissection moléculaire au niveau biochimique, d'autres protéines liées à la dystrophine et responsables de dystrophies musculaires sont rapidement identifiées. Les études de cartographie vont s'effectuer sur des

Tableau I. Classification des LGMD2.

19 LGMD2A	15q15.1- q21.1	CAPN 3 Calpaïne 3	Richard, Bourg et al., 1999.
LGMD2B	2p13.3- p13.1	DYSF Dysferline	Bashir, Strachan et al., 1994.
LGMD2C	13q12	SGCG γ -sarcoglycane	Benothmane et al., 1992.
LGMD2D	17q12- q21.33	SGCA α -sarcoglycane	Azibi et al., 1993.
LGMD2E	4q12	SGCB β -sarcoglycane	Passos-Bueno, Richard et al., 1993.
LGMD2F	5q33	SGCD δ -sarcoglycane	Lim et al., 1995.
LGMD2G	17q12	TCAP Telethonine	Passos-Bueno et al., 1996.
LGMD2H	9q33.2	TRIM 32 Tripartite motif protein 32	Moreira et al., 1997.
LGMD2I	19q13.33	FKRP Fukutin-related protein	Weiler et al., 1998.
LGMD2J	2q31	TTN Titine	Driss et al., 2000.
LGMD2K	9q34.1	POMT1 Protéine O-mannosyl-transférase 1	Udd 1992.
LGMD2L	11p13.12	ANO5 Anoctamine 5	Balci et al., 2005.
LGMD2M	9q31	FKTN Fukutine	Bolduc et al., 2010.
LGMD2N	14q24.3	POMT2 Protéine O-mannosyl transférase2	Godfrey et al., 2006.
LGMD2O	1p34-p33	POMTGNT1 Protéine O-linked-Mannose beta-1,2-N acetylglucosaminyl transférase	Godfrey et al., 2007.
LGMD2P	3p21	DAG1 Dystroglycane	POMTGNT1
LGMD2Q	8q24	PLEC Plectine	Protéine O-linked-Mannose beta-1,2-N acetylglucosaminyl transférase
LGMD2 R	2q35	Desmine DES	DAG1 Dystroglycane
LGMD2S	4p35.1	TRAPPC11 trafficking protein particle complex1	POMTGNT1
LGMD2T	3p21.31	GMPPB GDP-mannose rrophosphorylase B	Protéine O-linked-Mannose beta-1,2-N acetylglucosaminyl transférase

Abreviations : LGMD, Limb-girdle muscular dystrophy ; TRIM32, tripartite-motif containing 32 ; FKRP, Fukutin related protein ; POMT1, protéine-Omannosyltransférase 1 ; POMT2, protéine-O-mannosyltransférase 2 ; POMTGNT1, protéine O-linked mannose N-acetylglucosaminyltransférase 1 ; DAG1, dystroglycan ; GMPPB, GDP-Mannose pyrophosphorylase B.

groupes de patients, comme les communautés des petits blancs de la réunion, des Amish de l'Indiana, des mémonites américains ou des familles maghrébines.

Parallèlement, les équipes de Campbell aux USA et d'Osawa au Japon disséquaient le complexe protéique lié à la dystrophine et proposaient autant de gènes candidats que de nouvelles protéines (figure 1) [6,7].

Dans un souci d'harmonisation de la nomenclature les généticiens ont regroupé sous le terme de LGMD1 les myopathies de ceintures de transmission autosomique dominante et celui de LGMD2 pour les formes récessives [2].

Découverte des sarcoglycane

Elle résulte de l'analyse génétique des familles originaires d'Afrique du Nord où la coexistence de garçons et de filles atteints de myopathies de type Duchenne ou Becker attestait

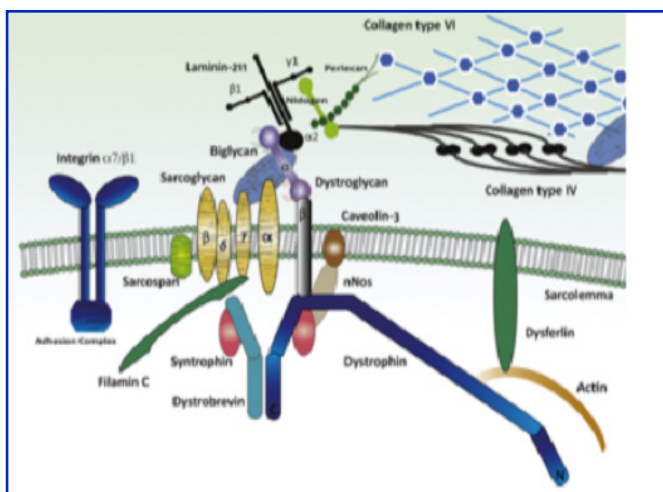


Figure 1. Principales protéines de la fibre musculaire 18.

d'une transmission autosomique récessive et correspondait au tableau clinique de SCARM (sévère childhood AR muscular dystrophy) [8].

Dans le travail princeps de Benhamida et Fardeau sur les myopathies tunisiennes [8], la découverte du complexe des protéines du sarcolemme associées à la dystrophine [9,10] et surtout celle de leur effondrement dans les dystrophinopathies [11] ont mis sur la voie des gènes responsables.

Les anticorps dirigés contre ces différentes protéines associées à la dystrophine ont été systématiquement utilisés pour analyser les fragments de biopsie musculaire de malades atteints de dystrophie musculaire autosomique récessive tant par immunofluorescence (IF) que par Western Blot (WB) et ont montré l'effondrement de la protéine 50 DAG contrastant avec la conservation de la dystrophine [12]. Ce déficit fut initialement retrouvé chez des patients d'origine maghrébine ou libanaise présentant un tableau de SCARM [13,14]. Cette apparente spécificité ethnogéographique fit baptiser la protéine 50 DAG « adhaline » mot signifiant muscle en arabe [15].

