

**MYOPATHIE DE CEINTURES AVEC DEFICIT EN GAMMA-SARCOGLYCANE. Aspects morphologiques, biologiques à partir de 5 cas observés dans une famille au Niger et mise au point sur les bases moléculaires.**

**LIMB-GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHY WITH GAMMA-SARCOGLYCAN DEFICIENCY. About 5 affected subjects in a family in Niger: clinical, biological aspects and focus on the molecular bases.**

MOUMOUNI H<sup>1§</sup>, SOUNA BS<sup>1</sup>, ASSADECK H<sup>1</sup>, GUIDA S<sup>1</sup>, ABARCHI H<sup>1</sup>, ADAL R<sup>1</sup>, URTIZBEREA JA<sup>2</sup>, DARBOUX RB<sup>3</sup>, LALEYE A<sup>3</sup>

1 : Faculté des Sciences de la santé de Niamey, Laboratoire d'Histo-Embryologie, Neurologie, Traumatologie-Orthopédie, Radiologie, Chirurgie Pédiatrique

2 : Institut de Myologie Hôpital de la Salpêtrière, Paris

3 : Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, Laboratoire de Biologie Humaine

§: Auteur pour les correspondances: Laboratoire d'Histologie-Embryologie et Pathologie Cellulaire, BP 13218 Niamey, Niger. E-mail : [mohassa\\_ne@yahoo.com](mailto:mohassa_ne@yahoo.com).

### RESUME

*Cette étude avait pour but de décrire les caractéristiques cliniques et paracliniques d'une forme particulière de myopathie. Il s'agit d'une étude prospective analytique menée en consultations de neurologie et de génétique à Niamey, complétée par une revue documentaire. Certains examens complémentaires ont été réalisés à l'hôpital de la Salpêtrière à Paris. La population de l'étude était une famille composée d'une fratrie de 6 enfants et de leurs deux parents. 5 des 6 enfants étaient atteints d'une myopathie de ceinture dont le mode de début était assez homogène, par des troubles de la marche entre 9 et 11 ans. L'évolution s'est toujours faite vers la perte de la marche à 13 ans. Les scanners des cuisses ont montré une fonte musculaire avec conversion graisseuse. L'analyse de l'arbre généalogique élargi de la famille a conclu à une transmission autosomique récessive. Les analyses moléculaires ont révélé un déficit en gamma-sarcoglycane, et la mutation D525T a été mise en évidence. Cette pathologie s'inscrit dans un cadre plus vaste représentant aujourd'hui un important champ de recherches cliniques et biologiques : les myopathies de ceintures (Lim-girdle muscular dystrophies : LGMD). Ces affections rares sont aussi peu connues dans nos pays, en raison des difficultés diagnostiques ; c'est pourquoi une mise au point sur les bases moléculaires est proposée.*

**Mots clés :** Myopathie de ceinture, déficit en Gamma-sarcoglycane, transmission autosomique récessive, mutation D525T, Niger.

### ABSTRACT

*The aim of the present study was to describe the clinical and paraclinical characteristics of a peculiar form of myopathy. It is a prospective and analytical study carried out during the consultations of neurology and genetics in Niamey, completed by a documentary review. Some paraclinical examinations have been performed in the hospital of la Salpêtrière in Paris. The study population was a family including 6 siblings and their two parents.*

*5 of the 6 siblings were affected by a limb girdle myopathy which first manifestations are homogeneous, represented by troubles of walking from age of 9 to 11 years. The evolution leads in all cases to wheel chair bound on 13 years old. The scan of the thighs revealed a muscular dystrophy with fatty conversion. The analysis of the family pedigree concluded to a recessive autosomal transmission. The disease has been recognized as gamma-sarcoglycanopathy by molecular analyses which revealed the mutation D525T. This pathology belongs to a wide field of myopathies called limb-girdle muscular dystrophies (LGMD) poorly known in our countries as they are rare and underdiagnosed. Owing to the current interest of the subject, the authors make a focus on the molecular bases of the disease.*

**Key words:** Limb-girdle muscular dystrophy, deficit of Gamma-sarcoglycane, autosomal recessive transmission, mutation D525T, Niger.

