Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2020 **Thèse n°**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le jeudi 9 avril 2020 à POITIERS
par Madame OMARJEE Karima
née le 29 novembre 1992

La gamma-sarcoglycanopathie

Composition du jury :

Président : Madame HUSSAIN Didja, Maître de conférences (HDR)

Membres : Madame RIOUX BILAN Agnès, Maître de conférences
Madame BROUSSE Françoise, Pharmacien

Directeur de thèse : Madame PAGE Guylène, Professeur des Universités

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2020 **Thèse n°**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le jeudi 9 avril 2020 à POITIERS
par Madame OMARJEE Karima
née le 29 novembre 1992

La gamma-sarcoglycanopathie

Composition du jury :

Président : Madame HUSSAIN Didja, Maître de conférences (HDR)

Membres : Madame RIOUX BILAN Agnès, Maître de conférences
Madame BROUSSE Françoise, Pharmacien

Directeur de thèse : Madame PAGE Guylène, Professeur des Universités

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2019-2020

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- CHAUZY Alexia, Pharmacologie, pharmacocinétique
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, Pharmaco chimie
- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

AHU

- BINSON Guillaume

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- ELIOT Guillaume, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier
- GAY Julie

Poste de Doctorant

- FREYSSIN Aline

Remerciements

Au **Professeur Guylène PAGE**, ma directrice de thèse, je vous exprime mes profonds remerciements pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'encadrer ma thèse et de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail. Je vous remercie pour votre patience, votre soutien, vos encouragements, vos précieux conseils et votre disponibilité. J'ai particulièrement été touchée par votre accueil et la sympathie que vous m'avez témoignée à chacun de nos rendez-vous. Je vous suis sincèrement reconnaissante.

À **Madame Didja HUSSAIN**, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse et de juger mon travail. Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance pour vos enseignements et votre gentillesse tout au long de mes études de pharmacie.

À **Madame Agnès RIOUX BILAN**, je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury et de juger mon travail. Veuillez trouver l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

À **Madame Françoise BROUSSE**, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury et de juger mon travail. Je tiens particulièrement à vous remercier de m'avoir encadrée pendant mon stage officinal de 6ème année, de m'avoir appris les ficelles du métier et transmis vos connaissances avec enthousiasme et sympathie. Ce fut un plaisir d'avoir travaillé à vos côtés. Votre vision du métier de pharmacien officinal, vos multiples connaissances, votre humanité et votre empathie m'ont particulièrement touchée. Je vous remercie pour votre soutien et je vous suis sincèrement reconnaissante.

À **Madame Catherine DEJEAN**, maître de conférences en pharmacologie, partie trop tôt, j'aurai aimé vous avoir dans mon jury de thèse. Je vous remercie pour vos enseignements et votre bienveillance. Reposez en paix.

À mon *foye*, **Mariam Cadjee**, le sujet de ma thèse était une évidence car elle porte le nom de ta maladie. Je me souviens qu'avant de commencer mes études supérieures, je t'avais demandé le nom de ta myopathie. J'ai retenu un nom complexe qui ne m'évoquait rien à l'époque mais suscitait ma curiosité. Après de longues recherches, j'en sais beaucoup plus aujourd'hui sur la gamma-sarcoglycanopathie. Je te remercie pour ton soutien et tout ce que tu m'apportes. Tu es une femme courageuse, intelligente, positive, optimiste, aimant la vie et les autres. Ta joie de

vivre, toujours intacte, malgré toutes les épreuves liées à ta maladie, est une vraie leçon de vie. Cette thèse, je te l'offre. Je t'aime.

À **mes parents**, je vous suis sincèrement reconnaissante pour tout ce que vous m'apportez depuis ma naissance. Je vous remercie de m'avoir toujours laissé la liberté de faire mes propres choix. Merci pour votre courage, votre soutien et votre amour malgré toutes les épreuves que nous traversons depuis plusieurs années. J'espère que vous êtes fiers de moi. Je vous aime.

À toi **maman**, un simple merci me semble bien trop faible pour t'exprimer toute ma gratitude. Je te dois beaucoup. Je t'aime d'un amour incommensurable.

À **mes petits frères**, **Mouhsine et Nour'Ahmad**, je vous remercie pour votre soutien et votre amour. A toi Mouhsine, tu traverses beaucoup d'épreuves mais je ne doute pas que les plus belles années restent à venir, sois fort et bats-toi ! Je serai toujours là pour vous. Je vous aime.

À **mes amies de la Réunion**, Delphine, Lorina et Emma, je vous remercie pour votre soutien indéfectible et tous les bons moments partagés depuis tant d'années. Notre amitié date du lycée et j'espère qu'elle perdurera à jamais. Je vous aime.

À **mes amis rencontrés à Poitiers**, Maha, Zeinaba, Fatima, Fathi, Ahmed, Halima, je vous remercie pour votre soutien, votre affection, tous les moments partagés, les soirées, les fous rires, etc…. Ma tête est remplie de souvenirs inoubliables grâce à vous. Vous êtes ma famille de Poitiers.

À **mes amis rencontrés durant mon parcours universitaire de pharmacie**, Revadi, Rokheya, Kassidi, Songsil, Charlette, Margaux, Sophie, Bilal, Jade, Allary, je vous remercie d'avoir partagé les bancs de la fac avec moi, pour votre soutien et pour tous les moments mémorables partagés.

Aux **membres de ma famille**, en particulier à **mes tontons Youssouf et Goudou**, et à **tous ceux qui m'ont soutenue**, je vous remercie.

Wawé moindzani wangou, ***joua langou****, niora yangou. marahaba zi ndjema ou ni faniao kila soukou madza ri n'a wana mezi. Outso ka n'a wami ta mpakani quoiqila trongo heli zi tso virao n'a wami tsi hou choukouria. Tsi sina soukou ni tso hou delao, ou ni ngiya chitsoini n'a rohoni.* ***Nissi hou vendza****.*

« La vie n'est facile pour aucun de nous. Mais quoi, il faut avoir de la persévérance, et surtout de la confiance en soi. Il faut croire que l'on est doué pour quelque chose, et que, cette chose, il faut l'atteindre coûte que coûte. »

Marie Curie

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABRÉVIATIONS 4

LISTE DES FIGURES 7

LISTE DES TABLEAUX 9

INTRODUCTION 10

I. La γ-sarcoglycanopathie 11

I.1 Les découvertes génétiques des dystrophies musculaires des ceintures 11

I.1-1 Les formes autosomiques dominantes 12

I.1-2 Les formes autosomiques récessives 14

I.2 Les différentes formes de sarcoglycanopathies 20

II. Épidémiologie 21

III. Physiopathologie 21

III.1 Le complexe dystrophine-glycoprotéines 21

III.1-1 La dystrophine 22

III.1-2 Le sous-complexe sarcospane-sarcoglycanes 24

III.1-2-1 Le sarcospane 25

III.1-2-2 Le complexe des sarcoglycanes 25

III.2 La γ-sarcoglycane 28

III.2-1 La protéine 28

III.2-2 Les mutations du gène *SGCG* 29

IV. Signes cliniques et complications 30

IV.1 L'atteinte musculaire 31

IV.2 Insuffisance respiratoire 33

IV.3 Cardiomyopathie 33

V. Diagnostic 34

V.1 Démarche diagnostique d'une maladie neuromusculaire 35
V.2 Mesure de la Créatine Kinase (CK) 36
V.3 Biopsie musculaire 36
V.4 Analyse génétique 38
V.5 Le conseil génétique 39
VI. Bilans, évaluations et suivi 40
VI.1 Bilan musculaire 41
VI.1-1 Évaluation de la force musculaire 41
VI.1-1-1 Le *MyoGrip* 42
VI.1-1-2 Le *MyoPinch* 42
VI.1-1-3 Le *MyoWrist* 43
VI.1-1-4 Le *MyoAnkle* 44
VI.1-2 Bilan fonctionnel global 45
VI.1-3 L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) 46
VI.2 Bilans ostéo-articulaire et radiologique 46
VI.2-1 Bilan ostéo-articulaire 46
VI.2-2 Bilan radiologique 47
VI.3 Bilan cardiologique 47
VI.3-1 L'électrocardiogramme (ECG) et Holter ECG 47
VI.3-2 L'échocardiographie 48
VI.4 Bilan respiratoire 48
VI.5 Bilan psychologique 49
VI.6 Bilan des douleurs et des troubles trophiques 49
VI.7 Évaluation de la fonction digestive 50
VI.8 Évaluation de la qualité de vie 51
VII. Traitements 53
VII.1 La prise en charge orthopédique 53

VII.1-1 Principes 53
VII.1-2 Kinésithérapie 54
VII.1-2-1 Massages 54
VII.1-2-2 Balnéothérapie chaude 55
VII.1-2-3 Physiothérapie 55
VII.1-2-4 Mobilisations passives, étirements et postures 55
VII.1-2-5 Mobilisations actives 56
VII.2 Prise en charge des complications 56
VII.2-1 Prise en charge respiratoire 56
VII.2-2 Cardiomyopathie 57
VIII. Perspectives thérapeutiques 57
VIII.1 La thérapie génique 58
VIII.1-1 La thérapie génique *via* un vecteur viral 58
VIII.1-2 Le saut d'exon 62
VIII.2 Le FTY720 64
IX. Les conseils et la prise en charge à l'officine 66
IX.1 Prise en charge orthopédique à l'officine 66
IX.1-1 Appareillage 66
IX.1-2 Aides techniques 67
IX.2 Les conseils à l'officine 68
DISCUSSION ET CONCLUSION 71
BIBLIOGRAPHIE 73
WEBOGRAPHIE 77
RÉSUMÉ 80
SERMENT DE GALIEN 81

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAV : adénovirus associé

AFM-Téléthon : association française contre les myopathies

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AON : oligonucléotide antisens

AUQUEI : auto-questionnaire qualité de vie enfant imagé

BG : biglycane

CHU : centre hospitalo-universitaire

CK : créatine kinase

DG : dystroglycane

DGC : complexe dystrophine-glycoprotéines

DMD : dystrophie musculaire de Duchenne

DMP : dossier médical partagé

DP : dossier pharmaceutique

DPI : diagnostic préimplantatoire

DPN : diagnostic prénatal

DPS : diagnostic présymptomatique

ECG : électrocardiogramme

ECM : matrice extracellulaire

EGF : *epidermal growth factor* (facteur de croissance épidermique)

EMA : *European Medicines Agency* (Agence européenne des médicaments)

ENMC : *European Neuromuscular Centre* (Centre neuromusculaire européen)

ERK 1/2 : *extracellular signal-regulated kinase 1and 2*

FDA : *Food and Drug Administration* (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)

FEV : fraction d'éjection ventriculaire

FILNEMUS : Filière de santé des maladies rares neuromusculaires

FIV : fécondation *in vitro*

FTY720 : fingolimod

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IHC : immunohistochimie

IRM : imagerie par résonnance magnétique

LGMD : *Limb Girdle Muscular Dystrophy* (dystrophie musculaire des ceintures)

LGMD1 / LGMD D : dystrophies musculaires des ceintures autosomiques dominantes

LGMD2 / LGMD R : dystrophies musculaires des ceintures autosomiques récessives

LGMD2C /LGMD R5 : γ-sarcoglycanopathie

LGMD2D / LGMD R3 : α-sarcoglycanopathie

LGMD2E / LGMD R4 : β-sarcoglycanopathie

LGMD2F / LGMD R6 : δ-sarcoglycanopathie

LSI-A : *Life Satisfaction Index for Adolescents*

MFM : mesure de la fonction motrice

MIF : mesure de l'indépendance fonctionnelle

MTI : médicaments de thérapie innovante

MTI-PP : MTI préparés ponctuellement

NGS : séquençage de nouvelle génération

nNOS : oxyde nitrique synthase neuronale

OMS : Organisation mondiale de la santé

pCO_2 : pression partielle de gaz carbonique

PEM : pression expiratoire maximale

PGWB-I : *Psychological General Well-Being Index*

PIM : pression inspiratoire maximale

PMA : procréation médicalement assistée

PNMR 3 : 3ème plan national maladies rares

SG : sarcoglycane

SGCG : gène γ-sarcoglycane

SSPN/SP : sarcospane

TG : thérapie génique

WHOQOL-BREF : *World Health Organization Quality Of Life*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation non exhaustive des protéines impliquées dans les LGMD R qui font le lien entre la cellule musculaire et la matrice extracellulaire. 14
Figure 2 : Principales protéines impliquées dans les LGMDs. 15
Figure 3 : Le complexe dystrophine-glycoprotéines. 22
Figure 4 : La molécule de dystrophine. 23
Figure 5 : Schéma simplifié du sous-complexe sarcospane-sarcoglycanes. 24
Figure 6 : Le complexe des sarcoglycanes dans les muscles squelettique et cardiaque. 25
Figure 7 : Assemblage du complexe des sarcoglycanes et son ciblage du sarcolemme. 26
Figure 8 : La γ-sarcoglycane. 28
Figure 9 : Modèle de signalisation γ-SG-archvilline. 29
Figure 10 : L'atteinte musculaire dans les LGMDs. 31
Figure 11 : Signe de Gowers. 32
Figure 12 : La démarche diagnostique d'une maladie neuromusculaire. 35
Figure 13 : Immunocoloration des biopsies musculaires de 2 patients LGMD R5. 37
Figure 14 : Le principe du séquençage de nouvelle génération (NGS). 38
Figure 15 : Mode de transmission autosomique récessive. 39
Figure 16 : *MyoGrip* - Dynamomètre de haute précision pour l'évaluation de la force de préhension. 42
Figure 17 : *MyoPinch* - Dynamomètre de haute précision pour l'évaluation de la force de la pince pouce-index. 43
Figure 18 : *MyoWrist* - Dynamomètre de haute précision pour l'évaluation de la force de flexion et d'extension du poignet. 43
Figure 19 : *MyoAnkle* – Dynamomètre de haute précision pour l'évaluation de la force de flexion et d'extension de la cheville. 44
Figure 20 : Exemple d'IRM d'une personne LGMD R5 montrant une atteinte du pelvis, de la cuisse et de la partie inférieure de la jambe. 46
Figure 21 : Bilan respiratoire. 48
Figure 22 : Exemples d'échelles d'évaluation de la douleur utilisables chez l'enfant. 50
Figure 23 : Support d'images de l'AUQUEI. 52
Figure 24 : La prise en charge respiratoire. 57
Figure 25 : Principe de la thérapie génique *via* un vecteur viral. 58

Figure 26 : Diagramme du vecteur rAAV8-desm-hSGCG. 60
Figure 27 : Images représentatives de la γ-SG chez les souris. 60
Figure 28 : Administration intraveineuse du vecteur rAAV8-desm-hSGCG. 61
Figure 29 : Evaluation quantitative de l'expression de la protéine après administration intraveineuse du vecteur rAAV8-desm-hSGCG. 61
Figure 30 : Analyse des conséquences de l'injection du vecteur rAAV8-desm-hSGCG sous contrainte mécanique. 62
Figure 31 : Principe du saut d'exon. 62
Figure 32 : Une stratégie de saut d'exon pour traiter la LGMD R5. 63
Figure 33 : Images d'anatomie montrant des réductions de la perméabilité membranaire et de la fibrose après traitement au FTY720. 65
Figure 34 : Carte de soins et d'urgence des maladies neuromusculaires. 68
Figure 35 : Dossier pharmaceutique et dossier médical partagé. 69
Figure 36 : Être accompagné par les services régionaux de l'AFM-Téléthon. 70

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification 2020 des LGMD D. 13
Tableau 2 : Classification 2020 des LGMD R. 16
Tableau 3 : Caractéristiques génétiques et biochimiques des sarcoglycanopathies. 20
Tableau 4 : Cotation de la force musculaire selon le *Medical Research Council*. 41
Tableau 5 : Principales manifestations révélatrices des troubles de la déglutition. 51

INTRODUCTION

La gamma-sarcoglycanopathie ou LGMD R5 liée au γ-sarcoglycane est une maladie rare. Cette dystrophie musculaire des ceintures est une maladie génétique à transmission autosomique récessive due à des mutations dans le gène de la γ-sarcoglycane (*SGCG*). Les 4 sarcoglycanes α, β, γ, et δ forment un complexe situé dans la membrane des cellules musculaires qui concourt à sa stabilité et à sa résistance mécanique lors des contractions du muscle, et des mutations dans l'un des gènes de ces 4 glycoprotéines sont à l'origine d'une des quatre formes de sarcoglycanopathies : α, β, γ, et δ. La γ-sarcoglycanopathie est la forme prédominante dans les pays du Maghreb et dans les populations roms. Elle est caractérisée par une atrophie et une faiblesse musculaires progressives, principalement des muscles des ceintures pelvienne et scapulaire, une hypertrophie commune du mollet, des contractures articulaires précoces, une cognition normale, un taux de créatine kinase sérique élevé, et peut impliquer à la fois des atteintes respiratoire et cardiaque. L'âge d'apparition, la perte de la marche et l'évolution de la maladie sont hétérogènes mais dans la majorité des cas, elle débute avant l'âge de 10 ans avec un déplacement en fauteuil roulant après l'âge de 15 ans. Le diagnostic de la LGMD R5 repose sur l'analyse génétique, et en particulier par la technique de séquençage de nouvelle génération. À ce jour, le traitement est symptomatique avec une prise en charge multidisciplinaire mais la recherche progresse et les perspectives thérapeutiques de thérapie génique représentent un espoir de traitement curatif de la LGMD R5.

Dans un premier temps, nous allons voir les découvertes génétiques des dystrophies musculaires des ceintures dont les sarcoglycanopathies. Par la suite, nous aborderons la physiopathologie de la γ-sarcoglycanopathie et les mutations fondatrices du gène *SGCG*. Puis, nous présenterons les signes cliniques et complications ainsi que la démarche diagnostique de cette pathologie. Nous exposerons ensuite les différents bilans et évaluations nécessaires au suivi de la maladie et les traitements pour une prise en charge optimale du patient LGMD R5. Enfin, après avoir décrit les perspectives thérapeutiques, nous montrerons le rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient LGMD R5 à l'officine.

I. La γ-sarcoglycanopathie

I.1 Les découvertes génétiques des dystrophies musculaires des ceintures

D'origine génétique, les dystrophies musculaires des ceintures ou LGMDs (*Limb Girdle Muscular Dystrophies*) représentent un groupe hétérogène de maladies musculaires rares avec une atteinte prédominante des muscles des ceintures pelvienne et scapulaire. Elles sont caractérisées par une faiblesse progressive de ces muscles proximaux, mais peuvent fréquemment affecter d'autres muscles, notamment le cœur et les muscles respiratoires. Selon le sous-type génétique, les manifestations et l'évolution clinique sont très variables, allant de formes bénignes comme une simple fatigabilité permettant aux malades d'avoir une espérance et une qualité de vie relativement normales à des formes sévères avec apparition et progression rapides (perte de la marche, espérance de vie plus courte, complications cardiaque et/ou respiratoire, etc…) (Nigro and Savarese, 2014).