En fait des cas de SCARM furent ensuite rapportés en Europe [16] ; au Brésil [17] et au Japon [18]. Cette large distribution géographique est sous-tendue par une diversité des loci en cause (hétérogénéité génétique). Une localisation a d'abord été trouvée sur le chromosome 13 [13] définissant un premier locus appelé LGMD2C.

D'autres familles non liées au chromosome 13, notamment au Brésil [17] et en France [19], furent ensuite découvertes attestant l'hétérogénéité génétique de la maladie, finalement expliquée par l'existence de mutations siégeant dans l'un des 4 gènes du complexe des sarcoglycanes siégeant sur 4 chromosomes différents.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Il existe peu de données sur la prévalence des LGMD, et celle-ci dépendra de la population étudiée. La fréquence relative de chaque sous-type varie aussi d'une population à l'autre, en fonction de l'origine ethnique et des effets fondateurs. Néanmoins, la LGMD2A (CAPN3) est mondialement la plus commune des LGMD, particulièrement en Europe et en Australie [20]. La LGMD2B (dysferline) est la plus fréquente des LGMD aux États-Unis [21]. Une prévalence élevée de mutations dans le gène ANO5 (LGMD2L) en Europe a été démontrée dans de très récentes études sur de larges cohortes européennes [22,23]. Au Maghreb la gamma sarcoglycanopathie constitue la 1^{ère} forme

[24]. Les autres formes également décrites comportent la dysferlinopathie, la calpainopathie, la myopathie par déficit en FKRP. Les LGMD2G, 2H, 2J, 2K, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q sont rares (tableau I) et sont restreintes, d'après nos connaissances actuelles, à certaines régions géographiques. Malgré les progrès réalisés au cours des 15 dernières années pour identifier les gènes mutés responsables des LGMD, une proportion significative de patients LGMD, variant entre 25% et 45 selon les populations étudiées, est toujours sans diagnostic moléculaire, indiquant que d'autres gènes mutés restent encore à découvrir [25].

DIAGNOSTIC POSITIF

Toutes les dystrophies des ceintures présentent des aspects cliniques et paracliniques communs. Le diagnostic repose sur la combinaison des données de l'examen clinique, de l'immunanalyse des protéines musculaires par immunomarquage et Western blot et des tests génétiques.

Aspects cliniques

L'âge de début est variable en fonction du type de dystrophie des ceintures. Les troubles débutent généralement à la ceinture pelvienne par une marche dandinante, éventuellement associée à des chutes. Le relevé est myopathique avec un signe de Gowers. L'aggravation est presque toujours lentement progressive. La perte de la marche est inconstante et variable selon les formes de LGMD. L'atteinte de la ceinture scapulaire se manifeste initialement par une difficulté à porter des charges lourdes. La musculature axiale peut être touchée et être responsable de scoliose. On recherche aussi une hypertrophie des mollets ou de la langue telles qu'observées dans les dystrophinopathies (formes Duchenne ou Becker like). Il est fondamental de rechercher des signes associés comme un déficit distal et des troubles cognitifs. La constitution d'un arbre généalogique est impérative pour déterminer le mode de transmission (autosomique dominant, récessif, ou lié à l'X). Le contexte ethnique ou géographique peut orienter vers certaines LGMD avec mutations à effet fondateur. L'examen clinique doit préciser notamment les caractéristiques de l'atteinte musculaire squelettique : l'existence d'une sélectivité, la participation distale précoce, l'hypertrophie musculaire, en particulier des mollets et de la langue. Bien que l'histoire clinique soit le plus souvent aspécifique, avec un tableau de faiblesse musculaire proximale progressive, certains indices peuvent suggérer un diagnostic particulier.

Dans le cas des dysferlinopathies, l'histoire peut débuter sur un mode subaigu, le plus souvent en fin d'adolescence, avec une difficulté à se mettre sur les pointes de pieds. Un début avec des douleurs et une atrophie des mollets pourrait être pathognomonique de cette affection [26].

On peut également retrouver des phénotypes alternatifs évocateurs chez d'autres membres atteints de la famille: myopathie distale dans le cas d'une dysferlinopathie, cardiomyopathie dilatée, troubles de conduction et/ou rythmiques en cas de LGMD2I.

Aspects paracliniques

Trois examens principaux peuvent orienter le diagnostic : le dosage des créatines kinases, l'électromyographie et l'imagerie musculaire. Le taux des CPK dans les LGMD est très variable et fréquemment plus élevé en début de la maladie; il est corrélé à l'intensité du processus dystrophique. Il peut être normal ou modérément augmenté ou peut atteindre des taux considérables (200 à 300 fois la normale). Une augmentation marquée des CPK, oriente plus volontiers, vers une anomalie

des protéines du sarcolemme (dystrophine, complexe associé à la dystrophine, dysferline). L'électromyogramme a comme principale utilité de confirmer la nature primitivement musculaire de l'affection et permet de détecter certains diagnostics différentiels pouvant avoir une ressemblance avec les LGMD sur le plan clinique tels que l'amyotrophie spinale tardive et la dystrophie myotonique de type 2 (PROMM) qui peut avoir une présentation clinique similaire [27].