### INTRODUCTION

La myopathie la plus connue est celle décrite par Duchenne de Boulogne au milieu du XIX<sup>ème</sup>

siècle. Aujourd'hui plusieurs dizaines d'autres maladies musculaires ont été identifiées sur des bases cliniques et histopathologies, et la définition

moléculaire d'un grand nombre d'entre elles est acquise [1, 17]. Parmi ces maladies William Erb [5] identifiait déjà à la fin du XIXème siècle un groupe particulier dont les manifestations touchaient principalement la ceinture pelvienne et la ceinture scapulaire : les myopathies de ceintures. Au milieu du XXème siècle, Walton et Natrass ont popularisé le concept en introduisant le terme de limb-girdle muscular dystrophy (LGMD) en prenant pour la première fois en compte le mode de transmission génétique.

Les avancées fulgurantes en biologie moléculaire et en génétique des années 80 ont constitué un tournant décisif dans la recherche moléculaire sur les dystrophies musculaires. D'autres protéines liées à la dystrophine, et responsables de dystrophies musculaires transmises selon d'autres modes héréditaires seront rapidement identifiées. Une nouvelle nomenclature fut alors proposée lors d'un séminaire de l'European Neuromuscular center (ENMC) en 1995. Cette nomenclature affecte les chiffres 1 pour les formes autosomiques dominantes et 2 pour celles transmises selon le mode autosomique récessif. Puis une lettre alphabétique leur est attribuée selon la chronologie de découverte. Aujourd'hui 14 gènes morbides (9 récessifs, 5 dominants) sont connus. Tous ces gènes codent pour des protéines présentes dans le cytoplasme sous sarcolemmique.

Malgré de nombreuses similitudes, dans les manifestations cliniques de ces myopathies de ceintures, il existe aujourd'hui des marqueurs permettant d'identifier la presque totalité d'entre elles par biologie moléculaire [9, 13, 10]. Ces affections déjà rares sont sous diagnostiquées, donc peu connues dans nos pays. L'objectif de la présente étude est de présenter les caractéristiques des premières observations de déficit en gamma sarcoglycane en Afrique subsaharienne. Compte tenu de leur diversité et des avancées actuellement réalisées dans la connaissance de ces maladies, nous proposons aussi de faire une mise au point sur les bases histologiques et moléculaires des myopathies de ceinture (LGDM).

#### **PATIENTS ET METHODES**

Il s'agit d'une étude prospective analytique basée sur le diagnostic et le suivi à 6 ans d'une myopathie de ceinture au sein d'une famille touarègue

originaires de la région d'Agadez au Nord du NIGER, résidant à Niamey. La population de l'étude est constituée d'une fratrie de six enfants et de leurs parents. Les parents (le père âgé de 47 ans, la mère âgée de 38 ans) étaient cliniquement sains et ont des liens de parenté. La fratrie comportait trois filles dont deux jumelles, et trois garçons. Leur âge variait entre 8 et 18 ans. L'étude clinique a été réalisée en consultation de neurologie et de génétique à Niamey, avec le consentement des parents.

Nous avons effectué un examen clinique à orientation neurologique pour chaque membre de la famille. Les paramètres étudiés étaient : l'âge, le sexe, les signes, la date et le type de début des manifestations cliniques, les déficits musculaires les déformations, la présence ou non d'anomalies respiratoires ou cardiaques associées. Un bilan paraclinique de première intention a été réalisé à Niamey: examens sanguins, échographie cardiaque, électrocardiogramme, scanner des cuisses, dosage de CPK. Le diagnostic de myopathie ayant été posé, nous avons procédé à une élaboration puis à l'analyse de l'arbre généalogique. Sur les bases du diagnostic clinique de myopathie et de l'analyse de l'arbre généalogique de la famille élargie à 5 générations, nous avons mené des examens de biologie de deuxième intention : biopsies musculaires, ayant permis de faire une analyse des protéines par méthode de Western-blot puis secondairement une recherche de mutation par séquençage génique, réalisés à l'institut de myologie de l'hôpital de La Salpêtrière à Paris.

Le traitement et l'analyse des données ont été réalisés à l'aide des logiciels Word et SPSS.

#### **RESULTATS**

##### **Observations cliniques**

Les principaux résultats des examens cliniques sont rassemblés dans le tableau I, certains aspects sont illustrés dans les figures 1, et 2.