Dans l'ancienne classification, on répartissait les LGMDs en deux groupes selon leur mode de transmission : autosomique dominant (LGMD 1) et autosomique récessif (LGMD 2). La lettre qui suit le numéro du groupe, repose sur l'ordre chronologique de découverte du locus ou du gène impliqué. Ainsi, la première identification d'un gène des LGMDs a eu lieu en 1991 chez des patients réunionnais atteints de LGMD2A ou calpaïnopathie (Campana-Salort et al., 2008; Richard et al., 1997). La LGMD2C, aussi appelée γ-sarcoglycanopathie, a été la troisième dystrophie musculaire des ceintures autosomique récessive à être découverte en 1992 par Ben Othmane et son équipe chez des familles tunisiennes (Ben Othmane et al., 1995).

Grâce aux techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS), plus de 30 gènes ont été identifiés et cette accélération du rythme de découverte de nouveaux gènes des LGMDs font que cette classification, datant de 1995, a atteint ses limites, en arrivant notamment à la lettre Z pour les formes autosomiques récessives. C'est pourquoi, en mars 2017, lors d'une réunion de

travail organisée par l'ENMC (*European Neuromuscular Centre*), plusieurs experts ont proposé :

- une mise à jour de la définition des LGMDs : « La dystrophie musculaire des ceintures est une maladie génétique héréditaire qui affecte primitivement le muscle squelettique, entraînant une faiblesse musculaire progressive, à prédominance proximale, provoquée par une perte de fibres musculaires. Pour être considérée comme une forme de dystrophie musculaire des ceintures, la pathologie doit être décrite dans au moins deux familles non apparentées avec des personnes atteintes qui ont acquis la marche de manière autonome. Les patients doivent présenter un taux élevé de créatine kinase sérique (CK), des images de dégénérescence musculaire au cours de l'évolution de la maladie, et des modifications dystrophiques à l'histologie musculaire, le tout conduisant finalement à une pathologie en phase terminale pour les muscles les plus touchés. » ;

- et un nouveau système de nomenclature de ces LGMDs (Tableaux 1 et 2), précis, scientifique, avec la capacité d'intégrer de futures formes de dystrophies musculaires des ceintures, plus pertinent et utile, à la fois aux cliniciens, aux chercheurs et aux patients. La nouvelle classification a pour formule : « LGMD, mode de transmission (R pour récessif ou D pour dominant), ordre chronologique de découverte de la protéine impliquée (nombre), nom de la protéine ». Pour les sarcoglycanopathies, la décision a été de les classer par ordre alphabétique au lieu de l'ordre chronologique de la découverte de la protéine (Straub et al., 2018).

Exemples : La LGMD R4 liée au β-sarcoglycane correspond dans l'ancienne nomenclature à la LGMD2E. La LGMD2C est renommée : LGMD R5 liée au γ-sarcoglycane.

I.1-1 Les formes autosomiques dominantes

Les formes autosomiques dominantes (LGMD D) sont relativement rares et représentent moins de 10% de toutes les LGMDs. Sur le plan clinique, elles se manifestent généralement à l'âge adulte et sont moins graves car les parents affectés sont plutôt en bonne santé à l'âge de procréer (Nigro and Savarese, 2014). Il y a actuellement 5 pathologies classées dans le groupe des LGMD D (Benarroch et al., 2019) et répertoriées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Classification 2020 des LGMD D.
(Benarroch et al., 2019) [1]

Nouvelle nomenclature *(ancienne nomenclature)*	Locus	Gène	Protéine	Rôle de la protéine
LGMD D1 liée à DNAJB6 *(LGMD1D)*	7q36.3	*DNAJB6*	Homologue Hsp40, sous-famille B, membre 6	Protéine chaperonne, qui permet aux protéines en cours de synthèse leur repliement tridimensionnel adéquat.
LGMD D2 liée à la transportine 3 *(LGMD1F)*	7q32.1	*TNP03*	Transportine 3	Protéine de la membrane nucléaire qui permet le transport de protéines dans le noyau.
LGMD D3 liée à HNRNPDL *(LGMD1G)*	4q21.22	*HNRNPDL*	Heterogeneous nuclear Ribonucleoprotein D-like (famille des ribonucléoprotéines)	Protéine impliquée dans le métabolisme des ARN.
LGMD D4 liée à la calpaïne 3 *(LGMD1I)*	15q15.1	*CAPN3*	Calpaïne 3	Enzyme spécifique du muscle squelettique. Rôle dans l'organisation du sarcomère, la régulation du cytosquelette et l'apoptose.
LGMD D5 liée au collagène 6 *(Myopathie de Bethlem dominante)*	21q22.3, 21q22.3, 2q37.3	*COL6A1, COL6A2, COL6A3*	Collagène type VI sous-unité : α1, α2, α3	Constituant du tissu conjonctif qui entoure les fibres musculaires, qui les soutient et les relie entre elles.

I.1-2 Les formes autosomiques récessives

Les formes autosomiques récessives (LGMD R) sont plus fréquentes et beaucoup plus nombreuses que les LGMD D (Nigro and Savarese, 2014). On compte 25 LGMD R (Benarroch et al., 2019) classées dans le tableau 2.

Ces mutations concernent de nombreuses protéines représentées dans les figures 1 et 2.

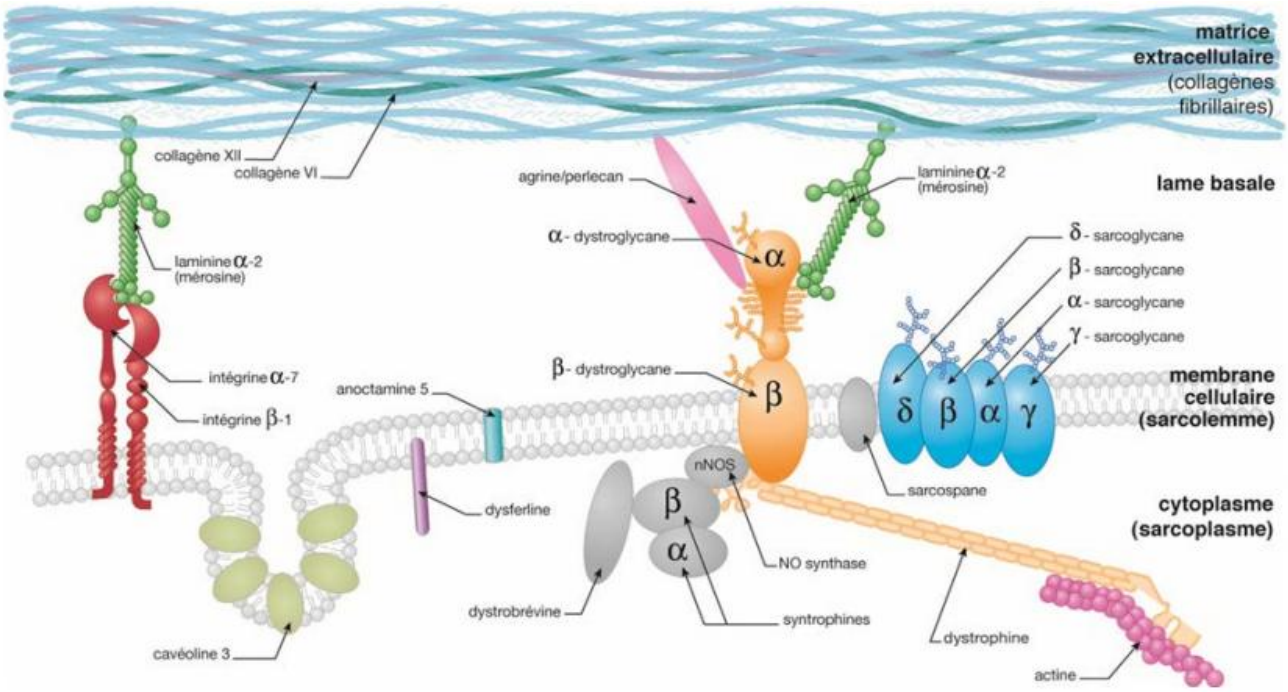


Figure 1 : Représentation non exhaustive des protéines impliquées dans les LGMD R qui font le lien entre la cellule musculaire et la matrice extracellulaire.
[1]

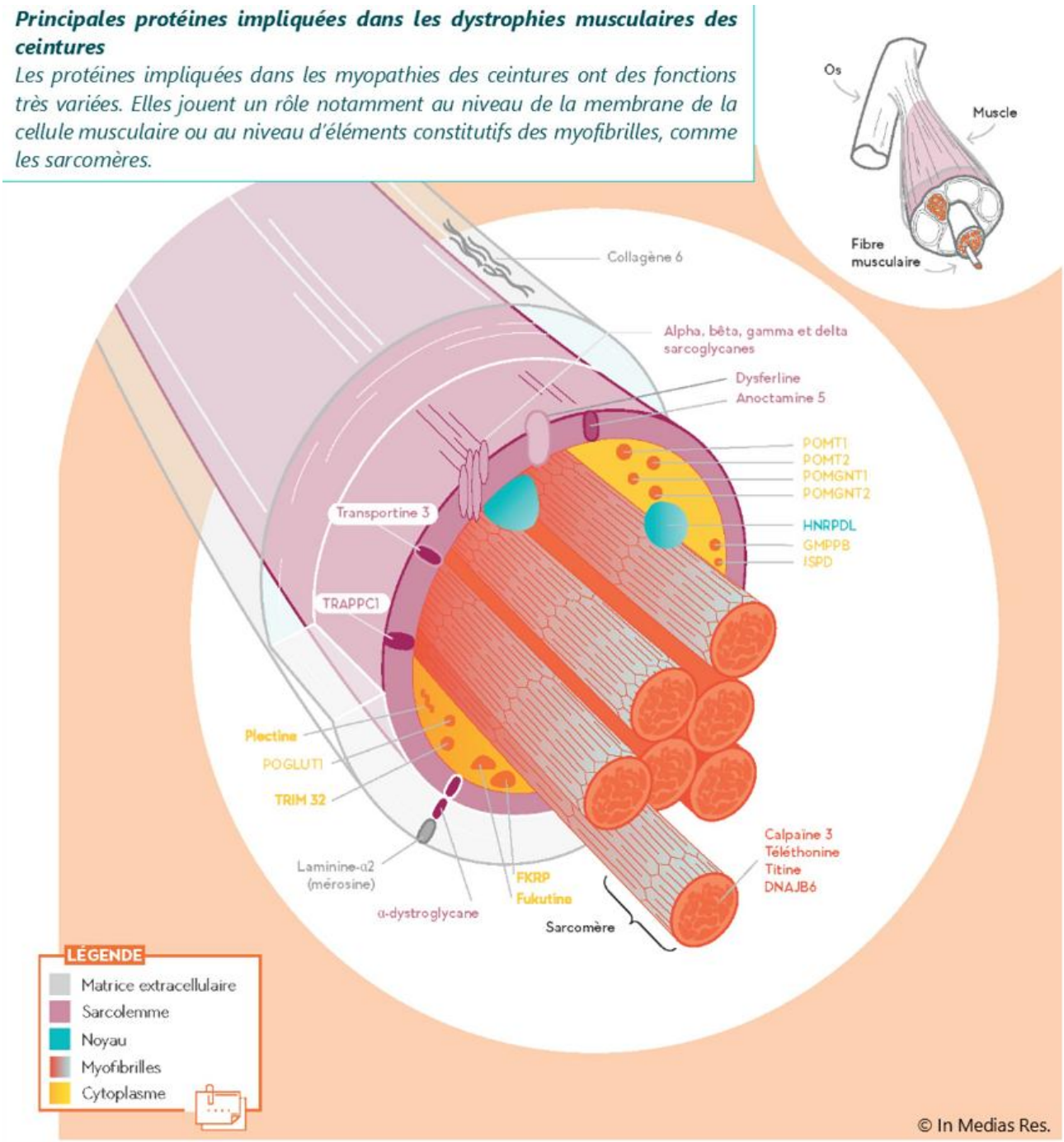


Figure 2 : Principales protéines impliquées dans les LGMDs.
[1]

Tableau 2 : Classification 2020 des LGMD R.
(Andrée et al., 2002 ; Benarroch et al., 2019 ; Schindler et al., 2016) [1]

Nouvelle nomenclature *(ancienne nomenclature)*	Locus	Gène	Protéine	Rôle de la protéine
LGMD R1 liée à la calpaïne 3 *(LGMD2A)* *Ou calpaïnopathie*	15q15.1	*CAPN3*	Calpaïne 3	Enzyme spécifique du muscle squelettique. Rôle dans l'organisation du sarcomère, la régulation du cytosquelette et l'apoptose.
LGMD R2 liée à la dysferline *(LGMD2B)* *Ou dysferlinopathie*	2p13.2	*DYSF*	Dysferline	Protéine localisée dans la membrane de la fibre musculaire, impliquée dans la réparation de la membrane de la cellule musculaire et dans les mécanismes du transport à l'intérieur de la cellule.
LGMD R3 liée à l'α-sarcoglycane *(LGMD2D)* Ou α-sarcoglycanopathie	17q21.33	*SGCA*	α-sarcoglycane	Les sarcoglycanes forment un complexe situé dans la membrane des cellules musculaires qui concourt à la stabilité et à la résistance mécanique de la membrane de la cellule lors des contractions du muscle.
LGMD R4 liée au β-sarcoglycane *(LGMD2E)* Ou β-sarcoglycanopathie	4q12	*SGCB*	β-sarcoglycane	
LGMD R5 liée au γ-sarcoglycane *(LGMD2C)* Ou γ-sarcoglycanopathie	13q12.12	*SGCG*	γ-sarcoglycane	
LGMD R6 liée au δ-sarcoglycane *(LGMD2F)* Ou δ-sarcoglycanopathie	5q33.3-q33.3	*SGCD*	δ-sarcoglycane	

Nouvelle nomenclature *(ancienne nomenclature)*	Locus	Gène	Protéine	Rôle de la protéine
LGMD R7 liée à la téléthonine *(LGMD2G)*	17q12	*TCAP*	Téléthonine	Rôle dans le développement et dans la structure du sarcomère.
LGMD R8 liée à la TRIM 32 *(LGMD2H)*	9q33.1	*TRIM32*	Tripartite motif-containing 32	Enzyme qui se fixe aux protéines abîmées pour qu'elles soient dégradées.
LGMD R9 liée à la FKRP *(LGMD2I)*	19q13.32	*FKRP*	Protéine reliée à la Fukutine	Protéine impliquée dans le bon fonctionnement de l'α-dystroglycane.
LGMD R10 liée à la titine *(LGMD2J)*	2q31.2	*TTN*	Titine	Protéine impliquée dans le développement et la structure du sarcomère.
LGMD R11 liée à POMT1 *(LGMD2K)*	9q34.13	*POMT1*	Protéine O-mannosyltransferase 1	Protéine impliquée dans le bon fonctionnement de l'α-dystroglycane.
LGMD R12 liée à l'anoctamine 5 *(LGMD2L)*	11p14.3	*ANO5*	Anoctamine 5	Protéine impliquée dans les mécanismes de réparation membranaire.
LGMD R13 liée à la fukutine *(LGMD2M)*	9q31.2	*FKTN*	Fukutine	Protéines impliquées dans le bon fonctionnement de l'α-dystroglycane.
LGMD R14 liée à POMT2 *(LGMD2N)*	14q24.3	*POMT2*	Protéine O-mannosyltransferase 2	

Nouvelle nomenclature *(ancienne nomenclature)*	Locus	Gène	Protéine	Rôle de la protéine
LGMD R15 liée à POMGnT1 *(LGMD2O)*	1p34.1	*POMGnT1*	Protéine O-linked mannose beta-1,2-N-acetylglucosaminyltrans-ferase-1	Protéine impliquée dans le bon fonctionnement de l'α-dystroglycane.
LGMD R16 liée à l'α-dystroglycane *(LGMD2P)*	3p21.31	*DAG1*	α- et β-dystroglycanes	Rôle dans la stabilité et la résistance mécanique de la membrane de la cellule lors des contractions musculaires.
LGMD R17 lié à la plectine *(LGMD2Q)*	8q24.3	*PLEC*	Plectine	Protéine qui fait le lien entre la membrane des cellules et le cytosquelette.
LGMD R18 liée à TRAPPC11 *(LGMD2S)*	4q35.1	*TRAPPC11*	Protéine de transport du complexe 11	Protéine du complexe TRAPP impliqué dans le trafic membranaire.
LGMD R19 liée à GMPPB *(LGMD2T)*	3p21.31	*GMPPB*	GDP-mannose pyrophosphorylase B	Rôle dans la glycosylation de l'α-dystroglycane.
LGMD R20 liée à ISPD *(LGMD2U)*	7p21.2-p21.1	*ISPD*	Isoprenoid synthase Domain containing protein	
LGMD R21 liée à POGLUT1 *(LGMD2Z)*	3q13.33	*POGLUT1*	Protéine O-Glycosyl-transférase 1	Enzyme qui intervient dans un mécanisme de régénération musculaire.

Nouvelle nomenclature *(ancienne nomenclature)*	Locus	Gène	Protéine	Rôle de la protéine
LGMD R22 liée au collagène 6 *(Myopathie de Bethlem récessive)*	21q22.3, 21q22.3, 2q37.3	*COL6A1, COL6A2, COL6A3*	Collagène type VI sous-unité : α1, α2, α3	Constituant du tissu conjonctif qui entoure les fibres musculaires, qui les soutient et les relie entre elles.
LGMD R23 liée à la laminine α2 *(Dystrophie musculaire liée à la laminine α2)*	6q22.33	*LAMA2*	Laminine α2 (mérosine)	Protéine de la membrane basale, laquelle entoure chaque fibre musculaire.
LGMD R24 liée à POMGNT2 *(Dystrophie musculaire liée à POMGNT2)*	3p22.1	*POMGNT2*	Protéine O-mannose beta-1,4-N-acetyl glucosaminyl transférase 2	Rôle dans la glycosylation de l'α-dystroglycane, lui permettant de se lier à la laminine α2.
LGMD R25 liée à BVES *(LGMD2X)*	6q21	*BVES (=POPDC1)*	Blood vessel epicardial substance	Rôle dans la fonction cardiaque (forte affinité au site de liaison AMPc) et impliquée également dans la régénération du muscle strié.

I.2 Les différentes formes de sarcoglycanopathies

Les sarcoglycanopathies font partie des LGMD R et sont dues aux mutations de l'un des 4 gènes des sarcoglycanes (SG) :

- γ pour la γ-sarcoglycanopathie ou LGMD R5 ;
- α pour l'α-sarcoglycanopathie ou LGMD R3 ;
- β pour la β-sarcoglycanopathie ou LGMD R4 ;
- δ pour la δ-sarcoglycanopathie ou LGMD R6.