Le scanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont un apport généralement identique, dans le cadre des dystrophies musculaires. On recherche la présence d'une amyotrophie et ou d'une dégénérescence graisseuse et on analyse sa topographie. L'IRM est en revanche plus utile s'il existe un doute entre myopathie héréditaire et myopathie inflammatoire, celle-ci montre des hypersignaux en séquences STIR et des prises de contraste en T1 dans les atteintes musculaires inflammatoires.

Aspects histopathologiques et étude de l'expression des protéines musculaires

Dans les dystrophies musculaires, les fibres musculaires ont un diamètre variable et présentent des internalisations nucléaires. Des fibres lobulées peuvent être observées. Un infiltrat inflammatoire peut parfois être présent et faire poser par erreur le diagnostic de myosite. Au début de la maladie, la régénération compense la nécrose et le muscle garde une bonne trophicité, le nombre de mitoses que peut subir une cellule satellite étant limité, ce phénomène s'épuise. A un stade tardif, les fibres musculaires sont remplacées par de la fibrose et du tissu adipeux.

Étude de l'expression des protéines membranaires par immunohistochimie (IHC) et Western Blot

- Blot (WB)

Il est possible grâce à ces techniques de détecter la présence d'une protéine dans un tissu, d'évaluer sa taille et sa concentration. Le WB permet de quantifier certaines protéines musculaires qui ne peuvent être évaluées en immunohistochimie: cas de la calpaïne 3.

Au cours du processus diagnostique des LGMD, l'étude de l'expression des protéines musculaires est une étape essentielle. Elle constitue souvent le seul élément spécifique pouvant permettre d'aboutir au diagnostic génétique de ces affections.

L'étude systématique de l'ensemble des protéines connues dans les dystrophies des ceintures est souvent nécessaire avant de pouvoir confirmer le diagnostic. A l'état actuel, des connaissances et des techniques même, une étude systématique ne peut pas toujours permettre, d'arriver à un diagnostic [28]. Un WB sera systématiquement réalisé pour la dystrophine, les alpha, gamma sarcoglycanes et la dysferline ainsi que pour la calpaïne-3 dont le déficit n'est pas détectable en IHC [29]. Si une dysferlinopathie est suspectée, le déficit protéique peut être identifié sur les monocytes, permettant éventuellement d'éviter la biopsie [30].

Pièges diagnostiques

L'interprétation de la biopsie est parfois difficile: un infiltrat inflammatoire important peut orienter à tort vers une polymyosite dans les dysferlinopathies, et on peut trouver des éléments dystrophiques associés à une myopathie inflammatoire. L'inflammation est souvent périvasculaire ou endomysiale et contient des cellules CD4+, des macrophages, des CD8+ mais pas de lymphocytes B. Le caractère localisé de l'expression sarcolemmique du complexe HLA1 s'oppose aux polymyosites où l'expression est diffuse.

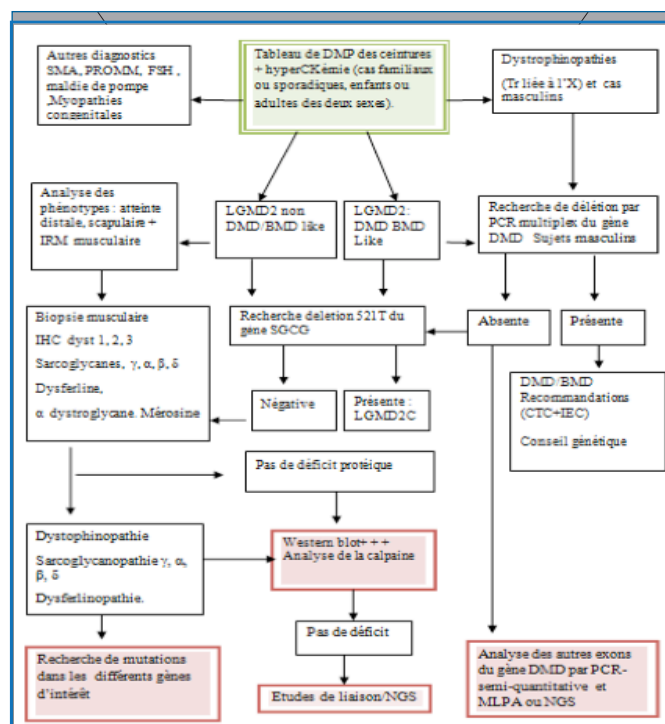


Figure 2. Stratégie diagnostique des dystrophies musculaires des ceintures incluant les Dystrophinopathies. Les encadrées en rose représentent les techniques à développer en Algérie.

Un déficit protéique en immunomarquage ou en WB ne signe pas toujours la responsabilité de la protéine et peut être secondaire. Un déficit secondaire en dysferline est fréquent et non spécifique: c'est le cas dans 50% des sarcoglycanopathies, 20% dans les dystrophinopathies et les calpaïnopathies. Un déficit secondaire en calpaïne-3 est souvent présent dans les dysferlinopathies (LGMD2B).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ET STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE

Pour le neurologue, le pédiatre ou le généraliste, le tableau clinique est souvent évocateur d'une myopathie de Duchenne dans les formes les plus graves, ou d'un simple tableau d'une myopathie des ceintures d'évolution plus lente pour les autres formes (Becker ou autres). Le clinicien doit savoir évoquer et éliminer les autres diagnostics tels qu'une amyotrophie spinale progressive dans sa forme pseudomyopathique, une dystrophinopathie (Duchenne ou Becker) par la recherche en première intention des mutations génétiques en cause, il faut également évoquer, quoique rarissime, une maladie de pompe pour laquelle il existe un traitement enzymatique substitutif (figure 2).