Tous les sujets affectés présentaient un décollement des omoplates et une hyperlordose avec chez l'un une scoliose avec hyper lordose (Figures 2 et 3)

La perte de la marche était toujours intervenue à l'âge de 13 ans pour les 4 premiers sujets affectés,

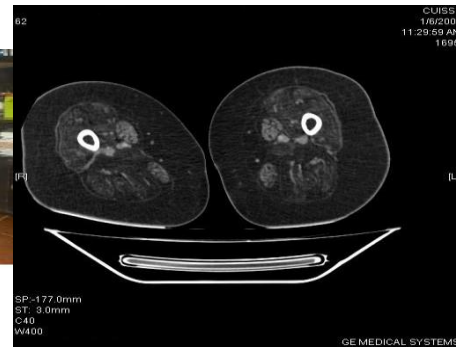
le 5<sup>ème</sup> marchait encore difficilement, mais n'était qu'à sa 11<sup>ème</sup> année (Tableau I).



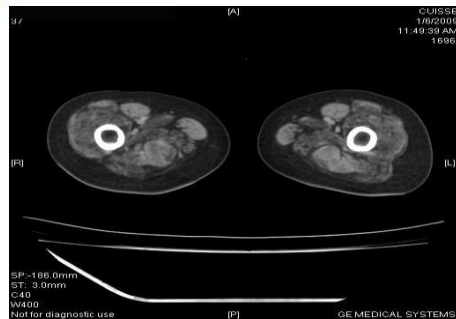
**Figure 1 : mise en évidence de la difficulté à se relever : signe de Gowers :** à partir d'une position à quatre pattes (A), le patient pour se relever (D) passe par une flexion d'un genou d'appui (B), puis par l'appui des deux mains sur les deux genoux (C).



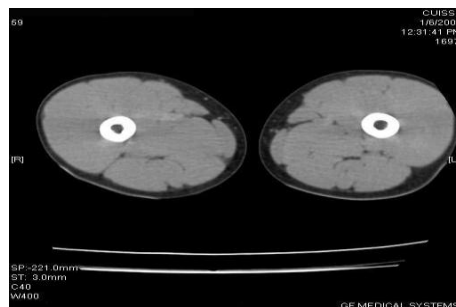
**Figure 2 : illustration du décollement des omoplates (→) et de l'hyperlordose (↪) chez un patient de 11 ans**



Cas V.3, 17 ans, ayant perdu la marche depuis 4 ans : remarquez l'atrophie musculaire et la reconversion grasseuse



Cas V.5, 11 ans, déficit pelvien clinique, marche encore : remarquez déjà l'importance de l'atrophie et la reconversion grasseuse



Cas V.6, 8 ans, hétérozygote, sans problème de marche actuellement : les images sont dans des limites normales.

**Figure 4 : Scanner de la cuisse de 2 sujets affectés (V.3 et V.5) et d'un sujet hétérozygote (IV.6)**

Tableau I : Résumé des principales observations cliniques des sujets de l'étude

	IV.6 (Père)	IV.7 (Mère)	V.1, 2** (Fille)	V.3 (Garçon)	V.4 (Fille)	V.5 (Garçon)	V.6 (Garçon)
<b>Signes de début</b>	Non affecté	Non affecté	- Gestes lents - Chutes en marchant	- chutes - difficultés de la marche	- chutes - difficultés de la marche	Marche dandinante	Non affecté
<b>Examen neurologique/Orthopédique</b>	Normaux	Normaux	- Déficit de ceinture pelvienne avec signe de Gowers* - Hypertrophie des mollets - rétraction des tendons d'Achille	- Déficit de ceinture pelvienne avec signe de Gowers* - Hypertrophie des mollets - rétraction des tendons d'Achille	- Déficit de ceinture pelvienne avec marche dandinante - Hypertrophie des mollets - rétraction des tendons d'Achille	- Déficit de ceinture pelvienne avec marche dandinante - Hypertrophie des mollets - rétraction des tendons d'Achille	Normaux
<b>Age de début des difficultés de la marche</b>	Néant	Néant	9 ans	11 ans	11 ans	11 ans (âge actuel)	Néant (âge actuel 8 ans)
<b>Age de perte de la marche</b>	Non	Non	13 ans	13 ans	13 ans	Non	Non
<b>Examen cardio-respiratoire</b>	Normal	Asthme	Palpitations	Palpitations	Normal	Normal	Normal
<b>Autres signes physiques</b>			- décollement des omoplates - lordose	- décollement des omoplates - lordose	- décollement des omoplates - lordose	- scoliose, lordose - décollement des omoplates*	

L'examen respiratoire était strictement normal chez tous les patients. L'examen cardiologique révélait des palpitations chez les trois aînés affectés, les 2 autres (14 ans et 11 ans) ont un examen normal.