Les caractéristiques génétiques et biochimiques des 4 sous-types de sarcoglycanopathies sont notées ci-dessous dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques génétiques et biochimiques des sarcoglycanopathies.
(Benarroch et al., 2019 ; Marsolier et al., 2017 ; Nigro and Savarese, 2014)

Pathologie	Gène	Locus	Taille du gène (kpb)	Protéine	Poids de la protéine (kDa)	Exons
LGMD R5	*SGCG*	13q12.12	144	γ-SG	35	8
LGMD R3	*SGCA*	17q21.33	10	α-SG	50	10
LGMD R4	*SGCB*	4q12	15	β-SG	43	6
LGMD R6	*SGCD*	5q33.3-q33.3	433	δ-SG	35	9

Comme toutes les LGMDs, elles se caractérisent par une atteinte symétrique des muscles du tronc et des membres proximaux des ceintures pelvienne et scapulaire. L'âge d'apparition et la gravité sont hétérogènes, allant des formes bénignes avec une apparition tardive et une progression lente aux formes sévères apparaissant dans les premières années de la vie avec une détérioration rapide. Le principal phénotype est la faiblesse musculaire des membres proximaux, débutant presque toujours dans les membres inférieurs, une hypertrophie commune du mollet, des contractures articulaires précoces, une cognition normale, et un taux élevé de créatine kinase sérique (CK). Les fréquences de l'insuffisance respiratoire et de la cardiomyopathie dilatée varient considérablement d'une étude à l'autre, mais la cardiomyopathie dilatée est généralement rare dans la LGMD R3 (Marsolier et al., 2017).

À ce jour, aucun traitement n'est disponible mais la recherche progresse et les premiers résultats des essais cliniques de thérapie génique sont encourageants (Marsolier et al., 2017).

II. Épidémiologie

Les sarcoglycanopathies sont des maladies rares mais représentent environ 10% des LGMDs et environ 37% des LGMDs débutant dans l'enfance. La prévalence estimée de toutes les sarcoglycanopathies est d'environ 0,56 sur 100 000. La plus courante est la LGMD R3, suivie de la LGMD R5, puis de la LGMD R4 et enfin la LGMD R6 qui est très rare (Marsolier et al., 2017). Cependant, les fréquences varient énormément entre les différentes zones géographiques et l'appartenance ethnique. Ainsi, la LGMD R3 est relativement répandue en Europe, aux États-Unis et en Chine, alors que la LGMD R4 est la plus présente dans la population iranienne, la LGMD R5 la plus commune dans les populations indienne et algérienne (Xie et al., 2019), et la LGMD R6 représente 14% des sarcoglycanopathies au Brésil (Marsolier et al., 2017).

La LGMD R5 est la forme prédominante en Afrique du Nord et dans les populations roms avec une prévalence de 0,13 pour 100 000 (Marsolier et al., 2017). Elle est commune au Maghreb et en Inde avec une fréquence élevée de l'allèle 525delT et chez les Tziganes avec l'allèle C283Y (Nigro and Savarese, 2014).

III. Physiopathologie

III.1 Le complexe dystrophine-glycoprotéines

Le complexe dystrophine-glycoprotéines (DGC) peut être divisé en 3 groupes selon leur localisation au niveau de la cellule musculaire (Figure 3) (Gao and McNally, 2015) :

- extracellulaire : α-dystroglycane ;

- transmembranaire : β-dystroglycane, le sarcospane (SSPN) et les sarcoglycanes ;

- cytoplasmique : la dystrophine, la dystrobrévine, les syntrophines, l'oxyde nitrique synthase neuronale (nNOS).

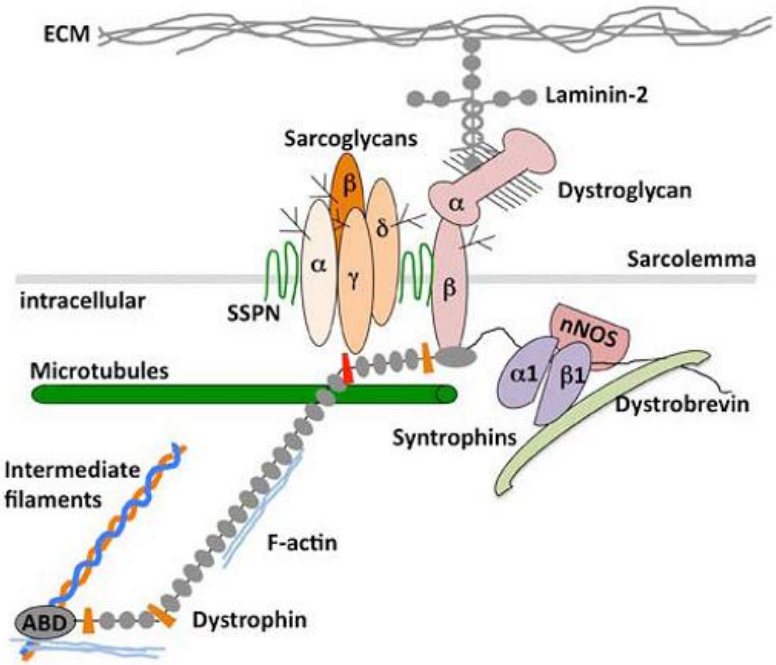


Figure 3 : Le complexe dystrophine-glycoprotéines.
(Gao and McNally, 2015)

Le DGC joue un rôle important dans le maintien de la liaison entre le cytosquelette sous-sarcolemmal et la matrice extracellulaire (ECM), en conférant une stabilité au sarcolemme et en protégeant les fibres musculaires des dommages induits par la contraction.

Des mutations dans l'un des gènes des sarcoglycanes empêchent la formation du complexe conduisant à une déficience secondaire variable des autres sarcoglycanes (Marsolier et al., 2017).

III.1-1 La dystrophine

La dystrophine est une longue protéine (110 nm) cytoplasmique de 427 kDa, en forme de bâtonnet (Figure 4), localisée sous la surface interne du sarcolemme, qui se lie à d'autres

protéines cytoplasmiques et transmembranaires du DGC (Figure 3) et sert d'intégrateur majeur du cytosquelette dans le complexe (Allen et al., 2016 ; Gao and McNally, 2015 ; Gawor and Prószyński, 2018).

Elle a 4 domaines fonctionnels principaux (Figure 4) (Gao and McNally, 2015) :

- le domaine N-Terminal se liant à l'actine (ABD1) contient 2 sous-domaines homologues à la calponine (CH1 et CH2) ;

- le domaine central est composé de 24 répétitions homologues à la spectrine (R1à R24) et de 4 charnières riches en proline (H1 à H4) divisant en 3 sous-domaines le domaine central ; un 2ème domaine de liaison à l'actine (ABD2) s'étend de R11 à R17 ;

- le domaine riche en cystéine (CR) et une partie de H4 se lient au β-dystroglycane (DgBD) ;

- le domaine C-terminal (CT) contient des sites de liaison pour les syntrophines (SBD) et la dystrobrévine (DbBD).

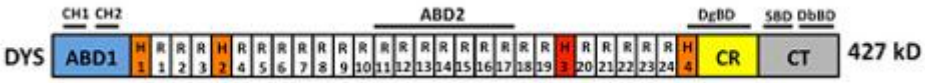


Figure 4 : La molécule de dystrophine.
(Gao and McNally, 2015)

L'absence ou la synthèse d'une dystrophine anormale en qualité et/ou quantité résulte des mutations du gène DMD (le plus grand gène humain) codant pour la dystrophine et qui sont à l'origine des dystrophinopathies. Ces dystrophies musculaires sont transmises selon le mode récessif lié à l'X et la plus connue d'entre elles est la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) (Gao and McNally, 2015).

En l'absence de dystrophine, il se produit de multiples changements cellulaires qui modifient considérablement la physiologie des fibres musculaires. En raison de ses nombreuses répétitions homologues à la spectrine, la dystrophine fonctionne comme un pôle central recrutant diverses molécules de signalisation. Elle joue ainsi un rôle structural dans le maintien de l'intégrité de la fibre musculaire et permet l'interaction du complexe avec les microtubules, l'actine et le cytosquelette intermédiaire (Gawor and Prószyński, 2018).

III.1-2 Le sous-complexe sarcospane-sarcoglycanes

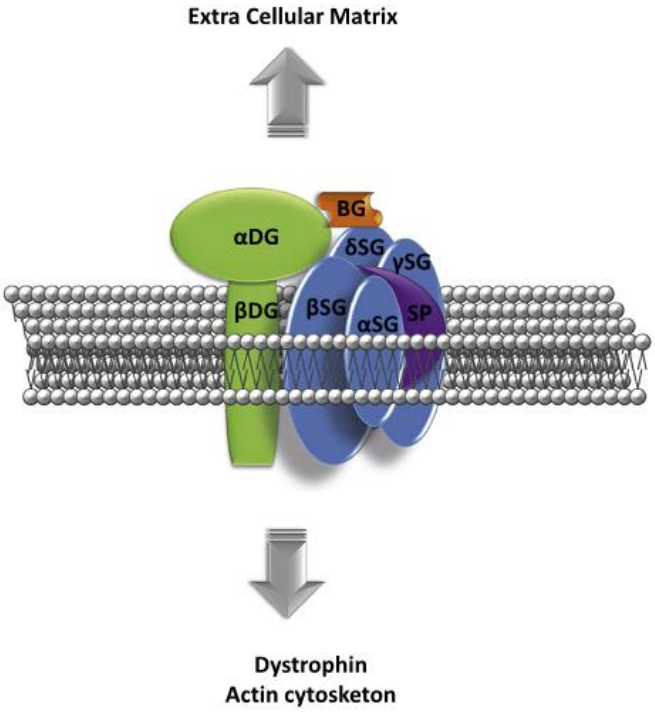


Figure 5 : Schéma simplifié du sous-complexe sarcospane-sarcoglycanes.
BG : biglycane; DG : dystroglycane; SG : sarcoglycane; SP : sarcospane
(Marsolier et al., 2017)

Le sarcospane et les sarcoglycanes forment un sous-complexe (Figure 5) qui fait partie du DGC et assure la liaison entre la matrice extracellulaire et le cytosquelette interne *via* la dystrophine.

Ce sous-complexe relie aussi le domaine N-terminal de l'α-dystrobrévine, une protéine cytoplasmique du DGC. L'association entre ce sous-complexe et l'α-dystrobrévine et l'α-syntrophine est responsable de l'interaction avec la molécule de signalisation nNOS (Figure 3).

Dans ce sous-complexe, les sarcoglycanes stabilisent le sarcospane au niveau du sarcolemme et le sarcospane régule directement l'interaction entre les sarcoglycanes et l'α-dystroglycane (Gawor and Prószyński, 2018).

III.1-2-1 Le sarcospane

Le sarcospane est une protéine de 25 kDa de la famille des tétraspanines et possède 4 domaines transmembranaires dont 2 domaines N-terminal et C-terminal cytosoliques.

Son étroite association avec les sarcoglycanes est importante dans l'assemblage du DGC. En effet, il joue un rôle mécanique en stabilisant le DGC. Dans le sarcolemme, il forme des homo-oligomères afin de faciliter le regroupement d'autres composants du DGC et de réguler les voies de signalisation impliquant les intégrines et les laminines.

Il affecte également l'expression des autres protéines du DGC. Ainsi, il a été montré que dans le muscle squelettique de la souris, la surexpression du sarcospane stimule notamment l'expression de la dystrophine et de l'utrophine et que chez les souris déficientes en sarcospane, on y retrouve une expression réduite de la dystrophine et de l'utrophine.

De plus, la surexpression du sarcospane chez les souris atteintes de DMD conduit à une amélioration du phénotype dystrophique et augmente la liaison de la laminine par les dystroglycanes, améliorant ainsi l'intégrité du sarcolemme (Gao and McNally, 2015 ; Gawor and Prószyński, 2018).

III.1-2-2 Le complexe des sarcoglycanes

Les sarcoglycanes sont des glycoprotéines comportant un unique domaine transmembranaire qui forment un complexe tétramérique (Figure 6) au sein du DGC et associées au β-dystroglycane (Figure 5).

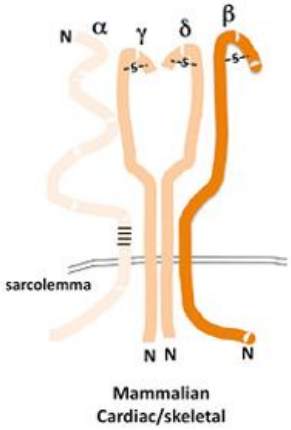


Figure 6 : Le complexe des sarcoglycanes dans les muscles squelettique et cardiaque.
(Gao and McNally, 2015)

On compte 6 types de sarcoglycanes dont 4 sont exprimées principalement dans les muscles squelettique et cardiaque : α-SG, β-SG, γ-SG et δ-SG (Figure 5). L'α-SG se lie au biglycane et la γ-SG renforce l'interaction entre l'α-DG et le β-DG (Gawor and Prószyński, 2018).
Le bon assemblage du complexe des sarcoglycanes est nécessaire pour sa stabilité et son ciblage du sarcolemme (Figure 7). En effet, chez les patients présentant des mutations d'un des 4 gènes des sarcoglycanes, on observe une déficience de l'ensemble du complexe des sarcoglycanes au niveau du sarcolemme (Gao and McNally, 2015).

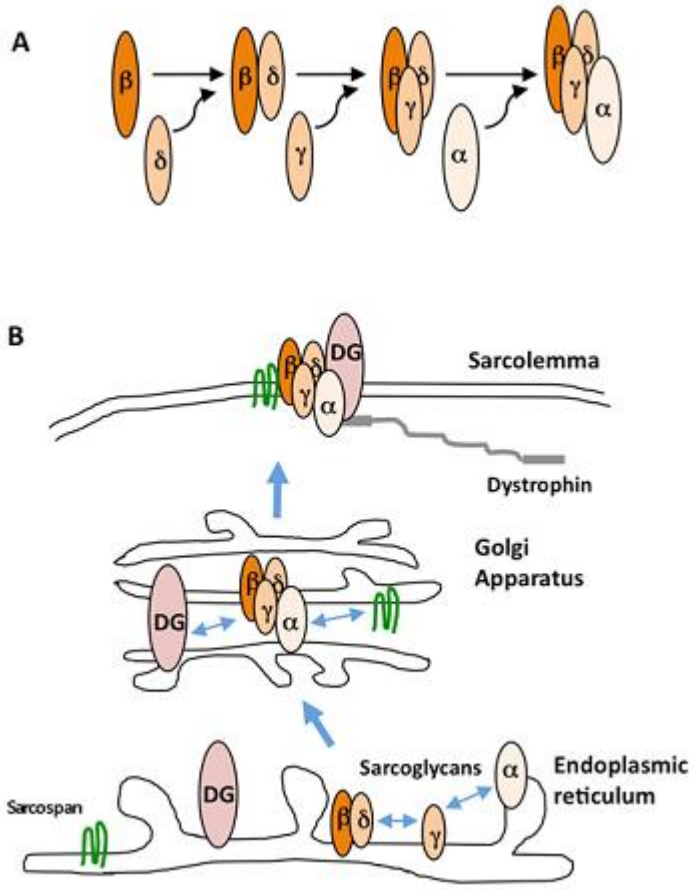


Figure 7 : Assemblage du complexe des sarcoglycanes et son ciblage du sarcolemme.
A : L'assemblage du complexe des sarcoglycanes suit un chemin spécifique après la traduction des protéines. Premièrement, la β-SG interagit avec la δ-SG pour former le noyau du complexe. Puis, la γ-SG s'associe au noyau β-δ SG. Enfin, l'α-SG complète la formation du complexe. La déficience dans l'un des gènes des sarcoglycanes altère la formation du complexe et sa translocation dans la membrane plasmique. **B :** La formation du complexe des sarcoglycanes se produit dans le réticulum endoplasmique. De l'appareil de Golgi au sarcolemme, le complexe des sarcoglycanes s'associe avec le dystroglycane et le sarcospane. Au niveau du sarcolemme, la dystrophine renforce la localisation membranaire des sarcoglycanes. En l'absence de dystrophine, le sarcolemme perd également le complexe des sarcoglycanes. Cependant, en l'absence des sarcoglycanes, la dystrophine est toujours intacte ou légèrement réduite au niveau du sarcolemme, suggérant que les sarcoglycanes pourraient jouer un rôle de régulation pour la fonction de la dystrophine dans le muscle (Gao and McNally, 2015).

Des mutations dans l'un des gènes des sarcoglycanes entraînent la réduction ou l'absence des autres sarcoglycanes. Ainsi dans la LGMD R4 et la LGMD R6, des mutations dans les gènes codant les sarcoglycanes β et δ ont pour conséquences l'absence des quatre sarcoglycanes de la membrane plasmique et la réduction de la dystrophine et du dystroglycane. Dans la LGMD R3, des mutations dans l'α-SG causent une perte secondaire du β-SG et du δ-SG et une diminution importante du γ-SG, qui peut être totalement absente chez les patients les plus gravement atteints ; le β-DG et la dystrophine étaient réduites dans la plupart des cas. Dans la LGMD R5, des traces de sarcoglycanes résiduelles peuvent être visibles à la membrane cellulaire, alors qu'aucune conséquence pour le DGC ou une réduction de la dystrophine n'a été rapportée (Sandonà and Betto, 2009).

Les rôles exacts du complexe des sarcoglycanes ne sont pas encore totalement élucidés mais des rôles mécanique et non mécanique (notamment dans le processus de signalisation) sont en jeu. Le complexe des sarcoglycanes joue un rôle structural important dans la stabilisation du DGC et toutes les interactions entre les sarcoglycanes et les autres composés du DGC contribuent à l'intégrité et à l'ancrage du DGC dans la cellule musculaire (Gao and McNally, 2015).

III.2 La γ-sarcoglycane

III.2-1 La protéine

La γ-sarcoglycane est une glycoprotéine transmembranaire de type II de 35 kDa. Elle est codée par le gène *SGCG*, localisé sur le chromosome 13, et qui possède 8 exons, les exons 2 à 8 codant pour la protéine. Exprimée fortement dans les muscles squelettique et cardiaque, elle présente un domaine intracellulaire N-term et un domaine extracellulaire C-term, 2 sites de phosphorylation (positions 8 et 23), 1 site de glycosylation (position 110) et la formation de 2 ponts disulfures entre les résidus 265 et 290 et entre les résidus 267 et 283 (Figure 8) (Sandonà and Betto, 2009 ; Wyatt et al., 2018).