Le typage précis de la myopathie des ceintures est toujours recommandé tant pour le conseil génétique, le pronostic et demain pour les aspects thérapeutiques.

Ceci passe par une biopsie musculaire réalisée exclusivement par des équipes spécialisées d'anatomo-pathologie ayant accès à des marqueurs protéiques spécifiques (analyse des protéines musculaires par Immunohistochimie (IHC) et par Western Blot (WB)). Les études en biologie moléculaires se font après avoir établi avec précision le mode de transmission, l'arbre généalogique de la famille et le typage biopsique.

Dans certains cas, comme la mutation de 1521T dans le gène codant pour la γ sarcoglycanopathie, cette analyse génétique

peut se faire d'emblée sans avoir recours à la biopsie musculaire car cette mutation possède un effet fondateur dans la population maghrébine [31].

LES DYSTROPHIES MUSCULAIRES DES CEINTURES DE TRANSMISSION AR OU LIMB-GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHIES 2 : LGMD2 LES PLUS FRÉQUENTES

A ce jour plus de 20 formes de myopathie des ceintures récessives : LGMD2A, LGMD2B, LGMD2C, LGMD2D, LGMD2E, LGMD2F, LGMD2G, LGMD2H, LGMD2I, LGMD2J, LGMD2 K, LGMD2L, LGMD2M, LGMD2N, LGMD2O, LGMD2P, LGMD2Q, LGMD2R, LGMD2S et LGMD2T. Les 3 dernières ont été caractérisées en 2013 ou 2014.

Parmi les formes autosomiques récessives, la fréquence des calpainopathies (LGMD2A) est la plus élevée, suivie par celle des anoctaminopathies (LGMD2L) et les dysferlinopathies (LGMD2B), puis par celle des sarcoglycanopathies (LGMD2C, 2D, 2E, 2F). Cette proportion peut toutefois varier d'une zone géographique à l'autre.

Les sarcoglycanopathies (LGMD 2C, LGMD 2D , LGMD 2E et LGMD 2F)

Correspondent à des myopathies touchant les quatre gènes codant pour les sarcoglycanes alpha, bêta, gamma et delta. Elles ressemblent phénotypiquement aux dystrophinopathies et sont proches sur le plan clinique avec quelques variantes évolutives, les cas avec cardiomyopathies avérées sont rares. D'un point de vue clinique, il est quasi impossible de les différencier individuellement, seule l'approche mixte combinant l'immunohistochimie et une analyse mutationnelle est susceptible d'y parvenir.

LGMD2C : sarcoglycanopathie gamma

Cette myopathie correspond en fait aux cas initialement décrits par Fardeau et Ben Hamida en Tunisie [15]. Le déficit moléculaire correspond à la sarcoglycane gamma, protéine de 35kda, codée par un gène situé sur le chromosome 13q12.

Même si cette forme a été décrite un peu partout dans le monde, deux groupes ethniques sont plus particulièrement concernés :

- Les populations à forte endogamie du pourtour méditerranéen, dans certaines contrées, comme le Maroc ou l'Algérie elles peuvent même représenter jusqu'à la moitié des cas de dystrophies musculaires autosomiques récessives [24].

- Les tziganes vivant en Europe [32].

Dans le gène γ -SG, deux mutations avec effet fondateur ont été mises en évidence dans deux populations fortement consanguines :

- La mutation γ SG del521-T prévalente en Afrique du nord [31]

- La mutation γ SG-C283Y propres aux Tsiganes d'Europe [32] ; dans ce dernier cas la reconstitution d'un haplo type ancestral a permis de dater la mutation à plus de 60 générations, avant donc la date présumée de la migration historique des tziganes hors de l'Inde, outre son intérêt physiopathologique, elle offre la possibilité de preuves historiques.

Dans ces deux cas, une mutation dite privée dans le gène de la gamma sarcoglycane permet facilement de faire le diagnostic moléculaire et d'apprécier la prévalence de la maladie dans certaines communautés à risque.

LGMD2D ou Sarcoglycanopathie alpha

C'est la première sarcoglycanopathie à être élucidée sur le plan moléculaire [33]. La protéine fut baptisée Adhaline en référence au mot arabe « adhala » signifiant « muscle » Elle correspond

aux anciennes adhalinopathies primaires. Le déficit moléculaire porte sur l'alpha sarcoglycane, protéine codée par un gène situé sur le chromosome 17q et dans une moindre mesure sur les autres sarcoglycanes et est universelle quant à sa distribution géographique néanmoins elle semble plus fréquente dans les familles d'origine caucasienne.

LGMD2E ou sarcoglycanopathie bêta et LGMD2F ou sarcoglycanopathie delta

Des études menées chez les Amish de l'Indiana et Pennsylvanie dans les années 1990 ont permis la mise en évidence d'une autre adhalinopathie secondaire liée à un nouveau locus sur le chromosome 4q12, puis une mutation privée (T151A) dans un gène candidat codant pour la sarcoglycane bêta [34]. Il semble néanmoins qu'il s'agisse d'une affection rare notamment en Europe. La sarcoglycanopathie delta (LGMD 2F) tire plus son intérêt du fait de l'existence d'un modèle animal spontané, le hamster syrien [35] que du nombre de malades concernés. Des études conjointes de linkage sur des familles Brésiliennes et d'une approche par gène candidat ont permis de mettre en évidence des mutations pathogènes dans le gène sarcoglycane delta [36].