**Arbre généalogique**

L'arbre généalogique de la famille, couvrant 5 générations (Figure 3) décrit les liens entre les membres de la famille et les statuts vis-à-vis de l'affection.

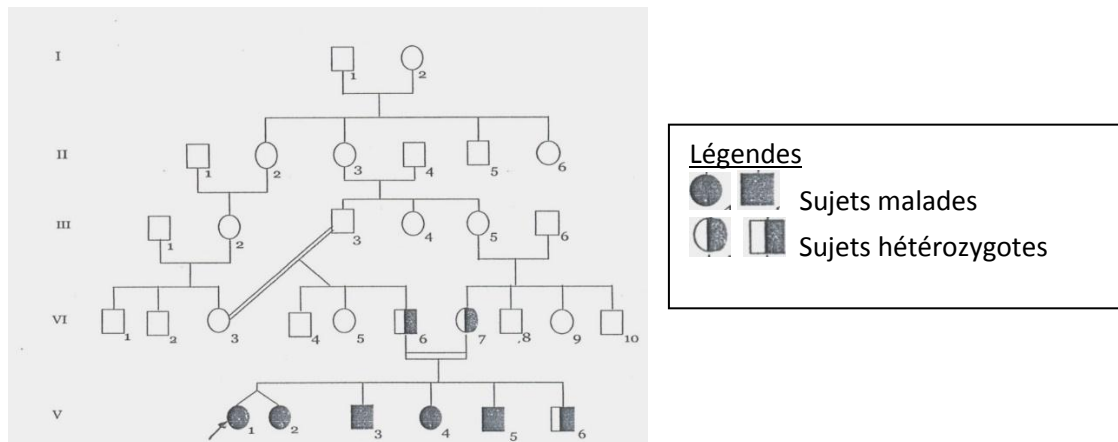


Figure 3 : Arbre généalogique de la famille

**Observations paracliniques**

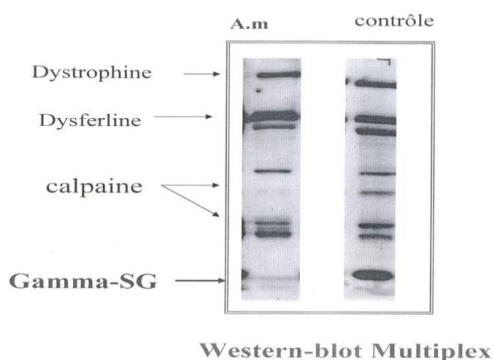
Les principaux résultats des examens para cliniques sont rassemblés dans le tableau II.

**Tableau II : principaux résultats des examens para cliniques**

	IV.6 (Père)	IV.7 (Mère)	V.1, 2** (Fille)	V.3 (Garçon)	V.4 (Fille)	V.5 (Garçon)	V.6 (Garçon)
<b>Statut</b>	Non affecté (47ans)	Non affecté (37 ans)	Affectées (19 ans)	Affecté (17 ans)	Affecté (14 ans)	Affecté (11 ans) marche, difficilement***	Non affecté (8ans)
<b>Examens sanguins</b> (hémogramme, VS, calcémie, glycémie)	Normaux	Normaux	Normaux	Normaux	Normaux	Normaux	Normaux
<b>CPK (U/L)</b> (VN= 0-195)	257	833	622-789	2317	1849	13790 (à 5 ans) 4810 (actuel)	270 (à 2 ans) 499 (actuel)
<b>Scanner de la cuisse</b>	-	-	-	Atrophie quadriceps + muscles loge postérieure*	-	Atrophie du quadriceps + muscles loge postérieure *	Normal*
<b>Western blot</b>					Déficit en gamma-sarcoglycane*		
<b>Recherche de mutation</b>	Hétérozygote D525T	Hétérozygote D525T	Homozygote D525T	Homozygote D525T	Homozygote D525T	Homozygote D525T	Hétérozygote D525T

La mutation D525T était retrouvée chez tous les membres de la famille. Les sujets IV.6, IV.7 et V.6 étaient hétérozygotes.