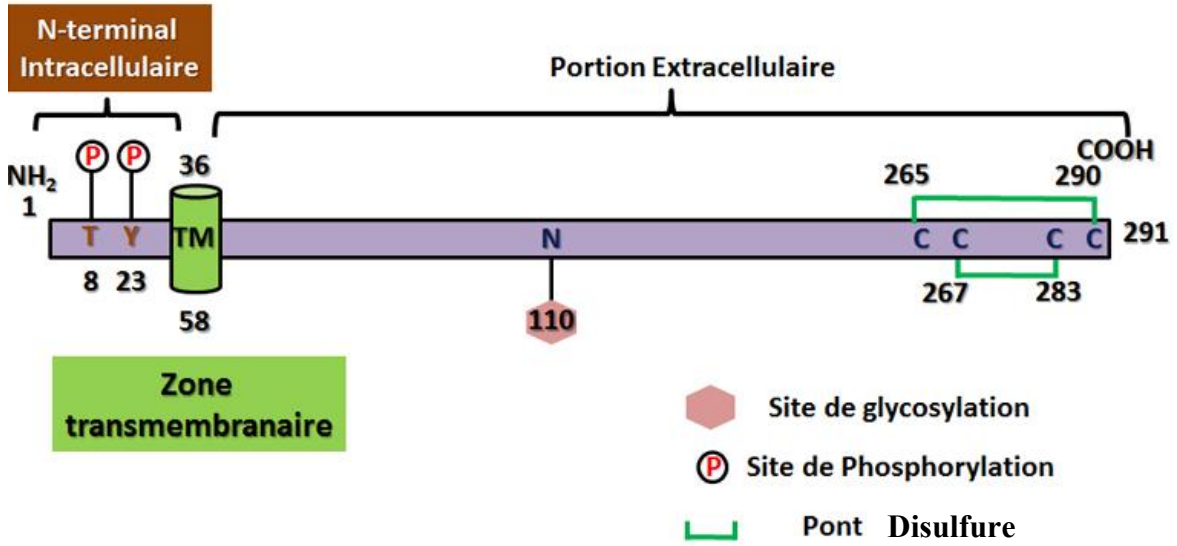


Figure 8 : La γ-sarcoglycane.
[2]

En plus de son rôle structural essentiel au sein du DGC, la γ-sarcoglycane a un rôle important de signalisation en participant à la transduction des signaux mécaniques (Gao and McNally, 2015):

- interaction avec la filamine C; protéine musculaire impliquée dans des voies de signalisation mécanique (Thompson et al., 2000) ;

- déphosphorylation et désactivation de la sérine/thréonine kinase p70S6, intermédiaire de la voie mTor régulant la taille des fibres musculaires (Moorwood et al., 2014) ;

- phosphorylation d'ERK 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1and 2), nécessaire pour la réponse à la stimulation mécanique de la protéine archvilline qui a un rôle dans la transduction du signal mécanique dans le muscle (Figure 9) (Spinazzola et al., 2015).

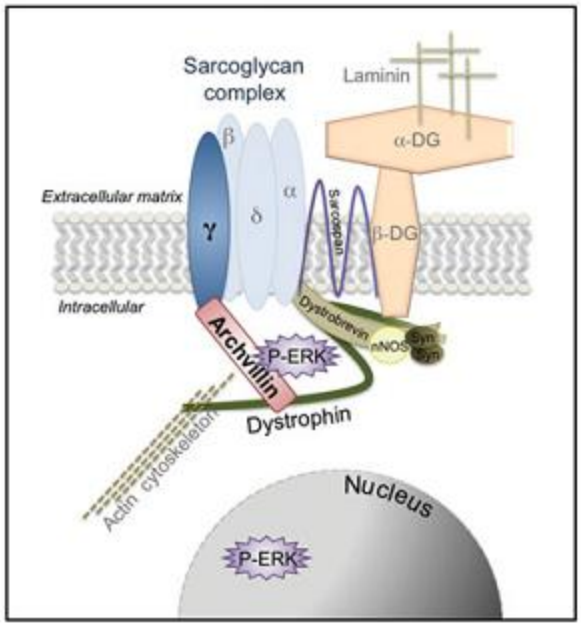


Figure 9 : Modèle de signalisation γ-SG-archvilline.
(Spinazzola et al., 2015)

Une γ-SG non fonctionnelle induit une dégénérescence musculaire et des défauts de signalisation en réponse à une contrainte mécanique. Son absence est commune aux dystrophies musculaires des ceintures et de Duchenne (Spinazzola et al., 2015).

III.2-2 Les mutations du gène *SGCG*

La γ-sarcoglycanopathie est causée par des mutations dans le gène *SGCG*. À ce jour, 50 variants pathogènes sont recensés [3]. On constate qu'un domaine extracellulaire C-term intact de la γ-sarcoglycane est essentiel au fonctionnement normal de cette protéine (DiCapua and Patwa, 2014). Par conséquent, trois parties du domaine extracellulaire de la γ-SG peuvent présenter une fonction critique : deux pour l'assemblage avec les sarcoglycanes β ou α, et le domaine EGF-like (Diniz et al., 2014). Les patients LGMD R5 peuvent montrer l'absence de la γ-SG

avec des traces des autres sarcoglycanes non mutées (Nigro and Savarese, 2014). Les trois mutations fondatrices les plus importantes rapportées dans la littérature sont décrites ci-dessous.

La mutation c.525delT génère une γ-SG tronquée, sans domaine EGF-like et capable de s'assembler avec les autres sarcoglycanes. Cette mutation est la plus courante dans ces 3 pays d'Afrique du Nord : Algérie, Tunisie et Maroc (Dalichaouche et al., 2017; Diniz et al., 2014; Khadilkar et al., 2009).

La mutation faux-sens c.848G>A (p.C283Y) dans le domaine riche en cystéine pourrait être pertinente d'un point de vue fonctionnel, car cette cystéine est déterminante pour le domaine EGF-like. Cette mutation peut causer une LGMD R5 sévère et il s'agit de la mutation la plus fréquente dans les populations tziganes d'Europe (Diniz et al., 2014; Sandonà and Betto, 2009).

La mutation faux-sens c.787G>A (p.E263K) dans l'exon 8 du gène *SGCG* est une mutation fondatrice chez les Hispaniques de Porto Rico. Le changement de l'acide glutamique en lysine qui résulte de cette mutation se produit dans le domaine extracellulaire C-term de la γ-sarcoglycane. Les micro-délétions dans cette région du gène *SGCG* ont été associées à une perte complète de la γ-sarcoglycane dans le muscle et à une réduction partielle des autres sarcoglycanes (Al-Zaidy et al., 2015; DiCapua and Patwa, 2014).

La répartition géographique de ces trois mutations fondatrices du gène *SGCG* a un effet important sur la prévalence de la LGMD R5 dans ces populations (Al-Zaidy et al., 2015).

IV. Signes cliniques et complications

Le phénotype clinique des sarcoglycanopathies comprend une atrophie et une faiblesse musculaires progressives, principalement des muscles des ceintures scapulaire et pelvienne (Figure 10), et un taux de créatine kinase sérique élevé (Xie et al., 2019).

Les sarcoglycanopathies débutent dès l'enfance, semblables aux formes intermédiaires des dystrophies de Duchenne/Becker, et peuvent impliquer à la fois des atteintes cardiaque et respiratoire (Nigro and Savarese, 2014). L'insuffisance respiratoire et la présence de cardiomyopathie sont associées à une réduction de l'espérance de vie (Fayssoil et al., 2016).

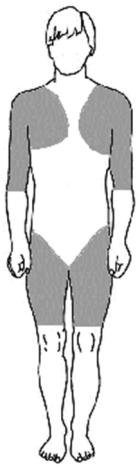


Figure 10 : L'atteinte musculaire dans les LGMDs.
Figure modifiée d'après [4].

Une même mutation dans le gène *SGCG* peut produire des phénotypes hétérogènes dont la gravité varie (Al-Zaidy et al., 2015).

IV.1 L'atteinte musculaire

Le symptôme majeur est la faiblesse musculaire proximale des membres, débutant presque toujours dans les membres inférieurs. On note aussi l'hypertrophie commune du mollet, les contractures articulaires précoces et une cognition normale.

Dans presque tous les cas de LGMD R5, l'âge d'apparition est avant l'âge de 10 ans (généralement entre 3 et 10 ans) (Marsolier et al., 2017). En règle générale, les premiers symptômes sont des difficultés à monter les escaliers et à se lever du sol (signe de Gowers positif, Figure 11) (Kirschner and Lochmüller, 2011). Il est également courant d'observer une fatigue précoce, des chutes fréquentes, des anomalies dans la démarche, une intolérance à l'exercice et des difficultés à courir, à grimper et à sauter (Xie et al., 2019). Outre la faiblesse musculaire, la contracture des membres inférieurs est une caractéristique marquante (Marsolier et al., 2017). Les patients présentent rapidement des symptômes similaires à la dystrophie musculaire de Duchenne et un déclin progressif des fonctions motrices, entraînant une perte de la marche et un déplacement en fauteuil roulant généralement après l'âge de 15 ans (Yiş et al., 2018).

Figure 11 : Signe de Gowers.
(Tyler, 2003)

Cependant, la variabilité de la sévérité de la faiblesse musculaire a été décrite chez les patients LGMD R5 avec la même mutation, en particulier dans la mutation fondatrice de l'Afrique du Nord c.525delT (Al-Zaidy et al., 2015). Ainsi, dans l'étude publiée en 2003 par Kefi *et al*, des phénotypes hétérogènes entre frères et sœurs ont été retrouvés dans 75% des familles tunisiennes (21 familles incluant 114 patients LGMD R5), et ce malgré la même mutation c.525delT. L'hétérogénéité s'est exprimée par la variabilité de l'âge d'apparition, de l'âge des personnes en fauteuil roulant et de l'évolution de la maladie. Les résultats immunohistochimiques des biopsies musculaires ont montré une absence totale de la γ-SG, une α-SG et une δ-SG normales ou légèrement réduites, tandis que l'expression du β-SG était variable. L'expression résiduelle des sarcoglycanes n'était pas liée au phénotype clinique et la gravité de la maladie n'était pas liée à l'âge d'apparition. La présence d'une telle variabilité chez des patients partageant la même mutation soulève l'hypothèse que la variabilité dans l'évolution de la maladie n'est pas directement liée au gène muté mais peut-être au patrimoine génétique de chaque patient. Ces génomes différents pourraient être le résultat de l'interaction finale de l'expression d'autres protéines fonctionnellement associées à un ou plusieurs autre(s) gène(s) modificateur(s) défectueux inconnu(s). Ce(s) gène(s) modificateur(s) qui ne semble(nt) pas interagir directement avec le complexe protéique des SG peuvent interagir avec la cascade de la voie biochimique conduisant à la nécrose des fibres musculaires. L'identification de ce(s) gène(s) modificateur(s) pourrait aider à comprendre le(s) mécanisme(s) pathogène(s) par lesquels la même mutation peut entraîner différents phénotypes, et peut avoir non seulement

des enjeux pour déterminer l'évolution clinique, mais également un impact sur les thérapies (Kefi et al., 2003).

IV.2 Insuffisance respiratoire

L'atteinte des muscles striés peut entraîner une diminution de la fonction des muscles respiratoires chez les patients atteints de LGMD R5 nécessitant souvent le recours à une ventilation non invasive (Marsolier et al., 2017). Chez la majorité des patients, l'insuffisance respiratoire ne se produira pas avant la perte de la marche (Kirschner and Lochmüller, 2011).

L'insuffisance respiratoire est une cause majeure de morbidité et de mortalité. Dans l'étude parue en 2016 par Fayssoil *et al*., tous les patients LGMD R5 avaient une insuffisance respiratoire restrictive sévère et 70% avaient besoin d'une ventilation mécanique à domicile à la fin du suivi. Une association significative entre le niveau de pression inspiratoire maximale (PIM), le niveau de pression expiratoire maximale (PEM) et la survenue d'événements respiratoires (insuffisance respiratoire aiguë, sepsis pulmonaire, atélectasie ou pneumothorax) a été mis en évidence. En effet, PIM et PEM évaluent la force des muscles respiratoires. En cas d'insuffisance musculaire expiratoire, les patients courent un risque de sepsis et de détresse respiratoire en raison des déficiences de la toux et du dégagement des voies respiratoires. De plus, des troubles ventilatoires et des troubles respiratoires du sommeil peuvent apparaître. En outre, une tendance à une association significative entre pCO_2 (pression partielle de gaz carbonique) diurne et événements respiratoires, ainsi qu'une association entre capacité vitale pulmonaire et événements respiratoires ont été rapportées. Enfin, aucune corrélation entre la sévérité du dysfonctionnement respiratoire et la présence d'anomalies cardiaques n'a été décrite (Fayssoil et al., 2016).

IV.3 Cardiomyopathie

La γ-sarcoglycane étant exprimée dans les fibres musculaires du myocarde, une atteinte cardiaque peut être rapportée dans la LGMD R5 et associée à la mortalité (Fayssoil et al., 2014, 2016). En particulier, une cardiomyopathie dilatée (dilatation ventriculaire et altération de la

fonction systolique) est observée chez ces patients (Marsolier et al., 2017). C'est la fonction ventriculaire systolique gauche qui est principalement altérée dans la LGMD R5 (Fayssoil et al., 2014). Les complications cardiaques possibles pouvant en résulter sont : l'insuffisance cardiaque, l'arythmie et l'accident vasculaire cérébral ischémique (Fayssoil et al., 2013, 2016).

V. Diagnostic

En plus des signes cliniques, plusieurs résultats de laboratoire guident le clinicien vers le diagnostic, incluant le taux de créatine kinase sérique et des résultats dystrophiques sur la biopsie musculaire avec une déficience en SG sur *Western Blot*.

De plus, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) musculaire peut montrer des résultats caractéristiques. Dans ce cadre, le projet MYO-MRI (*https://myo-mri.eu/*), impliquant plusieurs centres neuromusculaires aux Etats-Unis et en Europe, vise à collecter des IRM de patients atteints de sarcoglycanopathies afin d'identifier des indices permettant de distinguer les sarcoglycanopathies des autres LGMDs et dystrophinopathies.

Le diagnostic définitif de la LGMD R5 est obtenu par l'analyse génétique avec l'identification d'une mutation pathogène dans les deux exemplaires du gène *SGCG* (Marsolier et al., 2017).

V.1 Démarche diagnostique d'une maladie neuromusculaire

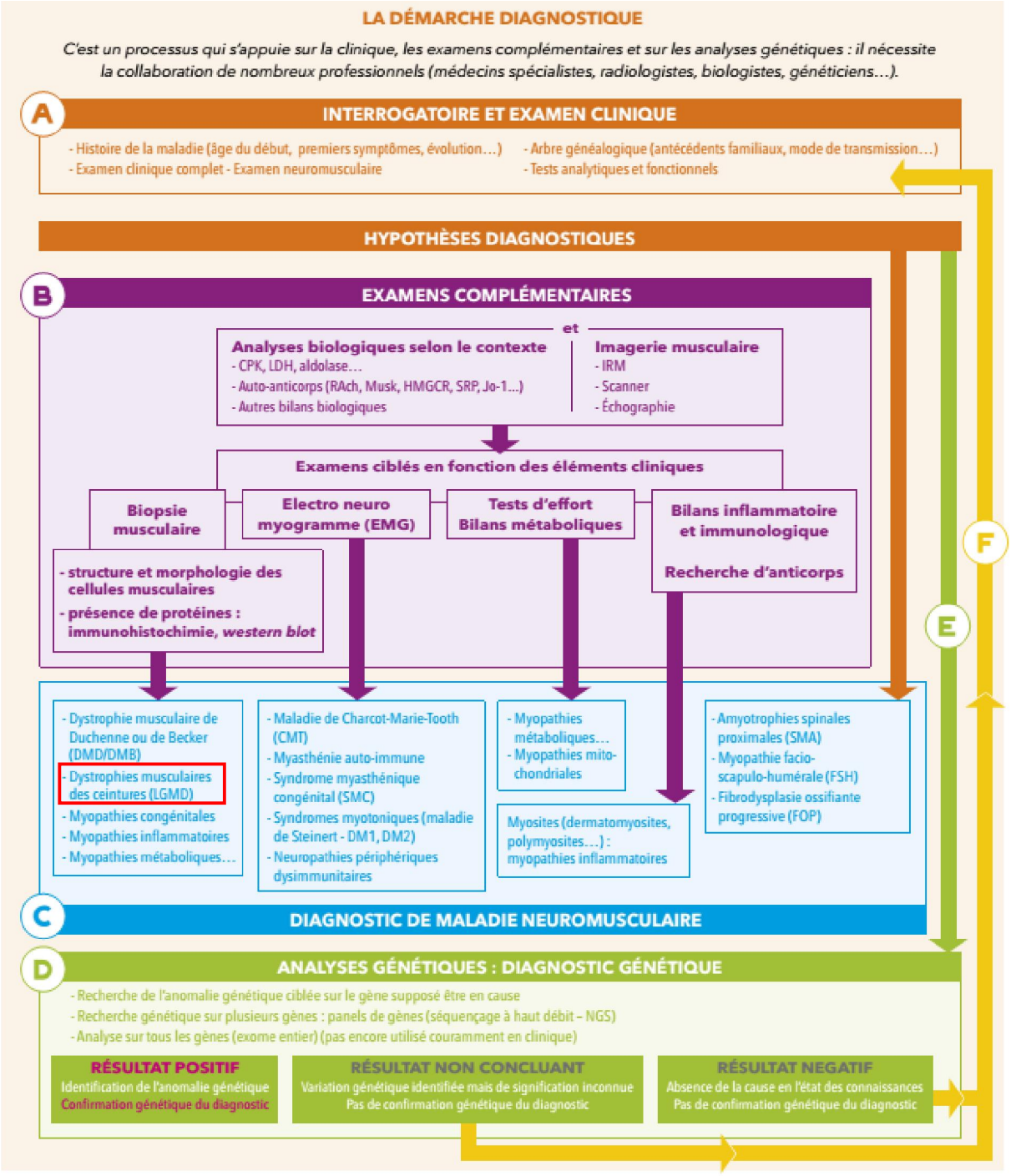


Figure 12 : La démarche diagnostique d'une maladie neuromusculaire.
[5]

OBTENTION DES DONNÉES CLINIQUES

(A) Lors de la consultation multidisciplinaire neuromusculaire, le malade consulte le médecin spécialiste (neuropédiatre ou neurologue) qui pose des hypothèses diagnostiques d'après les symptômes.

(B) Le médecin prescrit les examens complémentaires utiles pour affiner le diagnostic.

(C) Une fois les données cliniques et les résultats des examens obtenus, un diagnostic de maladie neuromusculaire peut souvent être posé. Le médecin doit l'annoncer au malade lors d'un rendez-vous de consultation.

OBTENTION DES DONNÉES GÉNÉTIQUES

(D) Un laboratoire de diagnostic effectue les analyses génétiques pour rechercher l'anomalie génétique en cause. Cela peut prendre plusieurs mois.

(E) Dans certains cas ces analyses sont faites dès l'hypothèse diagnostique.