LGMD2A ou Calpainopathie

Une forme de dystrophie des ceintures à transmission autosomique récessive a été individualisée dans un isolat génétique de l'île de la Réunion [37]. Le tableau clinique, distinct de celui des SCARMD, est celui d'une myopathie des ceintures débutant aux alentours de 10-20 ans mais avec un spectre de début très large allant de 3 ans à plus de 40 ans. L'atteinte musculaire débute et prédomine sur les muscles de la ceinture pelvienne, elle est plus sélective dans certains groupes musculaires notamment au niveau de la loge postérieure de la cuisse, les fonctions intellectuelles sont normales, les CK sont élevées mais à moindre degré que les sarcoglycanopathies.

L'évolution est progressive mais très variable d'une famille à l'autre, elle n'a pas la sévérité de la myopathie de Duchenne ni même de la plupart des sarcoglycanopathies. La moitié des malades perdent la marche entre 20 et 30 ans.

La calpain est une enzyme protéolytique calcium dépendante spécifique du muscle squelettique. Sa pathologie est caractérisée par une grande diversité mutationnelle, plus de 100 mutations différentes ont été décrites à ce jour [38], la moitié de ces anomalies moléculaires environ sont des mutations stop le reste sont des mutations faux-sens.

LGMD2B Myopathie des ceintures avec déficit en dysferline

Cette forme a été initialement rapportée dans une grande famille palestinienne et a été ensuite cartographiée sur le chromosome 2p [39]. Il a été démontré que le gène codant pour la dysferline pourrait donner lieu à 2 entités morbides [40] :

- LGMD2B.

- Myopathie distale de Miyoshi [41].

Le tableau clinique n'a rien de spécifique en dehors d'une amyotrophie marquée au niveau des loges postérieures des jambes, évocatrice. Il n'y a pas d'atteinte faciale ni de complications cardiorespiratoires.

Cette forme est prévalente dans certaines populations d'Amérique du nord et la seconde forme au Brésil [42]. Elle est également largement décrite dans les pays du Maghreb et constitue en Algérie, la seconde forme après la gamma sarcoglycanopathie (Nouioua thèse de médecine 2014). La biopsie musculaire et plus particulièrement le western Blot permet de faire le diagnostic en montrant l'absence de dysferline celle-ci est une grande

protéine de 230 Kda sous sarcolemmale et appartient à la famille des ferlines. Il a été démontré que la dysferline est impliquée dans la réparation membranaire, et dans les mécanismes de transport intracellulaire. Les études génétiques montrent la grande diversité des mutations.

Les myopathies des ceintures 2G et 2J (LGMD2G et LGMD2J)

Elles sont dues respectivement à des anomalies dans le gène de la téléthonine (localisé sur le chromosome 17) [43] et le gène de la titine (localisé sur le chromosome 2) [44]. La téléthonine et la titine sont des protéines impliquées dans le développement et la structure du sarcomère, l'unité élémentaire de la contraction de la fibre musculaire. Ces deux protéines interagissent ensemble.

La myopathie des ceintures 2L (LGMD2L ou anoctaminopathie)

Décrite en 2010, est due à des anomalies dans le gène ANO5 codant le canal anionique anoctamine 5 [45]. Le rôle exact de cette protéine n'est pas encore connu mais des travaux ont montré qu'elle pourrait jouer un rôle dans les mécanismes de réparation membranaire. Elle est proche sur le plan phénotypique des dysferlinopathies et peut donner lieu à une myopathie distale de Myoshi. Des études sur des groupes européens ont montré que les anoctaminopathies, sont une cause fréquente de dystrophies musculaires des ceintures chez l'adulte. Et qu'il existe un effet fondateur en Europe d'une mutation de l'exon 5 c.191dup [46].

α dystroglycanopathies : (LGMD 2I, 2K, 2M, 2N, 2O)

Il s'agit d'un ensemble de pathologies où il existe une anomalie de la glycosylation de l' α -dystroglycane (α DG). Elles sont dues à des anomalies dans les gènes qui codent respectivement la FKR, la POMT, la fukutine, la POMT2 et la POMGNT1. Ces cinq gènes sont également impliqués dans les dystrophies musculaires congénitales (DMC) dues à un trouble de la glycosylation: DMC1C, DMC de Fukuyama syndrome de Walker-Warburg (WWS), MEB syndrome (Muscle-Eye-Brain) (tableau I).

La forme la plus fréquente : (LGMD2I) est due à un déficit en fukutin related protein (FKRP). Cette myopathie liée au chromosome 19 a été décrite pour la première fois dans une large famille tunisienne [47,48] une année après Brockington et ses collaborateurs identifient un nouveau gène sur ce locus : FKR, incriminé également dans une forme sévère de dystrophie musculaire congénitale (MDC1C) [49]. Le tableau clinique est proche des myopathies de Duchenne et de Becker et comporte des formes modérées à sévères souvent associées à une hypertrophie des mollets, atteintes cardiaque et respiratoire [50].

Nouvelles formes

La myopathie des ceintures de type 2P (LGMD2P)

Elle est due à une anomalie dans le gène DAG1 codant l' α -dystroglycane [51]. L'anomalie génétique entraîne le défaut d'un site de fixation d'une molécule de sucre à la surface de l' α -dystroglycane, empêchant, là encore, l'interaction de l' α -dystroglycane avec la matrice extracellulaire.

La myopathie des ceintures de type 2Q (LGMD2Q)

Elle est due à une anomalie dans le gène codant la plectine [52]. La plectine est une protéine de type filamentaire, tout comme la desmine, qui fait le lien entre la membrane des cellules et le cytosquelette qui constitue l'armature interne de ces cellules.