La confirmation du déficit en gamma-sarcoglycane est illustrée par le Western-blot multiplex (Figure 5).



**Figure 5 : mise en évidence du déficit en gamma-sarcoglycane par western-blot chez le sujet V.3**

**DISCUSSION**

**Les aspects morphologiques**

Les signes début étaient comparables chez tous les sujets atteints, représentés par des chutes et des difficultés de la marche. Comme ce début survenait chez tous à l'âge de 9-11 ans, ils n'arrivaient plus à suivre le rythme de jeu de leurs camarades. L'examen clinique retrouvait toujours un déficit de la ceinture pelvienne mise facilement en évidence par le signe de Gowers (Figure 1). La date de début a été légèrement variable comme retrouvé par d'autres auteurs [4]. Le déficit de ceinture pelvienne a précédé celui de la ceinture scapulaire, malgré l'observation d'un décollement systématique des omoplates. Cette chronologie dans l'atteinte des ceintures est décrite au cours

des gamma-sarcoglycanopathies du Maghreb, mais aussi en Inde [9].

Dans notre série, l'atteinte de la ceinture pelvienne était d'abord proximale, touchant initialement les fléchisseurs et extenseurs de la hanche puis les muscles de la cuisse. Dans la série de Khadilkar et al. en Inde [9], l'atteinte des adducteurs et fléchisseurs était plus sévère que celle des abducteurs et extenseurs.

La constance de l'hypertrophie des mollets est également rapportée mais elle n'est pas une spécificité des gamma-sarcoglycanopathies puisqu'elle est rapportées dans d'autres myopathies notamment les dystrophinopathies. Deux autres signes étaient constants chez les sujets affectés comme le décrivent d'autres auteurs: Le décollement symétrique des omoplates et les rétractions du tendon d'Achille [17]. Aucun déficit intellectuel n'était noté chez nos patients. L'examen cardiaque de nos patients ne montrait pas de myocardiopathie comme retrouvé dans certaines séries [9], mais les trois aînés se plaignent de palpitations avec pour l'un, à l'ECG, des extrasystoles ventriculaires. La survenue des anomalies cardiaques est habituellement tardive au cours de cette pathologie or nos patients avaient tout au plus 20 ans. Il y a donc lieu d'assurer un suivi de toutes les personnes affectées sur le plan cardiaque.

### L'arbre généalogique

Il a permis de constater la parenté entre les 2 conjoints (coefficient 0,0625), parents des enfants malades. Seule l'hypothèse d'une transmission récessive autosomique a pu être retenue malgré la présence avérée de la maladie chez les 5 premiers enfants. L'hétérozygotie du cas V.6 a été rajoutée après les résultats des analyses en biologie moléculaire. L'analyse posait surtout le problème d'un conseil génétique délicat. En effet, même dans l'hypothèse que les 2 jumelles soient monozygotes, la probabilité d'observer une telle fratrie dans le contexte d'une transmission autosomique récessive avec 2 conjoints hétérozygotes est inférieure à 1/60 000 au lieu du risque virtuel de ¼ de sujets atteints attendus. Ces données ont aussi eu le mérite de recentrer le cadre des recherches ultérieures, notamment celles en biologie moléculaire non réalisables sur place.

En outre, l'arbre généalogique nous détermine déjà le support des populations cibles pour l'utilisation du marqueur génétique en vue de rechercher des hétérozygotes dans la famille élargie. Enfin, avec l'appui des examens biologiques il a été possible de confirmer aux parents non seulement que leur 6<sup>ème</sup> enfant sera sûrement épargné par la maladie mais aussi qu'ils ont la possibilité d'avoir des enfants non affectés. Toutefois nous savons aussi que le cas V.5 évoluera très probablement vers une perte de la marche. Le conseil génétique a un intérêt primordial dans ce genre de pathologies où le traitement curatif est pour l'instant purement symptomatique.

### Les examens para cliniques

Tous les examens sanguins étaient normaux. Les taux de CPK étaient élevés, même chez les hétérozygotes. L'élévation des CPK était précocement forte, puis décroît avec le ralentissement des activités musculaires. L'aldolase et les LDH, souvent augmentées aussi n'ont pas été dosées chez nos patients. Les taux élevés de CPK chez les hétérozygotes comme dans notre série a été rapporté mais reste controversé [4, 7].