Dans les maladies neuromusculaires, un réseau de laboratoires de diagnostic couvre toute la France, et permet d'analyser différents groupes de gènes (on parle de "panels de gènes"). Le médecin adresse au laboratoire *ad hoc* l'échantillon du malade (sang) et prescrit le périmètre génétique à couvrir.
Si les données génétiques confirment le diagnostic, le médecin annonce au malade l'anomalie génétique en cause.

(F) Lorsque ces données ne sont pas concluantes ou négatives, d'autres investigations cliniques et génétiques pourront être faites par la suite, car les connaissances progressent. Le médecin en informe le malade qui poursuit de toute façon son suivi médical en consultation neuromusculaire et sa prise en charge.

V.2 Mesure de la Créatine Kinase (CK)

La créatine kinase est une enzyme dimérique avec une activité importante dans le métabolisme énergétique, présentant des formes cytoplasmiques et mitochondriales. Il existe 3 isoenzymes cytosoliques : CK-MM (dans le muscle strié squelettique), CK-BB (dans le cerveau), CK-MB (dans le myocarde). À l'état physiologique, seules les CK-MM et CK-MB sont retrouvées dans le sang [6].

Le bilan diagnostique d'un patient présentant une faiblesse musculaire proximale comprendra toujours un taux sérique de créatine kinase, qui est augmenté au minimum de 10 fois par rapport à la valeur normale dans les sarcoglycanopathies (Kirschner and Lochmüller, 2011 ; Nigro and Savarese, 2014). Le dosage de ce marqueur biologique est réalisé à partir d'un prélèvement sanguin. On observe ainsi une hyperCKémie (augmentation du taux de CK sérique) en cas de lésions musculaires et donc dans la LGMD R5.

V.3 Biopsie musculaire

Le muscle quadriceps est généralement le site de prélèvement pour la biopsie dans les dystrophies musculaires avec faiblesse proximale. Une fois que l'examen histologique a confirmé des changements dystrophiques (altérations de la taille et de la forme des myofibres, division, augmentation du nombre de noyaux internes, disproportions des types des fibres : nécrose, myophagocytose, régénération et fibrose) dans la biopsie musculaire, l'immunohistochimie (IHC) et la technique de *Western Blot* doivent être utilisées pour rechercher une absence d'expression de protéines spécifiques (Diniz et al., 2014 ; Kirschner and Lochmüller, 2011).

Cependant, une expression partielle montrée sur IHC ou *Western Blot* doit être interprétée avec prudence, car il pourrait s'agir d'un phénomène secondaire plutôt que d'une absence d'expression primaire. Par exemple, une expression déficiente de la γ-sarcoglycane n'indique pas absolument une LGMD R5 (Liang and Nishino, 2015). En effet, les mutations dans un seul gène des SG peuvent diminuer non seulement l'expression de la protéine codée par ce gène, mais également conduire à une réduction secondaire des autres SG. Bien que l'IHC pour les SG

semble être très sensible pour détecter les sarcoglycanopathies, l'IHC n'est pas exclusivement diagnostique car des déficiences secondaires de l'expression des SG peuvent être présentes dans d'autres dystrophies musculaires, comme la DMD. Il est donc important de toujours effectuer une immunocoloration de la dystrophine et des SG sur le même échantillon (Figure 13). La découverte d'une dystrophine normale et une déficience de l'une ou plusieurs sarcoglycanes suggèrent des mutations dans l'un des gènes des SG. L'utilisation de plusieurs anticorps contre les quatre protéines des SG peut identifier une déficience en SG plus précisément. Par conséquent, l'absence ou la réduction la plus forte d'une SG à partir de l'analyse IHC indique généralement le véritable défaut génétique, mais aucun modèle d'immunocoloration n'est considéré comme spécifique pour une mutation d'un seul gène des SG. Une fois que les résultats de la biopsie musculaire (IHC et *Western Blot*) avec absence ou réduction sévère de l'expression de la γ-SG ont conduit au diagnostic différentiel de la LGMD R5, cela doit être confirmé par l'analyse génétique (Kirschner and Lochmüller, 2011 ; Suriyonplengsaeng et al., 2017).

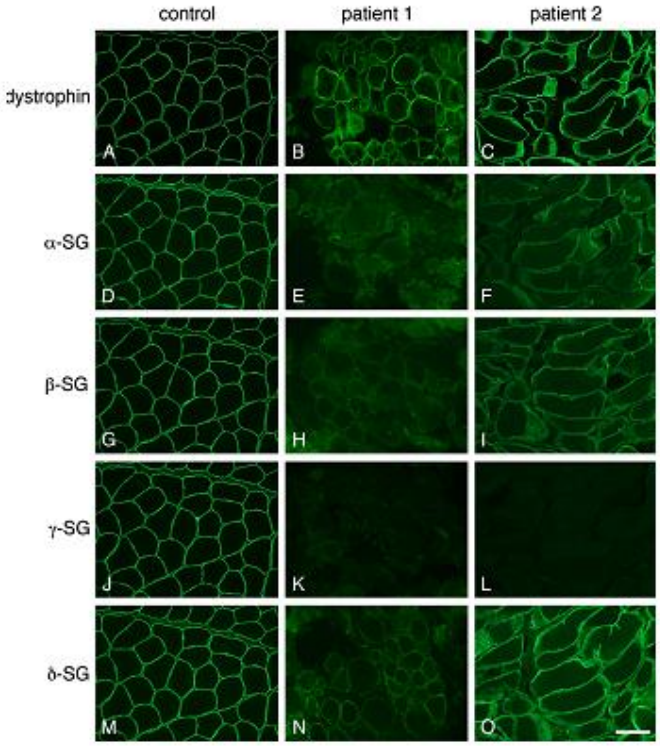


Figure 13 : Immunocoloration des biopsies musculaires de 2 patients LGMD R5.
L'absence complète de coloration (K et L) pour l'anticorps de la γ-SG est démontrée chez les deux patients. Le tissu musculaire du quadriceps du patient 1 (E, H et N) montre une réduction partielle de la coloration de l'α-SG, β-SG et δ-SG tandis que celui du patient 2 (F, I et O) montre une perte d'expression de l'α-SG et β-SG et une réduction de la δ-SG. Les anticorps dirigés contre le domaine C-terminal de la dystrophine ont montré une coloration normale (B et C) de la membrane pour les deux patients (Al-Zaidy et al., 2015).

V.4 Analyse génétique

L'ordre dans lequel les quatre gènes des SG sont analysés pourrait être tiré des niveaux d'expression dans la biopsie. Cependant, les quatre protéines des SG peuvent être plus ou moins absentes ou gravement réduites, et il est plus judicieux d'analyser d'abord le gène de la sarcoglycanopathie la plus fréquente selon l'origine ethnique et/ou géographique du patient (Kirschner and Lochmüller, 2011).

Selon les résultats des examens cliniques et complémentaires obtenus, le médecin prescrit le panel de gènes à analyser afin d'identifier les mutations génétiques. La technique utilisée dans le diagnostic des LGMDs est le séquençage de nouvelle génération (NGS), connu aussi sous le nom de séquençage à haut débit (Figure 14).

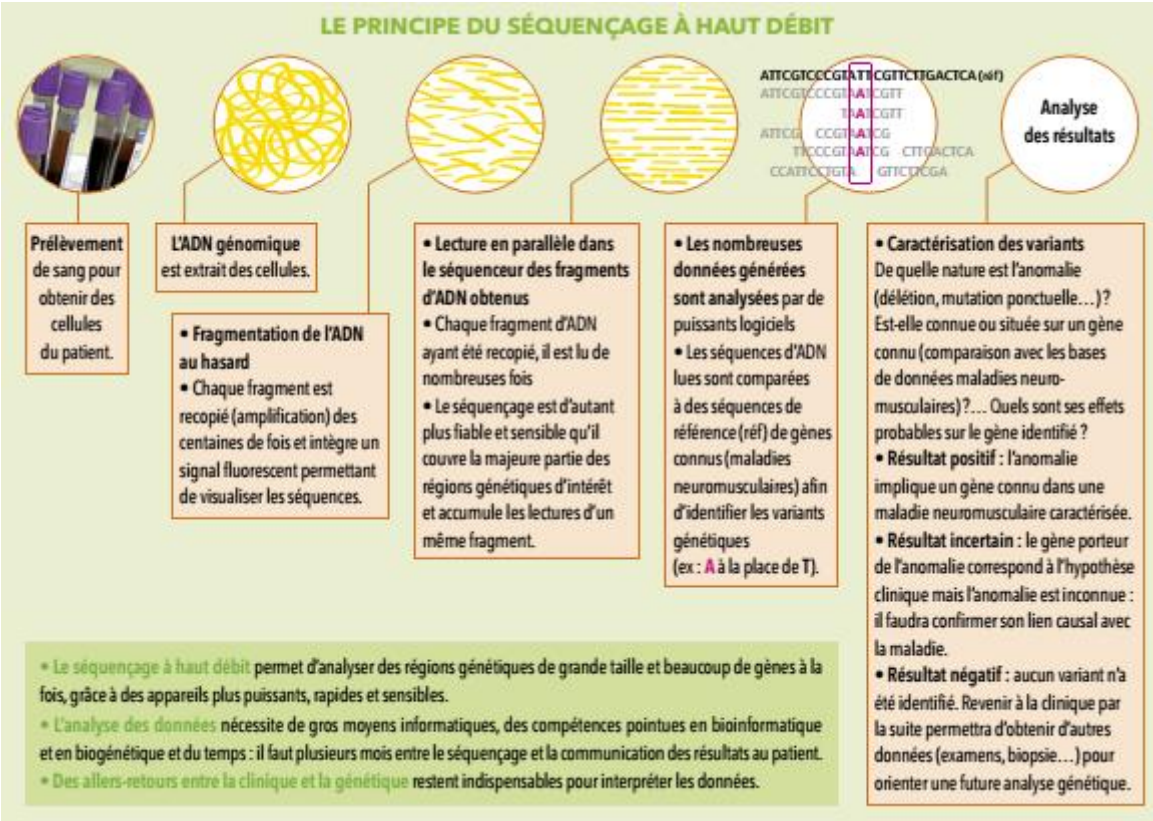


Figure 14 : Le principe du séquençage de nouvelle génération (NGS).
[5]

Après identification d'un variant pathogène dans les deux exemplaires du gène *SGCG*, le diagnostic définitif de la LGMD R5 est établi.

V.5 Le conseil génétique

Le conseil génétique est mené en concertation par un médecin généticien, un conseiller en génétique et un psychologue. Ces consultations se déroulent dans tous les centres hospitalo-universitaires (CHU) et certains grands centres hospitaliers. Pour un patient atteint de la LGMD R5 et sa famille (parents, frères et sœurs), le conseil génétique a plusieurs objectifs :

- informer sur la maladie et répondre aux interrogations ;
- évaluer le risque de transmission de la maladie (Figure 15) ;
- envisager les conséquences de ce risque.

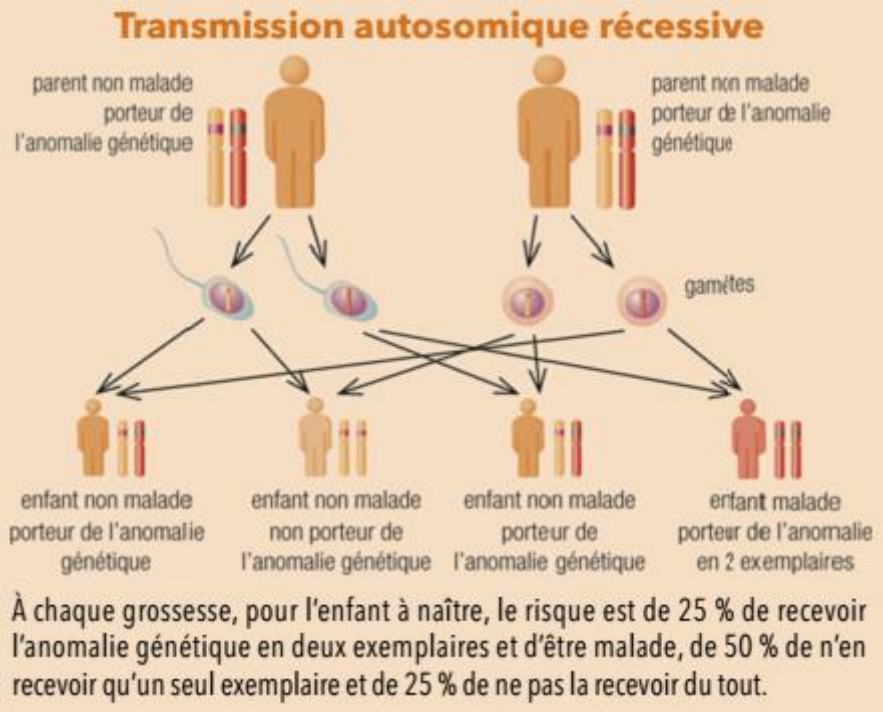


Figure 15 : Mode de transmission autosomique récessive.
[7]

La γ-sarcoglycanopathie étant une maladie autosomique récessive, les conséquences pour l'enfant à naître dépendront du statut génétique du conjoint. Le diagnostic présymptomatique (DPS) permet aux apparentés sains de connaître leur statut génétique. Le diagnostic prénatal (DPN) consiste à rechercher *in utero* chez le fœtus l'anomalie génétique dès la 11ème semaine d'aménorrhée. Les résultats du premier DPN dans l'histoire de la LGMDR 5 ont été publiés en 1998 (Dinçer et al., 1998).

Dans une démarche de procréation médicalement assistée (PMA) par fécondation *in vitro* (FIV), le diagnostic préimplantatoire (DPI) permet de vérifier que l'embryon n'est pas porteur de l'anomalie génétique avant de le réimplanter dans l'utérus. Cependant, la longue attente et la difficulté technique de la FIV limitent le recours au DPI [7].

VI. Bilans, évaluations et suivi

Quelque soit l'âge du diagnostic, le suivi de la maladie est essentiel et nécessite la réalisation de bilans et évaluations pour une prise en charge globale optimale du patient afin de prévenir au mieux les complications et d'améliorer sa qualité de vie. La fréquence de ces bilans et évaluations varie en fonction de l'évolution de la LGMD R5 mais est généralement annuelle voire semestrielle dans les cas les plus sévères. Le suivi régulier de ces patients implique une consultation pluridisciplinaire personnalisée (cardiologue, pneumologue, médecin de médecine physique et de réadaptation, ergothérapeute, orthophoniste, kinésithérapeute, psychologue, etc…) sous la direction d'un médecin coordonnateur spécialisé (neurologue chez l'adulte ou neuropédiatre chez l'enfant) sur la pathologie [8].

En France, dans le cadre du second plan national des maladies rares, la Filière de santé maladies rares neuromusculaires (FILNEMUS) a été créée en 2014 pour améliorer la lisibilité des maladies rares neuromusculaires et la visibilité des structures de prise en charge et de soins à travers des centres de référence et des centres de compétence labellisés et répertoriés sur son site internet (*http://www.filnemus.fr/*). Elle compte plusieurs objectifs et missions dont l'amélioration de l'accès au diagnostic, l'harmonisation des pratiques de prise en charge et de soins, la coordination et les échanges entre les différents acteurs impliqués, l'impulsion d'une dynamique de recherche sur les maladies rares neuromusculaires pour permettre la découverte de nouveaux traitements. Elle dispose d'un maillage territorial satisfaisant y compris dans les départements et régions d'outre-mer afin que chaque patient atteint d'une maladie rare neuromusculaire soit pris en charge dans son secteur géographique [9]. De plus, le 3ème plan national maladies rares (PNMR3) 2018-2022 vient appuyer et compléter ce dispositif en portant 5 ambitions [10] :

- « permettre un diagnostic rapide pour chacun, afin de réduire l'errance et l'impasse diagnostiques ;

- innover pour traiter, pour que la recherche permette l'accroissement des moyens thérapeutiques ;

- améliorer la qualité de vie et l'autonomie des personnes malades ;

- communiquer et former, en favorisant le partage de la connaissance et des savoir-faire sur les maladies rares ;

- moderniser les organisations et optimiser les financements nationaux. »

VI.1 Bilan musculaire

Le bilan musculaire permet de localiser les muscles atteints, d'évaluer la force musculaire et les capacités fonctionnelles [11].

VI.1-1 Évaluation de la force musculaire

Validé par le *Medical Research Council*, le testing musculaire manuel évalue la force du muscle et sa capacité à effectuer un mouvement. La mesure est exprimée sur une échelle graduée de 0 à 5 (Tableau 4) [11].

Tableau 4 : Cotation de la force musculaire selon le *Medical Research Council*.
(Vuadens et al., 2014)

0 = Aucune contraction
1 = Contraction visible n'entraînant aucun mouvement
2 = Contraction permettant le mouvement en l'absence de pesanteur
3 = Contraction permettant le mouvement contre la pesanteur
4 = Contraction permettant le mouvement contre la résistance
5 = Force musculaire normale

Cependant, il existe des limites à ce test incluant la variabilité inter-examinateurs et une faible sensibilité (Moraux et al., 2013).

Les méthodes de mesure doivent être simples, rapides à exécuter, fiables (répétables et reproductibles), sensibles, facilement standardisables, cliniquement significatives, adaptables aux patients enfants et adultes très faibles ou plus forts, avoir un effet d'apprentissage faible ou nul, être non invasives, non douloureuses et avec des risques minimaux. C'est ainsi que de nouveaux outils d'évaluation ont été développés à l'Institut de Myologie à Paris : les *Myotools* comprenant notamment le *MyoGrip*, le *MyoPinch*, le *MyoWrist* et le *MyoAnkle* (Marsolier et al., 2017).

VI.1-1-1 Le *MyoGrip*

Le dynamomètre *MyoGrip* (Figure 16) est un appareil électronique spécialement développé pour mesurer la force de préhension isométrique même chez les patients faibles. La taille de la poignée est réglable de manière continue. Le *MyoGrip* mesure des forces de 0 à environ 90 kg avec une résolution de 0,01 kg (Servais et al., 2013).

Figure 16 : *MyoGrip* - Dynamomètre de haute précision pour l'évaluation de la force de préhension.
[12]

VI.1-1-2 Le *MyoPinch*

Le dynamomètre *MyoPinch* (Figure 17) mesure la force de la pince pouce-index à l'aide d'un capteur de force de haute précision (échelle nominale : 10 kg ; résolution : 0,001 kg), équipé de deux lames en acier de 2 mm de distance et présentant une épaisseur globale de 7 mm. Le sujet doit effectuer un pincement maximal avec le pouce et l'index sur les deux lames (Servais et al., 2013).