La myopathie des ceintures de type 2R (LGMD2R)

Elle est due à une anomalie dans le gène DES codant la desmine [53]. La desmine est une protéine appartenant à la famille des filaments intermédiaires qui constitue une partie du cytosquelette. Ce réseau de protéines filamenteuses donne sa forme aux cellules. Les filaments intermédiaires jouent, notamment, un rôle fondamental dans la solidité des cellules. Ils assurent la résistance de la fibre musculaire et lui confèrent une certaine élasticité lui permettant de se contracter et de se relâcher sans se rompre. La desmine est présente dans le muscle squelettique, le muscle cardiaque et le muscle lisse.

La myopathie des ceintures de type 2S (LGMD2S)

Elle est due à une anomalie dans le gène TRAPPC11, qui code une protéine du complexe multiprotéique TRAPP impliqué dans le trafic membranaire [54].

La myopathie des ceintures de type 2T (LGMD2T)

Elle est due à une anomalie dans le gène GMPBP, qui code une enzyme, la GDP-mannose pyrophosphorylase. Ces anomalies entraînent une myopathie des ceintures associée à une perturbation de la glycosylation de l' α -dystroglycane. Des anomalies dans le gène GMPBP ont aussi été mises en évidence dans certaines formes d' α -dystroglycanopathies [55].

PRISE EN CHARGE DES DYSTROPHIES MUSCULAIRES

Le traitement des DMP est actuellement en pleine évolution en raison des progrès réalisés dans les connaissances des mécanismes physiopathologiques impliqués si bien qu'un traitement étiologique visant à pallier les déficiences liées aux mutations se profile à l'horizon.

Traitement symptomatique a pour objectif :

- de maintenir un bon fonctionnement du tissu musculaire en évitant la survenue de déformations et de rétractions musculotendineuses par la kinésithérapie et plus tard par la chirurgie.
 - de traiter les complications en fonction de l'appareil concerné.
 - de traiter les troubles respiratoires par la ventilation assistée et la trachéotomie.
 - de traiter l'atteinte cardiaque par les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de Conversion en cas de cardiomyopathie ou par les antiarythmiques en cas de troubles du rythme voire une implantation de stimulateur cardiaque.
- L'état nutritionnel : éviter aussi bien l'obésité et la dénutrition par des régimes adaptés.

Traitement étiologique

La thérapie génique tente de transférer à l'aide de vecteurs viraux ou non viraux un gène normal pour compenser le gène musculaire défectueux ; la pharmacologie du gène intervient au niveau de son expression soit en corrigeant les ARN messagers soit en palliant le défaut protéique (complémentation fonctionnelle).

La thérapie cellulaire utilise quant à elle la capacité des cellules satellites et de certaines cellules souches pluripotentes de proliférer et de s'engager dans une différenciation myogénique.

OÙ EN EST LA RECHERCHE ?

La recherche dans les myopathies des ceintures est particulièrement active aussi bien dans le domaine de la découverte de nouveaux gènes ou dans le développement de pistes diagnostiques et thérapeutiques. Au niveau moléculaire, de nouvelles

techniques de diagnostic moléculaire ont été mises au point pour rechercher de nouveaux gènes ou identifier de nouvelles anomalies génétiques. Plus rapides et plus précises, ces techniques de séquençage nouvelle génération (next generation sequencing : NGS) permettent de séquencer simultanément des centaines de gènes, voire le génome entier. Elles permettent ainsi d'identifier les anomalies moléculaires en cause chez des personnes présentant des myopathies non étiquetées ou de procéder à des révisions de diagnostic. C'est ainsi que récemment, grâce à des techniques dites de séquençage de «l'exome entier» - c'est-à-dire qui séquence tous les exons de gènes du génome codant des protéines ou du séquençage du génome entier, de nouvelles anomalies génétiques ont été mise en évidence : dans les gènes DES (LGMD2R), TRAPPC11 (LGMD2S), GMPBP (LGMD2T) mise au point d'un outil bio-informatique de diagnostic dans les LGMD, l'ALDA (Automated LGMD Diagnosis Assistant). Cet outil, gratuit, a pour but d'orienter les médecins vers le diagnostic génétique le plus probable d'un patient en s'appuyant sur la présentation clinique et les résultats des examens complémentaires de chaque patient et orienter, les analyses génétiques vers tel ou tel gène en cause dans les LGMD.

CONCLUSION

Le groupe des LGMD constitue toujours un défi diagnostique par la diversité phénotypique et évolutive et la difficulté des procédures diagnostiques. Le recours à un laboratoire de neuropathologie spécialisé pour l'étude des biopsies musculaires et à un laboratoire de génétique moléculaire spécialisé est indispensable afin d'améliorer le rendement diagnostique. Les perspectives thérapeutiques à venir vont imposer de plus en plus la nécessité d'un diagnostic précis dans les dystrophies musculaires en particulier pour identifier les patients candidats pour des essais thérapeutiques à venir.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Pas de déclaration de conflits d'intérêts.

REMERCIEMENTS

Je remercie Pr Sifi pour sa proposition d'écriture de ce manuscrit et Pr Tazir pour ses corrections.