Le scanner a montré une atrophie musculaire systématique du quadriceps et des muscles de la loge postérieure avec reconversion graisseuse. Ces manifestations sont apparemment très précoces puisque le scanner l'objective déjà de façon nette dès l'âge de 11 ans, donc assez largement en avance sur la clinique. Ces aspects ainsi que la prépondérance sur la loge postérieure sont décrits aussi dans des alpha-sarcoglycanopathies et dans la myopathie de Duchenne [9].

Les analyses moléculaires ont d'abord permis d'identifier le déficit en gamma-sarcoglycane parmi les myopathies de ceintures à transmission autosomique récessive. Le ciblage de la mutation D525T a tenu compte de l'origine ethnique des patients, puisque c'est cette mutation qui est retrouvée dans les sarcoglycanopathies des populations arabo-berbères dont font partie les Touaregs [4, 7]. Les déficits en calpaine et en dysferline ont été recherchés, puisqu'ils sont aussi responsables de myopathies de ceintures transmises selon le mode autosomique récessif.

Il faudra maintenant envisager de faire des recherches approfondies dans la famille élargie, connue à forte endogamie et peut-être de faire le trait d'union dans la parenté avec les autres familles notamment algériennes porteuses de la même mutation.

La mutation D525T, anciennement répertoriée del521T est la mutation la plus fréquente des gamma-sarcoglycanopathies chez les patients d'origine maghrébine. Dans les pays du Maghreb, cette mutation représente jusqu'à 50% des dystrophies musculaires progressives de l'enfant alors qu'elle ne représente guère plus de 10 à 15% des cas en Europe ou aux Etats-Unis. Il s'agit des premiers cas décrits en Afrique au sud du Maghreb. Les origines de la D525T sont encore discutées mais sa forte prévalence au Maghreb laisse penser qu'elle est probablement liée aux populations berbères et qu'elle est donc très ancienne. Le fait de la retrouver dans tout le reste du bassin méditerranéen (Libye, Jordanie, Liban, Arabie Saoudite, Tunisie, etc.) et maintenant au Niger peut s'expliquer par les migrations dans cette zone géographique [4, 9, 12, 16]. La filiation du peuple Touareg aux populations berbères étant établie, il n'est pas surprenant d'observer la mutation D525T dans ce groupe ethnique.

**Bases histologiques et moléculaires**

La myopathie de Duchenne est la myopathie la plus connue, décrite dès 1868. Dans les années 1980, elle a été rattachée à des anomalies d'une protéine, la dystrophine, puis localisée sur le bras court du chromosome X (Xp21). Une forme apparentée a été décrite par Becker et coll. en 1955. Depuis, plusieurs autres formes de myopathies héréditaires ont été décrites. Des efforts importants sont faits dans l'identification des protéines dont le déficit est à la base de ces maladies et, les gènes codant pour ces protéines sont de plus en plus connus, offrant ainsi des moyens croissants d'identification par biologie moléculaire [1, 14, 17].

La plupart des protéines impliquées dans la genèse des myopathies héréditaires appartiennent au cytosquelette sous sarcolemmique. On les classe habituellement en deux groupes :

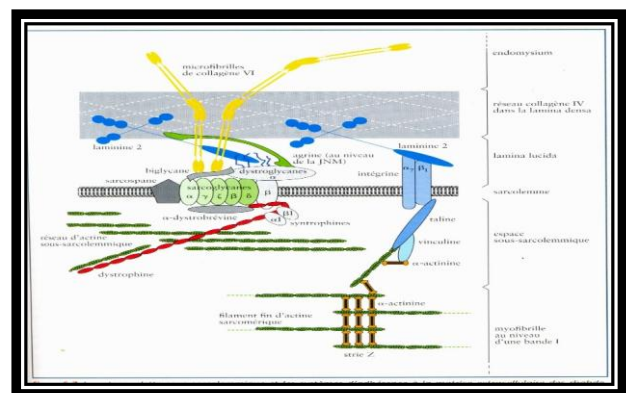
**1) La dystrophine et les glycoprotéines associées (DAG) :** Toutes les protéines associées à la dystrophine assurent sa liaison à la membrane plasmique et à la lame basale. Elles sont : intracytoplasmiques: cas des syntrophines ( $\alpha 1$  et  $\beta 1$ ) et de la dystrobrevine, transmembranaires : cas des sacoglycanes ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , et  $\delta$ ), du  $\beta$ -dystroglycane, ou extracellulaire :  $\alpha$ -dystroglycane.