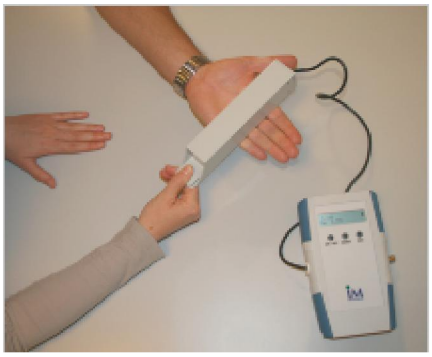


Figure 17 : *MyoPinch* - Dynamomètre de haute précision pour l'évaluation de la force de la pince pouce-index.
[12]

VI.1-1-3 Le *MyoWrist*

Le dynamomètre *MyoWrist* (Figure 18) a été conçu pour mesurer le couple isométrique généré autour de l'axe de rotation du poignet dans les directions de flexion/extension, avec la possibilité d'ajustement de l'angle du poignet pour les sujets atteints de contractures (Decostre et al., 2015; Servais et al., 2013).

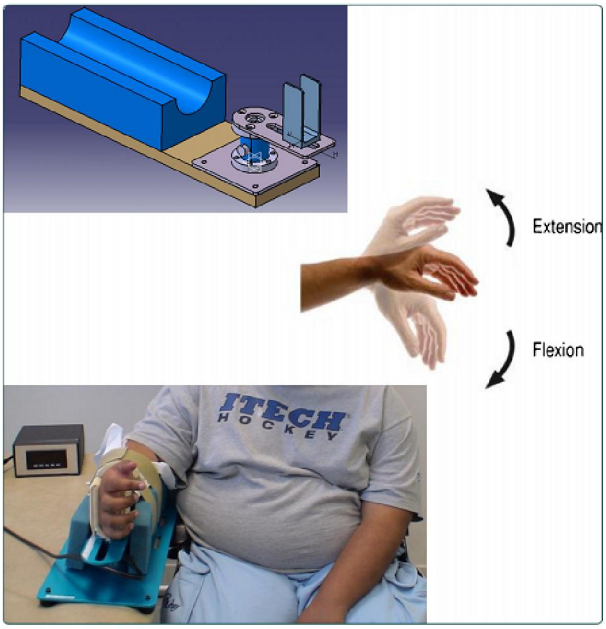


Figure 18 : *MyoWrist* - Dynamomètre de haute précision pour l'évaluation de la force de flexion et d'extension du poignet.
(Decostre et al., 2015)

L'utilisation du dynamomètre *MyoWrist* dans un essai de thérapie génique pour la LGMD R5 a été présentée comme un exemple intéressant (Marsolier et al., 2017). Dans l'étude publiée en 2015 par Decostre *et al*, le dispositif a été facilement utilisé chez les patients LGMD R5 non ambulants qui sont restés dans leur fauteuil roulant pour l'évaluation des forces de flexion et d'extension du poignet (Decostre et al., 2015).

VI.1-1-4 Le *MyoAnkle*

Le dynamomère *MyoAnkle* (Figure 19) a été développé pour mesurer le couple isométrique généré autour de l'articulation de la cheville dans les directions d'extension et de flexion, en maintenant une bonne stabilisation de la position articulaire et applicable à des sujets de différentes statures (Moraux et al., 2013).

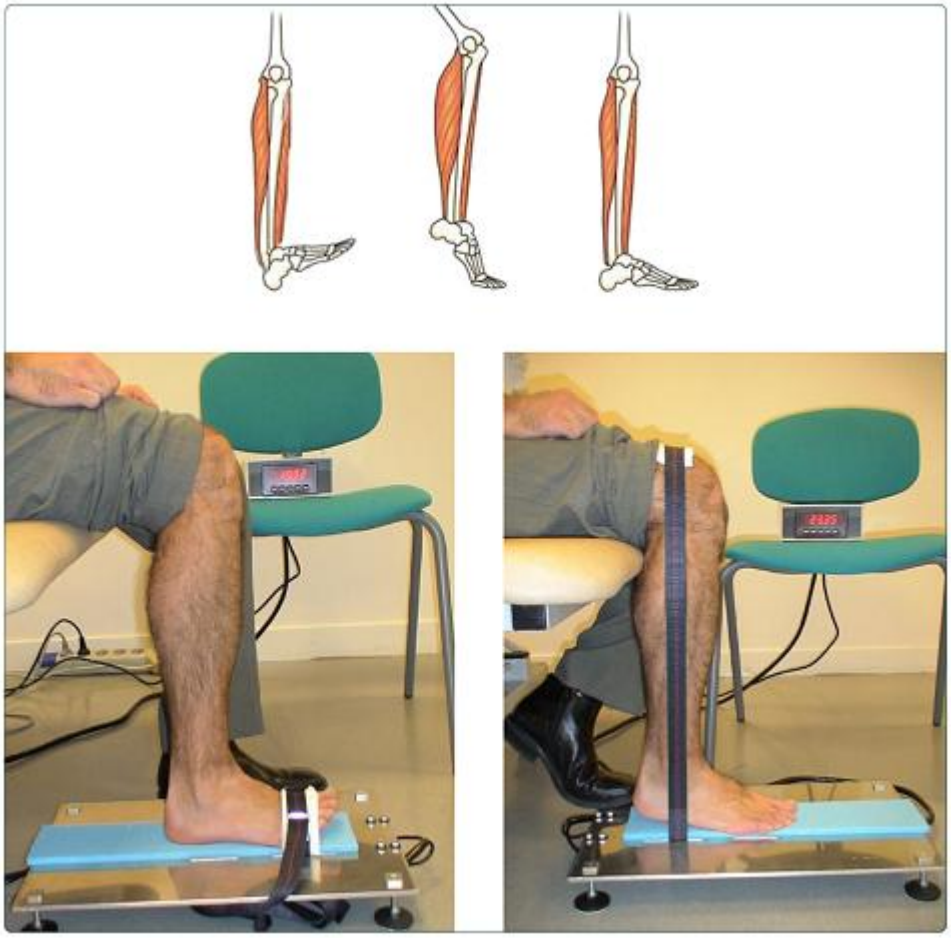


Figure 19 : *MyoAnkle* – Dynamomètre de haute précision pour l'évaluation de la force de flexion et d'extension de la cheville.
(Moraux et al., 2013)

VI.1-2 Bilan fonctionnel global

Le bilan fonctionnel évalue les capacités motrices et leur impact sur les gestes du quotidien. Le médecin de médecine physique et de réadaptation, le kinésithérapeute et l'ergothérapeute questionnent le patient sur ses activités quotidiennes (s'habiller, se coiffer, monter les escaliers, etc…) et disposent de plusieurs outils d'évaluation des capacités motrices.

La mesure de la fonction motrice (MFM) est une échelle de mesure internationale validée scientifiquement, très complète et spécifique des maladies neuromusculaires dont les dystrophies musculaires des ceintures. Elle donne une mesure chiffrée des capacités motrices (Vuadens et al., 2014) et est adaptée aussi bien aux enfants qu'aux adultes. Les items sont regroupés en 3 domaines : station debout et transferts, motricité axiale et proximale, motricité distale. Ils sont testés en position couchée, assise ou debout. Parmi les items, certains sont statiques et d'autres dynamiques. La MFM permet d'analyser les gestes à réaliser dans une position donnée, comme par exemple : relever la tête en étant couché sur le dos, déchirer une feuille de papier en étant assis, se mettre debout en étant assis sur une chaise, etc… [11].

Deux autres échelles validées et plus simples permettent également l'évaluation des fonctions motrices : *Hammersmith Motor Ability Score* (fonctions des membres inférieurs et transferts) et *Brooke Upper Extremity Scale* (fonctions des membres supérieurs) (Vuadens et al., 2014).

Il existe également des tests fonctionnels objectifs, adaptés aux capacités musculaires des patients, comme le test de 6 minutes de marche qui permet de mesurer la distance parcourue en marchant durant 6 minutes [11].

La mesure de l'indépendance fonctionnelle (MIF) est un outil d'évaluation de l'autonomie, non spécifique des maladies neuromusculaires, mais qui offre une image de la capacité du patient dans les activités quotidiennes (Vuadens et al., 2014).

Enfin, la surveillance de la santé à domicile (à l'aide d'actimètres comme Acti-Myo®) est un domaine prometteur pour surveiller et suivre les patients dans leur propre environnement quotidien, car la mesure de l'activité quotidienne est plus objective et fiable qu'une valeur mesurée périodiquement à l'hôpital (Marsolier et al., 2017). Actuellement utilisé dans différents essais cliniques, Acti-Myo® est un nouvel outil permettant l'enregistrement en continu des mouvements de l'activité quotidienne de patients atteints de pathologies neuromusculaires ou

neurologiques, à partir de 6 ans, ambulants ou non, et dont l'application dans l'évaluation et le suivi de la LGMD R5 serait bénéfique (Le Moing et al., 2016).

VI.1-3 L'imagerie par résonnance magnétique (IRM)

En apportant des informations quantitatives et qualitatives sur la masse musculaire, l'IRM permet de suivre la progression de la maladie (Figure 20) (Tasca et al., 2018).

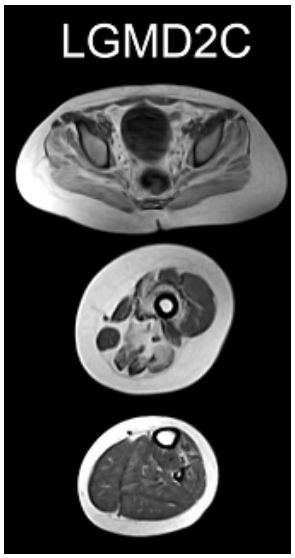


Figure 20 : Exemple d'IRM d'une personne LGMD R5 montrant une atteinte du pelvis, de la cuisse et de la partie inférieure de la jambe.
Figure modifiée (Tasca et al., 2018).

VI.2 Bilans ostéo-articulaire et radiologique

VI.2-1 Bilan ostéo-articulaire

Le bilan ostéo-articulaire évalue l'amplitude des mouvements articulaires (flexion, extension, pronation, rotation, etc..) des épaules, des coudes, des poignets, des hanches, des genoux et des pieds, identifiant ainsi les articulations plus ou moins raides, rétractées ou déformées. L'examen du rachis en statique et dynamique avec mesure des différents angles de courbure permet de dépister et de suivre des déformations tridimensionnelles comme une scoliose. La cage thoracique est également examinée pour vérifier sa souplesse [11].

VI.2-2 Bilan radiologique

Il s'agit essentiellement des radiographies du bassin et du rachis pour compléter le bilan ostéo-articulaire et évaluer et suivre l'évolution d'éventuelles déformations.

Selon la sévérité et la localisation des articulations touchées, d'autres radiographies sont réalisées.

VI.3 Bilan cardiologique

Même en l'absence de symptômes, le bilan cardiologique est indispensable dans la LGMD R5 afin de dépister le plus tôt possible les troubles cardiaques et d'en connaître l'origine pour adapter au mieux la prise en charge.

Les examens cardiologiques recommandés sont l'ECG (électrocardiogramme), holter ECG et l'échocardiographie (Fayssoil et al., 2012). L'imagerie par résonance magnétique cardiaque est aussi un outil intéressant car il permet d'obtenir des images anatomiques du cœur plus précises pour évaluer les cardiomyopathies par l'analyse de la fibrose myocardique, le mouvement de la paroi des ventricules et la fonction myocardique systolique (Marsolier et al., 2017).

VI.3-1 L'électrocardiogramme (ECG) et Holter ECG

L'ECG enregistre l'activité électrique du cœur au repos pendant quelques minutes grâce à des électrodes appliquées sur la peau et permet de détecter des anomalies du rythme et des troubles de la conduction.

Le Holter est un dispositif portable permettant l'enregistrement en continu de l'ECG, en général sur 24h afin d'identifier les anomalies invisibles à l'ECG court [13].

VI.3-2 L'échocardiographie

L'échocardiographie ou échographie cardiaque est un examen indolore qui permet l'analyse des structures du cœur et plus précisément dans le cas de la LGMD R5, d'apprécier la capacité des ventricules à se contracter, en particulier le ventricule gauche et de calculer la fraction d'éjection systolique ventriculaire (FEV), un indicateur de la progression de l'atteinte cardiaque [13].

VI.4 Bilan respiratoire

L'insuffisance respiratoire étant une complication fréquente dans la LGMD R5, l'évaluation de la fonction respiratoire (Figure 21) doit être systématique et régulière pour mettre en route rapidement une prise en charge adaptée si nécessaire.

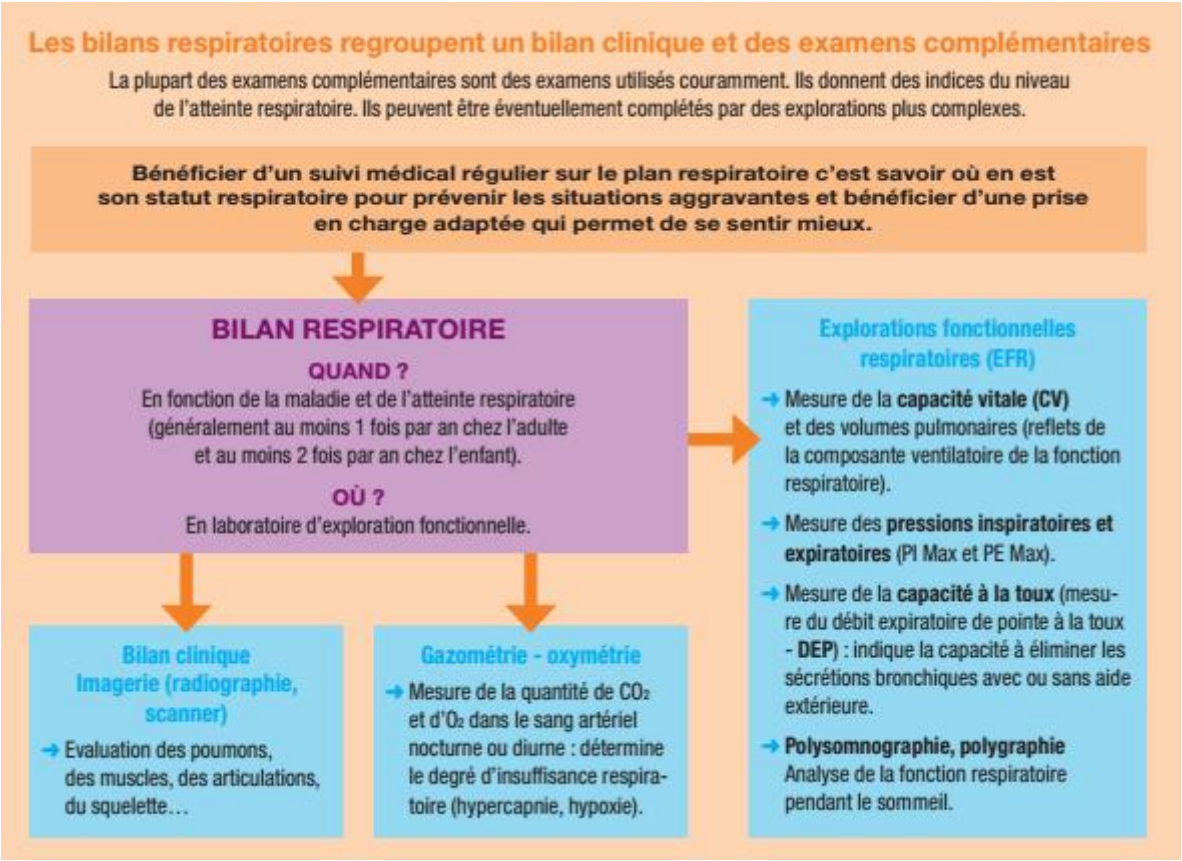


Figure 21 : Bilan respiratoire.
[14]

VI.5 Bilan psychologique

Dès l'annonce du diagnostic, la rencontre avec le psychologue n'est pas obligatoire mais fortement recommandée. Elle permet d'alléger la souffrance psychique, de mettre des mots sur ce que l'on ressent, d'exprimer ses difficultés émotionnelles, relationnelles, organisationnelles, etc…

Le suivi psychologique, proposé en consultation pluridisciplinaire, peut aider à mieux faire face, à trouver les ressources pour rebondir, en particulier dans les moments sensibles de la maladie (nouvelles difficultés motrices, perte de la marche, etc..) et dans certains moments de la vie (passage au collège, adolescence, former un couple, etc…).

Le soutien psychologique s'adresse non seulement au malade mais également à son entourage familial (parents, frères et sœurs) car toute la famille est impactée à des degrés divers par la maladie [15].

VI.6 Bilan des douleurs et des troubles trophiques

Prendre en compte la douleur, évaluer son intensité, sa fréquence et ses caractéristiques (type de douleur, localisation, durée, facteurs déclenchants, etc..) sont importants dans la prise en charge du patient. À la fois objective et subjective, la douleur est le résultat du traitement d'une information douloureuse par le système nerveux, qui intègre des composantes sensorielles, affectives, émotionnelles et comportementales, propres à chaque individu [16].

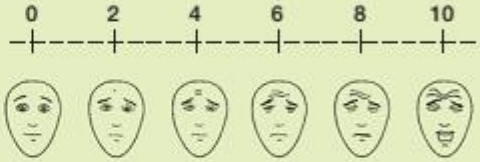
Dans la LGMD R5, les douleurs peuvent avoir plusieurs causes. En effet, l'immobilité et le déficit musculaire participent à la déminéralisation osseuse (ostéoporose) et peuvent entraîner des douleurs osseuses, articulaires et musculaires. De plus, les troubles trophiques, liés notamment à une mauvaise circulation sanguine des organes et des tissus, et causés par la diminution de l'activité musculaire, les frottements ou la pression continue (appareillage, points d'appui, etc..) peuvent se manifester par des lésions de la peau (ulcères, escarres, etc..) plus ou moins douloureuses. Réévaluer régulièrement et mieux adapter l'appareillage sont essentiels pour que la peau ne souffre pas aux points d'appui [11].

Il existe différentes échelles de mesure pour évaluer l'intensité de la douleur en fonction de l'âge du patient (Figure 22).

Des échelles d'évaluation de la douleur utilisables pour l'enfant

Plusieurs échelles sont utilisées chez l'enfant en fonction de l'âge.
Chez l'enfant de moins de 4/5 ans et chez les enfants plus jeunes, la douleur est évaluée par les soignants (hétéroévaluation). Différentes échelles sont basées sur l'observation : visage, corps, relation avec le soignant, la possibilité de réconforter l'enfant, les plaintes verbales, les mouvements du corps, des mains, des jambes…

Échelle des visages douloureux.
À partir de 3-4 ans, l'enfant peut dire lui-même s'il a mal en choisissant entre 3 propositions (un peu/beaucoup/très mal). On peut utiliser aussi l'échelle des visages douloureux. Cette échelle nécessite que le médecin utilise une consigne très précise : "Ces visages montrent combien on peut avoir mal. Ce visage (à gauche) montre quelqu'un qui n'a pas mal du tout. Ces visages (on les montre de gauche à droite, un à un) montrent quelqu'un qui a de plus en plus mal, jusqu'à celui-ci (on montre celui de droite) qui montre quelqu'un qui a très très mal. Montre-moi le visage qui montre combien tu as mal en ce moment".