RÉFÉRENCES

1. Norwood FL, Harling C, Chinnery and al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*. 2009 Nov; 132: 3175-3186.
2. Bushby KM, Beckmann JS. The limb-girdle muscular dystrophies proposal for a new nomenclature. *Neuromuscul Disord*. 1995 Jul; 337-343.
3. Bushby KM. Diagnostic criteria for the limb-girdle muscular dystrophies: report of the ENMC. Consortium on Limb-Girdle Dystrophies. *Neuromuscul Disord*. 1995 Jan 5; 71-74.
4. Walton JN, Nattrass FJ. On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *PubMed PMID: 13190076. Brain*. 1954; 77, 2: 169-231.
5. Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 1987 Dec 24; 51, 6: 919-28.
6. Ibraghimov-Beskrovnaya O, Ervasti JM, Leveille and al. Primary structure of dystrophin-associated glycoproteins linking dystrophin to the extracellular matrix. *Nature*. 1992 Feb. 20; 355, 6362: 696-702.
7. Hijikata T, Fujimaki N, Osawa H. The direct visualization of structural array from laminin to dystrophin in sarcolemmal vesicles prepared from rat skeletal muscles. *Biol Cell*. 1998 Dec; 90, 9: 629-39.
8. Ben Hamida M, Fardeau M, Attia N. Severe childhood muscular dystrophy affecting both sexes and frequent in Tunisia. *Muscle. Nerve*. 1983; 6: 469-80.
9. Campbell KP, Kahl SD. Association of dystrophin and an integral membrane glycoprotein. *Nature*. 1989; 338: 259-62.
10. Ervasti JM, Campbell KP. Membrane organization of the dystrophin-glycoprotein complex. *Cell*. 1991; 66: 1121-31.
11. Ervasti JM, Ohlendiek K, Kahl SD et al. Deficiency of a glycoprotein Component of the dystrophin complex in dystrophic muscle. *Nature*. 1990; 345: 315-19.
12. Matsumura K, Tomé FMS, Collin H, et al. Deficiency of the 50K dystrophin-associated glycoprotein in scarmd. *Nature*. 1992; 359 320-2.
13. Azibi K, Bachner L, Beckmann JS et al. Severe Childhood autosomal recessive muscular dystrophy with deficiency of the 50Kda dystrophin-Associated glycoprotein maps to chromosome 13q12. *Hum. Mol. Genetics*. 1993; 2: 1423-8.
14. El kerch F, Sefiani A, Azibi K et al. linkage analysis of families with SCARMD in morocco Indicates genetic homogeneity of the disease in North Africa. *J. Med. Genet*. 1994 ; 31: 342-3.
15. Fardeau M, Matsumura K, Tomé FMS et al. Deficiency of the 50 Kda DAG (adhalin) in severe autosomal recessive muscular dystrophies in children native from European countries. *CR. Acad. Sci. Paris. Sciences de la vie*. 1993; 316: 799-804.
16. Roberts SL, Anderson RD, Ibraghimov-Beskrovnaya O et al. Primary structure and muscle-specific expression of the 50KDa dystrophin-associated glycoprotein. *J. Biol. Chem*. 1993; 268 23739-42.
17. Passos-Bueno MR, Oliveira JR, Bakker E et al. Genetic Heterogeneity for Duchenne like based on linkage and 50 DAG analysis. *Hum. Mol. Genet*. 1993; 2, 30: 385-7.
18. Mizuno Y, Noguchi S, Yamamoto H et al. Selective defect of sarcoglycan complex in SCARMD. *Biochem Biophys. Res. Comm*. 1994; 203: 979-83.
19. Romero NB, Tomé FMS, Leturcq F, El kerch F, Azibi K et al. Genetic heterogeneity of severe Childhood autosomal recessive muscular dystrophy with adhalin deficiency. *CR. Acad. Sci. Paris. Science de la vie*. 1994; 317: 70-6.
20. Lo HP, Cooper ST, Evesson FJ et al. Limb-girdle muscular dystrophy: diagnostic evaluation, frequency and clues to pathogenesis. *Neuromuscul. Disord*. 2008 Jan; 18: 34-44.
21. Moore SA, Shilling CJ, Westra S et al. Limb-girdle muscular dystrophy in the United States. *J. Neuropath. Exp. Neurol*. 2006 Oct; 65: 995-1003.
22. Hicks D, Sarkozy A, Muelas N et al. A founder mutation in Anoctamin 5 is a major cause of limb-girdle muscular dystrophy. *Brain*. 2011 Jan; 134, pt1: 171-182.
23. Sarkozy A, Hicks D, Hudson J, et al. ANO5 gene analysis in a large cohort of patients with Anoctaminopathy: confirmation of male prevalence and high occurrence of the common exon 5 gene mutation.

Hum. Mutat. 2013 Aug; 8: 1111-8.

24. El Kerch F, Ratbi I, Sbiti A. Carrier frequency of the c.525delT mutation in the SGCG gene and estimated prevalence of limb girdle muscular dystrophy type 2C among the Moroccan population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014 Apr; 18, 4: 253-6.

25. Ghaoui R, Cooper ST, Lek M, and al. Use of Whole-Exome Sequencing for Diagnosis of Limb-Girdle Muscular Dystrophy: Outcomes and Lessons Learned. *JAMA Neurol*. 2015 Dec; 72, 12: 1424-32.

26. Nguyen K, Bassez G, Bernard R et al. Dysferlin mutations in LGMD2B, Miyoshi myopathy and atypical dysferlinopathies. *Hum. Mutat*. 2005 Aug; 26, 2: 165.

27. Bushby K. Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. *Pract. Neurol*. 2009 Dec; 9: 314-323.

28. Van Der Kooi AJ, Frankhuizen WS, Barth et al. Limb-girdle muscular dystrophy in the Netherlands: gene defect identified in half the families. *Neurology*. 2007 Jun; 68: 2125-2128.

29. Vogel H, Zamecnik J. Diagnostic immunohistology of muscle diseases. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 2005 Mar; 64, 3: 181-93.

30. 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 Jan; 51, 1: 129-33.

31. Noguchi S, McNally E, Ben Othmane K et al. Mutations in the dystrophin-associated sarcoglycan in chromosome 13 muscular dystrophy. *Science*. 1995; 270: 819-22.