La dystrophine se lie aux syntrophines et au  $\beta$ -dystroglycane, alors que l' $\alpha$ -dystroglycane se lie à la laminine 2 de la lame basale (fig. 6). Leurs fonctions ne sont encore que partiellement connues, mais le complexe dystrophine/DAG consolide l'espace sous sarcolemmique et le sarcolemme soumis à des forces de cisaillement lors de la contraction musculaire. Il crée un pont entre le réseau d'actine sous sarcolemmique et le réseau de laminines de la lame basale et du collagène IV.

Par ailleurs les interrelations entre ces protéines sont telles que le déficit en un des éléments cause une perte d'autres éléments du complexe, entraînant des altérations membranaires et une cascade d'évènements menant à une nécrose des fibres musculaires [1, 7, 14].

**2) Le complexe intégrine/taline/vinculine :** permet l'ancrage des sarcomères à la région sous sarcolemmique et à la lame basale, mettant aussi en jeu l' $\alpha$ -actinine.

Alors que les sarcoglycanes beta et delta sont ubiquitaires, les sarcoglycanes alpha et gamma ne sont exprimés que dans le muscle squelettique et le muscle cardiaque (Figure 6).



**Figure 6 : Dystrophine et glycoprotéines associées [1]**

Les sarcoglycanopathies résultent d'anomalies touchant 4 gènes codant pour les sarcoglycane alpha, beta, delta et gamma. Les gènes sont situés sur 4 chromosomes différents : (17q, 4q, 5q et 13q respectivement). Elles correspondent depuis 1995 aux Limb Girdle Muscular dystrophies (LGMD) 2D, 2E, 2F, et 2C de la nomenclature de l'European NeuroMuscular Center (ENMC) [13, 14, 17]. Leurs manifestations cliniques sont assez proches à tel point que pour les différencier, il est parfois nécessaire de procéder par immunocytochimie ou par l'étude mutationnelle en biologie moléculaire. Elles sont toutes transmises selon le mode autosomique récessif. Au contraire des dystrophinopathies, la survenue de myocardiopathie est rare dans leur évolution.

La sarcoglycanopathie gamma (LGMD 2C) résulte d'un déficit moléculaire sur le gamma sarcoglycane, protéine de 25kD, codé par un gène situé en 13q<sub>12</sub>. Même si des cas ont été rapportés dans plusieurs pays, 2 groupes ethniques sont plus particulièrement concernés : les populations arabo-berbères du pourtour méditerranéen et les tziganes, toutes 2 à forte endogamie. Dans les populations arabo-berbères, il s'agit de la mutation D525T et pour les tziganes, la mutation C283Y. Un autre foyer est identifié en Inde où il semble aussi s'agir exclusivement de mutations D525T. Sept autres mutations sont décrites à ce jour sur le gène, on peut considérer qu'elles ont encore un caractère privé [7, 9, 12, 16].

Récemment des myopathies consécutives aux anomalies d'autres protéines ont été rapportées (calpaine, téléthonine, dysferline, myotiline, lamine, cavéoline, etc.) [2, 8, 10, 11]. D'autres proviennent d'une perturbation plus complexe : répétition de triplet (myopathie de Steinert) ou de protéine non encore connue (Landouzy\_Déjerine, LGMD 1D, LGMD 1E, etc.) [15] (Tableau III).

**CONCLUSION**

Les myopathies de ceinture constituent une fraction importante des myopathies. Leur précision diagnostique est relativement difficile dans le contexte de nos plateaux techniques en Afrique. L'analyse d'arbres généalogiques, en déterminant

le mode de transmission génétique permet de restreindre le champ des examens complémentaires à réaliser éventuellement avec des partenaires distants. Les déficits en gamma-sarcoglycane rapportés dans cette étude présentent une homogénéité clinique intrafamiliale et avec les cas décrits dans d'autres populations d'origine arabo-berbère. La mutation D525T ainsi identifiée peut servir de marqueur pour rechercher des hétérozygotes dans la famille et pour mieux préciser les filiations entre Berbères et Touareg.