Échelle visuelle analogique (EVA).
Cette échelle d'autoévaluation de la douleur peut être utilisée dès 5 ans, à condition que les instructions fournies par le soignant soient adaptées à l'âge de l'enfant. L'enfant traduit l'intensité de la douleur en déplaçant le curseur le long du triangle rouge : "Place le repère (ou le doigt) aussi haut que ta douleur est grande." La position du repère correspond à une cotation chiffrée de 0 (pas de douleur du tout) à 100 (douleur maximale) visualisée par le soignant sur l'autre face de la réglette.

À partir de 7 ans, on peut utiliser l'échelle numérique, associant un nombre de 0 à 10 à l'intensité de la douleur : 0 correspond à "pas de douleur du tout" et 10, à "une douleur très forte", ou "une douleur maximale imaginable".

© APM

Figure 22 : Exemples d'échelles d'évaluation de la douleur utilisables chez l'enfant. [16]

VI.7 Évaluation de la fonction digestive

Dans la LGMD R5, la fonction digestive peut être affectée par l'atteinte des muscles striés du tube digestif qui interviennent dans toutes les phases de la digestion que l'on contrôle soi-même (contraction volontaire) : mastication, déglutition et défécation.

Identifier les troubles du système digestif comporte différents bilans :

- l'examen bucco-dentaire chez le dentiste permet de vérifier l'état dentaire (augmentation du risque carieux en fonction des difficultés du brossage dentaire), articulaire et musculaire, et de sensibiliser à la prévention ;

- le bilan de la phonation et l'évaluation des troubles de la déglutition (Tableau 5) et leurs conséquences (les aliments restent bloqués (dysphagie) et/ou le mécanisme de la déglutition est incomplet (risque de fausse route)) réalisés par l'orthophoniste ;

- le suivi nutritionnel par un(e) diététicien(ne) (enquête alimentaire, mesure du poids et de la taille, etc…) afin de prévenir une dénutrition ou un surpoids/obésité ;

- les examens clinique et symptomatique par le médecin : perturbation du transit intestinal (constipation), incontinence anale, etc…

Tableau 5 : Principales manifestations révélatrices des troubles de la déglutition. (Vuadens et al., 2014)

Directes	**Indirectes**
Mouvements de déglutition répétés	Modification de l'alimentation
Toux après la déglutition	Perte de poids
Régurgitations nasales	Augmentation de la durée des repas
Difficultés à la mastication	Perte d'appétit
Sensation de corps étranger	

Repérer les dysfonctionnements du système digestif à partir d'un suivi régulier permet une prise en charge ciblée afin de réduire les conséquences de l'atteinte digestive et d'améliorer la qualité de vie du malade [17].

VI.8 Évaluation de la qualité de vie

Définie par l'OMS (Organisation mondiale de la santé) en 1993, « la qualité de vie est définie comme la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est donc un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement » [18].

Dans le cas de la LGMD R5, la notion de la qualité de vie doit prendre en compte le caractère chronique de la pathologie et son évolution. Le but d'amélioration de la qualité de vie revêt une importance particulière tout au long de la maladie.

On mesure la qualité de vie grâce à des questionnaires standardisés, dont :

- *Life Satisfaction Index for Adolescents (LSI-A)* : questionnaire de 45 items, spécifique des maladies neuromusculaires, évaluant cinq domaines liés à la satisfaction à l'égard de la vie : le bien-être général, les relations interpersonnelles, le développement personnel, la satisfaction personnelle, les loisirs et la détente (Simon et al., 2011) ;

- Auto-questionnaire qualité de vie enfant imagé (AUQUEI) : questionnaire générique destiné aux enfants de 4 à 12 ans, composé d'une échelle fermée de 26 items et d'une échelle ouverte avec 4 paliers de réponses représentés par quatre images de visages qui expriment différents états émotionnels (Figure 23), explorant 4 domaines : autonomie, loisirs, fonctions et famille (Manificat et al., 1997) ;

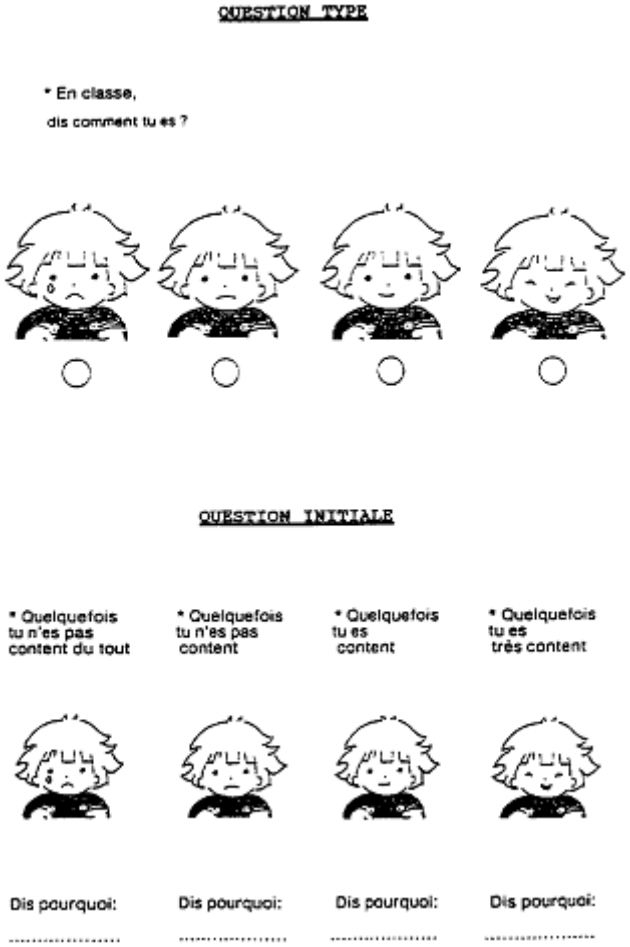


Figure 23 : Support d'images de l'AUQUEI.
Question type pour chacun des items de l'échelle fermée, question initiale pour l'échelle ouverte (Manificat et al., 1997).

- *Psychological General Well-Being Index (PGWB-I)* : échelle de mesure générique validée de la qualité de vie liée à la santé, composée de 22 items, évaluant le bien-être général et psychologique des répondants dans six domaines : anxiété, humeur dépressive, bien-être positif, maîtrise de soi, santé générale et vitalité (Grossi et al., 2006) ;

- *WHOQOL-BREF (World Health Organization Quality Of Life)* : échelle de mesure générique validée, développée par l'OMS, complète, basée sur un concept transculturel, disponible dans la plupart des grandes langues du monde, largement utilisée, composée de 26 items et évaluant 4 domaines : physique, psychologique, social et environnemental (Skevington et al., 2004).

VII. Traitements

Actuellement, le traitement de la LGMD R5 est symptomatique. Les modalités et le contenu de la prise en charge reposent sur les prescriptions des professionnels de santé lors de la consultation pluridisciplinaire et dépendent des résultats des bilans et examens pratiqués. La prise en charge multidisciplinaire, précoce et régulière vise à limiter les effets de la maladie et à en prévenir les complications [9].

VII.1 La prise en charge orthopédique

VII.1-1 Principes

La prise en charge orthopédique est indispensable dans le traitement de la LGMD R5. Elle doit commencer le plus tôt possible, être personnalisée et régulière. Par différentes méthodes, elle a pour buts de prévenir l'apparition et de ralentir l'évolution des rétractations musculo-tendineuses, et de préserver les capacités motrices. La base de la prise en charge orthopédique repose sur la kinésithérapie.

Pour le patient, il s'agit d'une prise en charge tout au long de sa vie qui requiert assiduité et disponibilité. Pendant l'enfance et l'adolescence, elle a pour objectifs de favoriser une croissance orthopédique et thoraco-pulmonaire harmonieuse en luttant contre les déformations, en particulier celle du rachis, et de prévenir les chutes. Chez l'adulte, elle participe à l'entretien articulaire, musculaire et fonctionnel, et au maintien de l'autonomie.

Les principes de la prise en charge orthopédique sont la prévention et la correction des déformations orthopédiques ainsi que l'entretien de la souplesse et de l'équilibre articulaires afin de préserver les mouvements autant que possible [11].

VII.1-2 Kinésithérapie

Grâce à différentes techniques de rééducation, la kinésithérapie prévient les rétractations musculo-tendineuses, combat la perte de force musculaire et entretient la souplesse des muscles et articulations.

La fréquence et le contenu des séances varient en fonction de l'évolution de la maladie et du mode de vie du patient. Pour la prise en charge orthopédique, elle est au minimum de 2 à 3 séances par semaine, avec une durée moyenne de 45 minutes par séance (30 minutes de travail effectif auquel s'ajoute le temps de préparation et d'installation) [11].

VII.1-2-1 Massages

Dans la LGMD R5, les massages sont utilisés pour soulager les douleurs, lutter contre les mobilisations passives, décontracter les muscles et améliorer la circulation sanguine du muscle. Ils sont une source de bien-être pour le patient.

Pratiqués durant le temps préparatoire avant la séance de travail effectif, les massages s'appliquent à tous les muscles, y compris ceux du visage [11].

VII.1-2-2 Balnéothérapie chaude

La balnéothérapie chaude a une place de choix dans la prise en charge orthopédique à condition de ne présenter aucune contre-indications : plaie ouverte, insuffisance respiratoire sévère, insuffisance cardiaque majeure non maîtrisée médicalement, etc… et nécessite notamment au préalable un bilan cardiaque chez les patients à risque (Collot and Griveaux, 2007). En effet, l'immersion dans l'eau chaude (30 à 35°C) est myorelaxante et antalgique. Elle permet de se mouvoir sans action de la pesanteur (replacer par exemple les malades non ambulants en situation de verticalité), facilite les mouvements articulaires de grandes amplitudes, améliorant ainsi l'élasticité musculaire puis les mobilisations, étirements et postures, favorise la circulation sanguine (vasodilatation) et entretient le schéma corporel [11]. La tolérance générale est bonne mais les capacités d'adaptation de chaque patient doivent être prises en compte (fatigabilité, tolérance à la chaleur, etc…) (Vuadens et al., 2014).

VII.1-2-3 Physiothérapie

L'effet antalgique et la stimulation musculaire sont les deux buts recherchés dans la physiothérapie. Deux techniques sont ainsi le plus souvent proposées :

- les infrarouges : actions antalgique et vasodilatatrice, peuvent compléter les massages ou être utilisés en cas de contre-indication à la balnéothérapie chaude [11] ;

- l'électrostimulation : favorise la contraction musculaire par des impulsions électriques de faibles intensités et indolores, peut être un complément et produire un gain de force à condition d'être pratiquée plusieurs mois sur des muscles ayant conservé une force d'au moins 15% de leur valeur normale (Vuadens et al., 2014).

VII.1-2-4 Mobilisations passives, étirements et postures

Appliqués sur des segments du corps du patient, ces mouvements permettent la mobilisation des muscles, des os et des articulations. Le kinésithérapeute déplace ces segments les uns par rapport aux autres et étire doucement les muscles en prolongeant le mouvement. Les

mobilisations passives servent à entretenir les amplitudes articulaires et la souplesse des muscles et des tendons. Les postures entretiennent la souplesse articulaire en maintenant une articulation dans une position pendant quelques minutes. Les étirements sont essentiels et contribuent avec les postures à préserver l'amplitude des mouvements [11].

VII.1-2-5 Mobilisations actives

Ces mouvements permettent la mobilisation des muscles et des articulations. En prenant en compte le déficit musculaire et la fatigabilité du patient, le kinésithérapeute lui demande d'effectuer lui-même des mouvements, avec ou sans résistance. Les mobilisations actives participent à l'entretien articulaire et au maintien de la force musculaire [11].

VII.2 Prise en charge des complications

VII.2-1 Prise en charge respiratoire

S'appuyant sur le bilan respiratoire, la prise en charge respiratoire (Figure 24) est importante car l'insuffisance respiratoire est une cause majeure de morbidité et de mortalité dans la LGMD R5 (Fayssoil et al., 2016). Elle doit être réajustée régulièrement suivant l'évolution de la pathologie afin de contribuer à l'obtention d'une meilleure qualité de vie.

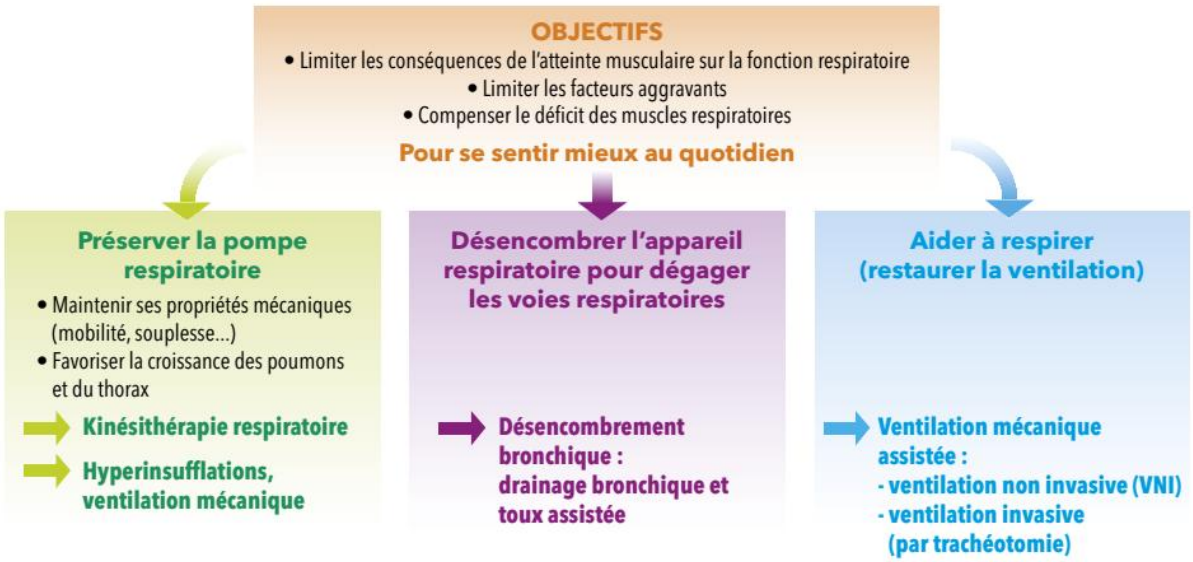


Figure 24 : La prise en charge respiratoire.
[19]

VII.2-2 Cardiomyopathie

En cas de cardiomyopathie dilatée, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont recommandés en 1ère intention chez tout patient LGMD R5 insuffisant cardiaque. En effet, les IEC diminuent la postcharge du ventricule gauche et préviennent le développement de la fibrose myocardique par la diminution des taux sériques d'aldostérone. Les β-bloquants (bisoprolol, carvédilol et métroprolol) sont également indiqués en l'absence de contre-indications chez tout patient LGMD R5 insuffisant cardiaque et stable. L'instauration du traitement se fait à petites doses sous surveillance cardiologique (Fayssoil et al., 2012).

VIII. Perspectives thérapeutiques

Les médicaments de thérapie génique (TG) font partie des médicaments de thérapie innovante (MTI) ou MTI préparés ponctuellement (MTI-PP) s'ils concernent très peu de patients et représentent un espoir de traitement curatif de la LGMD R5. La réglementation des MTI-TG passe par l'*European Medicines Agency (EMA)* pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) alors que les MTI-PP-TG sont réglementés au niveau national par l'Agence

nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Quant à l'autorisation de réaliser un essai clinique avec ces médicaments, c'est l'ANSM qui détient l'autorité.

Au début, la thérapie génique visait uniquement l'apport d'un gène médicament par des vecteurs synthétiques ou viraux en vue de produire chez le patient la protéine déficiente directement *in vivo* ou *via* des cellules *ex-vivo* avant d'être greffées (Figure 25). Aujourd'hui des MTI ont obtenu une AMM et vise à réparer directement *in situ* le gène muté. Ces deux stratégies de thérapie génique ont été envisagées dans la γ-sarcoglycanopathie.

VIII.1 La thérapie génique

VIII.1-1 La thérapie génique *via* un vecteur viral

Dans cette méthode, le traitement de la LGMD R5 par la thérapie génique consiste à insérer, *via* un vecteur viral (ici un adénovirus associé AAV), un gène *SGCG* fonctionnel *in vivo* dans les cellules du malade permettant une expression normale de la protéine γ-sarcoglycane déficiente (Figure 25).

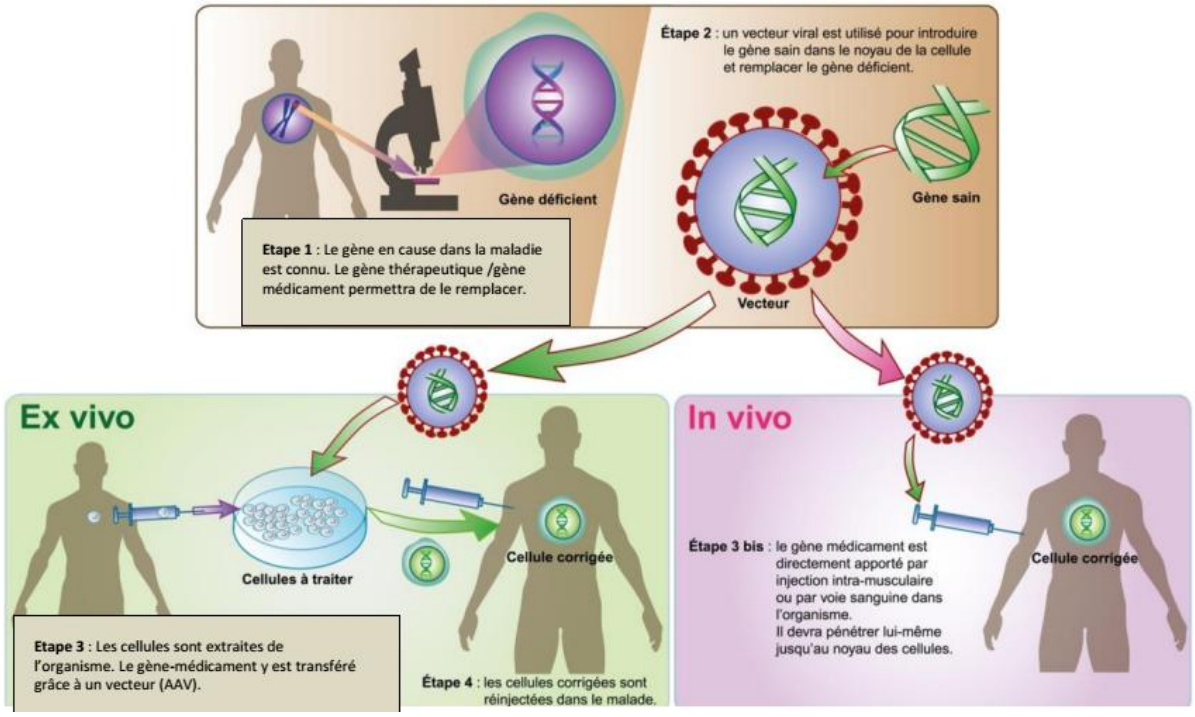


Figure 25 : Principe de la thérapie génique *via* un vecteur viral.
[20]

En 2012, Herson *et al* ont publié les résultats d'un premier essai clinique de thérapie génique de phase I, dans lequel un AAV1 exprimant le gène humain *SGCG* placé sous le contrôle du promoteur de la desmine pour cibler les cellules musculaires avait été injecté en intramusculaire chez 9 malades. Trente jours après l'injection, il avait été observé une bonne tolérance du produit et l'expression du gène thérapeutique mais en quantité limitée chez les malades traités à la plus forte dose (Herson et al., 2012).