32. Piccolo F, Jean Pierre M, Leturcq F et al. A founder mutation in the gamma sarcoglycan of gypsies possibly predating their migration out of India. *Hum. Mol. Genet*. 1996; 5: 2019-22.

33. Roberds SL, Leturcq F, Allamand V et al. Missense mutation in the Adhalin gene linked to autosomal recessive muscular dystrophy. *Cell*. 1994; 78: 625-633.

34. Lim LE, Duclos F, Broux O et al. Beta-sarcoglycan: characterization and role in limb-girdle muscular dystrophy linked to 4q12. *Nat Genet*. 1995 Nov; 11, 3: 257-65.

35. Jung D, Duclos F, Apostol B and al. Characterization of delta-sarcoglycan, a novel component of the oligomeric sarcoglycan complex involved in limb-girdle muscular dystrophy. *J Biol Chem*. 1996; 13, 271, 50: 32321-9.

36. Moreira ES, Vainzof M, Marie SK and al. Mutation in the delta sarcoglycan gene associated with a severe phenotype and frequency of limb-girdle muscular dystrophy type 2F (LGMD2F) in Brazilian sarcoglycanopathies. *J Med Genet*. 1998 Nov; 35, 11: 951-3.

37. Fardeau M, Hilaire D, Mignard C et al. Limb-girdle dystrophy. Clinical, histopathological and genetic data from a small community living in the Reunion Island. *Brain*. 1996; 119: 295-308.

38. Richard I, Brenguier L, Dinçer et al. Multiple independent molecular etiology for limb-girdle muscular dystrophy type 2 patients from various geographical origins. *Am. J. Hum. Genet*. 1997; 60: 1128-38.

39. Bashir R, Strachan T, Keers S and al. A gene for autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy maps to chromosome 2p. *Hum. Molec. Genet*. 3: 455-457, 1994.

40. Mahjneh I, Anelli C, Bushby K et al. A large inbred Palestinian family with two forms of muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 1992; 2: 277-283.

41. Liu J, Aoki M, Illa I et al. Dysferlin, a novel skeletal muscle gene

is muted in Myoshi myopathy and LGMD. *Nat. Genet*. 1998; 20: 31-36.

42. Mayana Z, Flavia De Paula, Alessandra S et al. The 10 autosomal recessive limb-girdle muscular Dystrophies review. *Neuromuscular disorders*. 2003; 13: 532-544.

43. Moreira ES, Wiltshire TJ, Faulkner G et al. Limb-girdle muscular dystrophy type 2G is caused by mutations in the gene encoding the sarcomeric protein telethonin. *Nat. Genet*. 2000 Feb; 24, 2: 163-9.

44. Udd B. Limb-girdle type muscular dystrophy in a large family with distal myopathy: homozygous manifestation of a dominant gene ? *J. Med. Genet*. 1992 Jun; 29, 6: 383-9.

45. Bolduc V, Marlow G, Boycott KM et al. Recessive mutations in the putative calcium-activated chloride channel Anoctamin 5 cause proximal LGMD2L and distal MMD3 muscular dystrophies. *Am. J. Hum Genet*. 2010 Feb 12; 86, 2: 213-21.

46. Hicks D, Sarkozy A, Muelas N et al. A founder mutation in Anoctamin 5 is a major cause of limb-girdle muscular dystrophy. *Brain*. 2011 Jan; 134, pt1: 171-182.

47. Driss A, Ammouri R, Ben Hamida C et al. A new locus for Autosomal-recessive limb-girdle muscular dystrophy in a large consanguineous Tunisian family maps to chromosome 19q33. *Neuromusc. Disord*. 2000; 10: 240-246.

48. Driss A, Noguchi S, Ammouri R et al. Fukutin-related protein gene mutated in the original kindred limb-girdle MD2I. *Neurology*. 2003; 60: 1341-1344.

49. Brockington M, Yuva Y, Prandini P et al. Mutations in the Fukutin-related protein gene (FKRP) Identify LGMD2I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum. Mol. Genet*. 2001; 10, 25: 285-9.

50. Poppe M, Cree L, Bourke J et al. The phenotype of limb-girdle muscular dystrophy type 2I. *Neurology*. 2003; 60: 1246-51.

51. Hara Y, Balci-Hayta B, Yoshida-Moriguchi et al. A dystroglycan mutation associated with limb-girdle muscular dystrophy. *N. Engl. J. Med*. 2011 Mar; 364, 10: 939-946.

52. Gundesli H, Talim B, Korkusuz P et al. Mutation in exon 1f of PLEC, leading to disruption of plectin isoform 1f, causes autosomal-recessive limb-girdle muscular dystrophy. *Am. J. Hum. Genet*. 2010 Dec 10; 87, 6: 834-41.

53. Cetin N, Balci-Hayta B, Gundesli H et al. A novel desmin mutation leading to autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy: distinct histopathological outcomes compared with desminopathies. *J. Med. Genet*. 2013; 50: 437-43.

54. Bogershausen N, Shahrzad N, Chong JX, et al. Recessive TRAPPC11 mutations cause a disease spectrum of limb girdle muscular dystrophy and myopathy with movement disorder and intellectual disability. *Am. J. Hum. Genet*. 93:181-90.

55. Carss KJ, Stevens E, Foley AR, Cirak S et al. Mutations in GDP-mannose pyrophosphorylase B cause congenital and limb-girdle muscular dystrophies associated with hypoglycosylation of α -dystroglycan. *Am. J. Hum. Genet*. 2013 Jul 11; 93, 1: 29-41.