**Tableau III : Récapitulatif de protéines et gènes impliqués dans des myopathies de ceinture**

LGMD Type 1 = dominante  
 LGMD Type 2 = récessive

Type	Protéine	Gène	Type	Protéine	Gène
1A	Myotiline	5q22	2A	Calpaine	15q15
1B	Lamine A/C	1q11	2B	Dysferline	2p13
1C	Cavéoline	3p25	2C	γ-sarcoglycane	13q12
1D	?	6q23	2D	α-sarcoglycane	17q12
1E	?	7q	2E	β-sarcoglycane	4q12

**BIBLIOGRAPHIE**

- 1- Authier FJ, Bassez G, Prost-Squarcioni C, Copin H.: Les tissus musculaires in Histologie : bases fondamentales, *OMNISCIENCE, Paris, 2008 : 141-189.*
- 2-Baghdiguian S, Martin M, Pons F. and al: Calpain 3 deficiency is associated with muscular apoptosis and profound perturbation of pathway in limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Nature Medicine, 1999, 5: 503-11.*
- 3- Beckmann JS, Richard I, Hillaire D. et al: A gene for limb-girdle muscular dystrophy maps to the chromosome 15 by linkage. *CR Acad Sci Paris, 1991, 312: 141-148.*



- 4-** Ben Hamida M, Fardeau M, Attia N.: Severe childhood muscular dystrophy affecting both sexes and frequent in Tunisia. *Muscle and Nerve*, 1983, 6: 469-480.
- 5-** Erb W.: Ueber die 'juvenile form' des progressiven muskeltrophie ihre beziehungen zur sogenannten psuedohypertrophie der muskeln. *Disch. Arch. Klin. Med*, 34: 467-519.
- 6-** Eymard B, Romero NB, Leturcq F. et al: Primary adhalinopathy (alpha-sarcoglycanopathy) : clinical, pathologic and genetic correlation in 20 patients with autosomal recessive muscular dystrophy. *Neurol*, 1997, 48 (5): 1227-34.
- 7-** Fanin M, Duggan DJ, Mostacciuolo ML. et al: Genetic epidemiology of muscular dystrophies resulting from sarcoglycan gene mutations. *J Med Genet*, 1997, 34: 973-77.
- 8-** Hauser MA, Horrigan SK, Salmikangas P. et al: Myotilin is mutated in limb-girdle muscular dystrophy 1A. *Hum Mol Genet*, 2000, 9 (14): 2141-7.
- 9-** Khadilkar SV, Singh RK. et al: Spectrum of mutations in Sarcoglycan genes in the Mimbai region of western India: high prevalence of 525del T. *Neurol India*, 2009, 57, (4) : 406-10.
- 10-** Liu J, Aoki M, Illa I. et al: Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb-girdle muscular dystrophy. *Nat Genet*, 1998, 20: 31-6.
- 11-** Mc Nally E, De Sa Moreira E, Duggan D. et al: caveolin 3 in muscular dystrophy. *Hum Molec Genet*, 1998, 7, 871-77.
- 12-** Merlini L, Kaplan JC, Navarro C. et al: Homogeneous phenotype of the gypsy limb-girdle muscular dystrophy with the gamma-sarcoglycan C283Y mutation. *Neurol*, 2000, 54:1075-79.
- 13-** Nigro V, De Sa Moreira E, Piluso G. et al: Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy, LGMD 2F, is caused by a mutation in the delta-sarcoglycan gene. *Nature Genet*, 1996, 14: 195-8.
- 14-** Sandona D, Betto R.: Sarcoglycanopathies: molecular pathogenesis and therapeutic prospects. *Expert Rev Mol Med*, 2009, 28: 11-28.
- 15-** Speer M, Vance J, Grubber J. et al: Identification of a new dominant limb-girdle muscular dystrophy locus on chromosome 7. *Am. J Hum Genet*, 1999, 64: 556-62.
- 16-** Urtasun M, Saenz A, Roudaut C. et al: Limb-girdle muscular dystrophy in Guipuzcoa (Basque country, Spain). *Brain*, 1998, 12: 1735-1747
- 17-** Urtizbera AJ.: Myopathies de ceintures. *Encycl Med Chir, Paris*, 2001, 17-175-C-10; 9.