Les chercheurs ont poursuivi les recherches et dans une étude préclinique parue en 2019, Israeli *et al* ont démontré l'efficacité d'une thérapie génique et déterminé la dose efficace pour traiter la LGMD R5 chez des modèles murins de la maladie. Ils ont d'abord produit un vecteur recombinant rAAV2/8 portant l'ADNc du gène humain *SGCG* sous le contrôle transcriptionnel du promoteur de la desmine (Figure 26) qu'ils ont injecté en intramusculaire chez des souris *Sgcg*$^{-/-}$. Un mois après, les muscles traités ont montré une expression généralisée mise en évidence par immunohistochimie dans près de 100% des myofibres avec une localisation correcte de la γ-SG sur la membrane, associée à une réduction des caractéristiques dystrophiques dans l'analyse histologique (Figure 27). Ces données ont validé la fonctionnalité du vecteur viral recombinant rAAV8-desm-hSGCG. Ensuite, ils ont réalisé une étude dose-effet mais par administration systémique (injection intraveineuse) de ce vecteur médicament avec 3 doses différentes chez des souris *Sgcg*$^{-/-}$. Plusieurs muscles (deltoïde, psoas, fessier, tibial antérieur, long extenseur des orteils, gastrocnémien, soléaire, quadriceps, triceps crural, cœur et diaphragme) ont été prélevés pour être analysés, et les résultats ont montré que la proportion des myofibres positives à la γ-SG est inférieure à 5% avec la dose la plus faible, entre 25 et 75% avec la dose intermédiaire et entre 75 et 100% avec la dose la plus forte (Figure 28). Un immunomarquage de coupes sériées avec les sarcoglycanes α et β a également été effectué et a montré une parfaite corrélation avec la dose en ce qui concerne la présence des protéines dans les différentes fibres, indiquant la reconstitution du complexe des sarcoglycanes sur le sarcolemme dans les fibres transduites (Figure 28). Une évaluation quantitative par *Western Blot* du niveau d'expression de la protéine dans le muscle psoas a aussi confirmé la réponse à la dose attendue (Figure 29). De plus, dans le cadre d'une première évaluation de l'innocuité, les organes (foie, rate, poumons et reins) des souris qui avaient reçu la dose la plus élevée ont été soumis à une évaluation histologique et aucune toxicité apparente n'a été observée. En outre, les conséquences de l'exercice physique sur les myofibres ont été analysées (Figure 30) et ils ont observé qu'à la dose la plus élevée, le vecteur médicament permet aux myofibres traitées de résister à l'effort. En conclusion, l'administration intraveineuse du vecteur

médicament rAAV8-desm-hSGCG chez la souris *Sgcg*$^{-/-}$ par voie systémique est à la fois sûre et efficace, et pourrait être adapté pour de futurs essais cliniques avec des patients humains. Une attention particulière et une évaluation plus approfondie des doses administrées par rapport au niveau d'expression seuil du transgène requis pour la stabilisation des myofibres dans des conditions d'exercice physique devront être abordées (Israeli et al., 2019). Forts de ces résultats encourageants, les chercheurs travaillent sur la préparation d'un essai clinique.

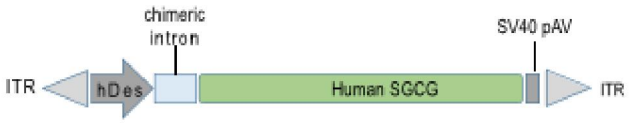


Figure 26 : Diagramme du vecteur rAAV8-desm-hSGCG.
(Israeli et al., 2019)

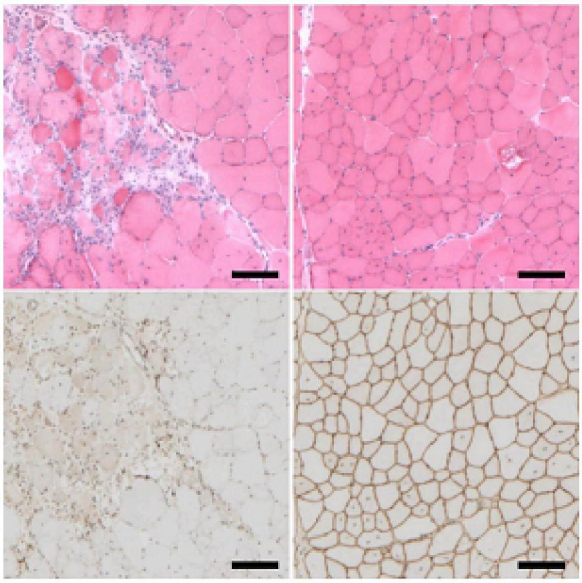


Figure 27 : Images représentatives de la γ-SG chez les souris.
En haut : coloration H&E (hématoxyline et éosine) ; En bas : immunomarquage ; Images de la γ-SG sur les coupes transversales de souris *Sgcg*$^{-/-}$ avant l'injection (à gauche) et 1 mois après l'injection du vecteur rAAV8-desm-hSGCG par administration intramusculaire dans le tibial antérieur (à droite). Échelle : 100 µm (Israeli et al., 2019).

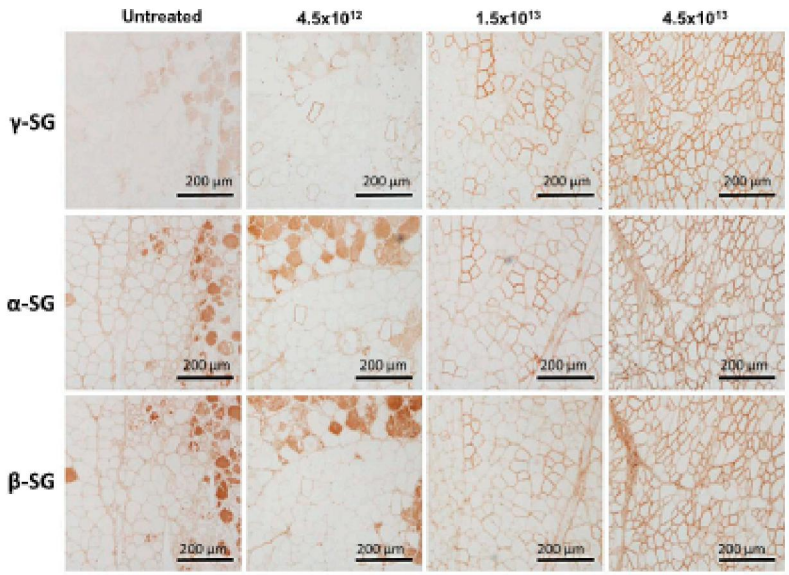


Figure 28 : Administration intraveineuse du vecteur rAAV8-desm-hSGCG.
Immunomarquage de coupes sériées de muscles du compartiment antérieur (tibial antérieur et long extenseur des orteils) du membre postérieur après administration intraveineuse du vecteur médicament avec différentes doses en utilisant des anticorps reconnaissant les sarcoglycanes γ, α ou β. Notez qu'une coloration cytoplasmique de fibres nécrotiques est visible dans le muscle des souris non traitées et traitées à la plus faible dose après immunocoloration pour les sarcoglycanes α et β en raison de la liaison non spécifique de l'anticorps secondaire anti-souris (Israeli et al., 2019).

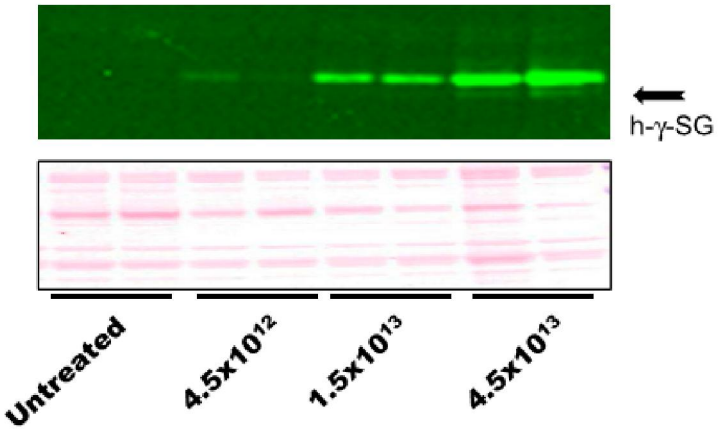


Figure 29 : Evaluation quantitative de l'expression de la protéine après administration intraveineuse du vecteur rAAV8-desm-hSGCG.
Détection par *Western Blot* du niveau d'expression de la γ-SG humaine dans le muscle psoas de deux souris représentatives, à l'aide d'un anticorps spécifique de la γ-SG humaine (Israeli et al., 2019).

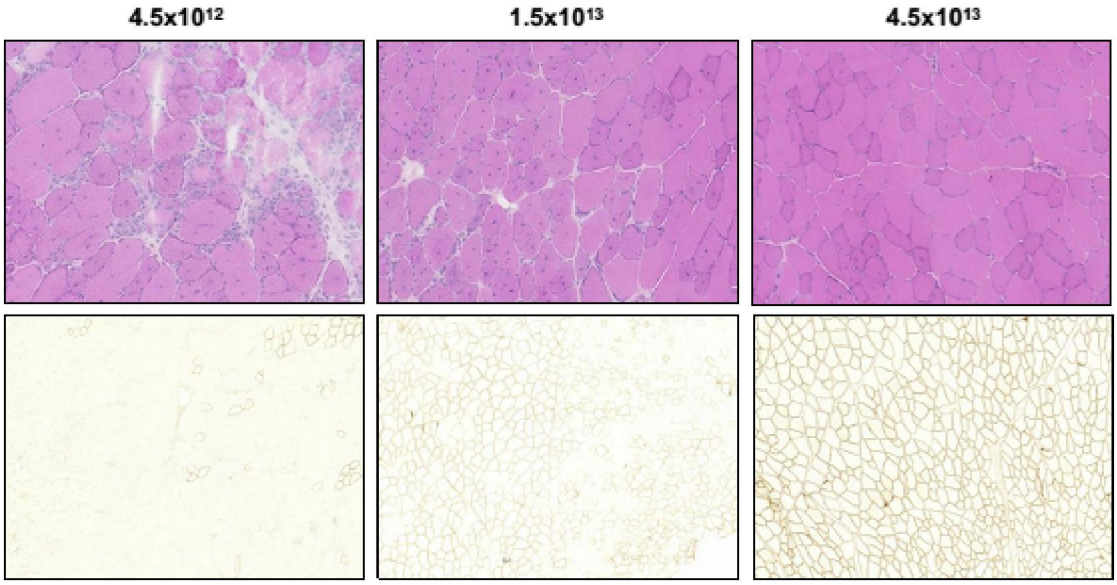


Figure 30 : Analyse des conséquences de l'injection du vecteur rAAV8-desm-hSGCG sous contrainte mécanique.
En haut : coloration H&E (hématoxyline et éosine) ; En bas : immunomarquage ; Images de la γ-SG après injection des 3 doses chez des souris *Sgcg*$^{-/-}$ (Israeli et al., 2019).

VIII.1-2 Le saut d'exon

Le saut d'exon (Figure 31), une autre technique potentielle de thérapie génique pour traiter la LGMD R5 (Figure 32), a été décrite en 2018 par Wyatt *et al*. On peut souligner que cette technique a conduit à la production de deux médicaments dans le cadre de la myopathie de Duchenne : Exondys 51^{TM} (étéplirsen, AMM par la FDA en septembre 2016) et Vyondys 53 (golodirsen, AMM par la FDA en décembre 2019) ciblant des mutations sur les exons 51 et 53, respectivement.

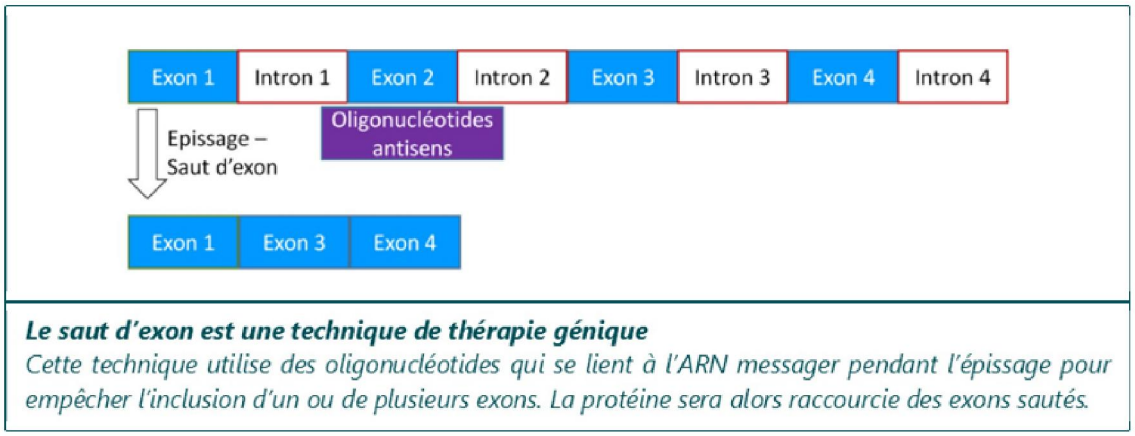


Figure 31 : Principe du saut d'exon.
[1]

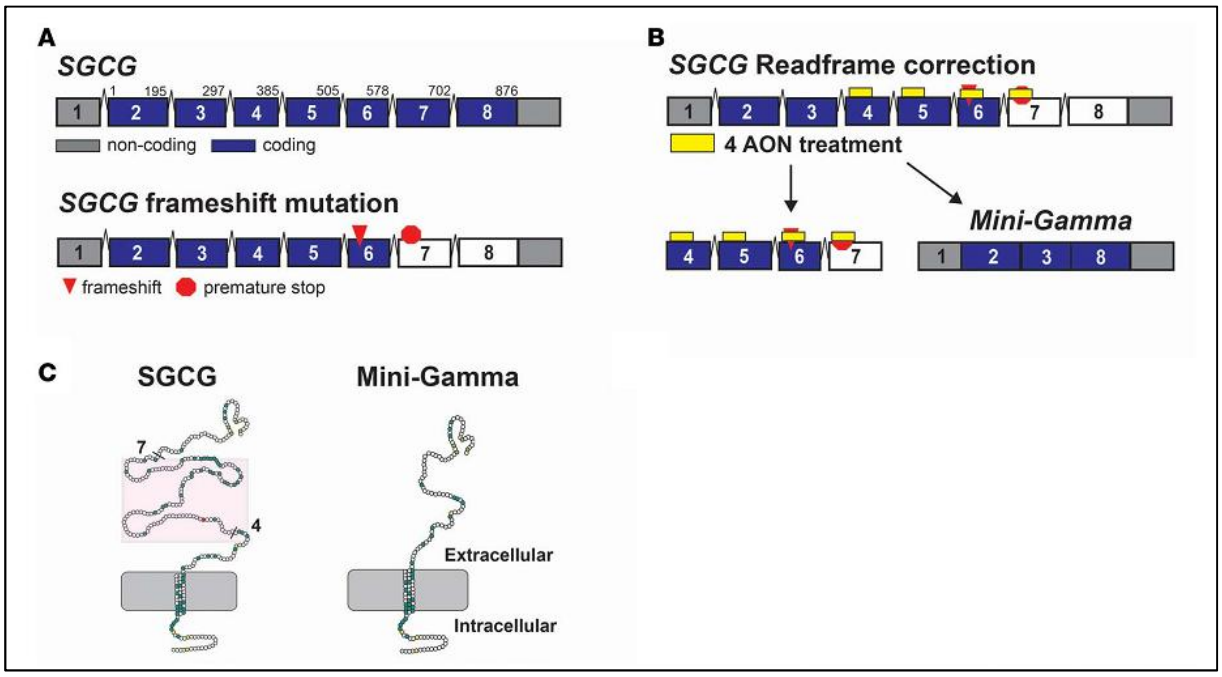


Figure 32 : Une stratégie de saut d'exon pour traiter la LGMD R5.
A : Le gène *SGCG*, qui code pour la γ-sarcoglycane, est composé de 8 exons, et de nombreuses mutations du gène *SGCG* causant la LGMD R5 perturbent le cadre de lecture du transcrit. **B** : La correction du cadre de lecture nécessite le saut des exons 4, 5, 6 et 7 du pré-ARNm. Quatre oligonucléotides antisens (AON) ont été conçus pour exclure ces exons du transcrit d'ARNm mature. Le saut des exons 4 à 7 génère une protéine tronquée appelé Mini-Gamma codée par les exons 2, 3 et 8. **C** : La protéine Mini-Gamma est dépourvue d'une partie du domaine extracellulaire codée par les exons 4 à 7 (cadre rose) mais conserve les domaines essentiels cytosolique, transmembranaire et extracellulaire requis pour la fonctionnalité (Wyatt et al., 2018).

Dans leurs études, ils ont d'abord cherché à faire exprimer par l'apport du transgène la Mini-Gamma SG murine pour démontrer la correction partielle de nombreux aspects de la dystrophie musculaire dans un modèle murin de la LGMD R5. L'expression de la Mini-Gamma SG a permis de maintenir une interaction appropriée avec les composants du DGC, amélioré l'intégrité de la membrane et prévenu le phénotype dystrophique dans les modèles de mouche et de souris de la maladie (Gao et al., 2015 ; Wyatt et al., 2018). Puis, ils ont évalué une stratégie de saut d'exon par des oligonucléotides antisens pour traiter la LGMD R5 (Figure 32) et ont réussi à générer le cadre de lecture corrigé du transcrit Mini-gamma dans des cellules myogéniques reprogrammées provenant d'un patient présentant la mutation la plus courante 521ΔT. La correction réussie du cadre de lecture a entraîné la restauration de l'expression de la protéine γ-SG sous forme de Mini-gamma. Ces résultats démontrent que le saut d'exon est une approche thérapeutique envisageable pour le traitement de la LGMD R5 provoquée par des

mutations se produisant dans les exons 4 à 7 du gène *SGCG*, ce qui englobe la majorité des mutations connues (Wyatt et al., 2018).

Bien que ces études précédentes démontrent des aspects de la faisabilité du saut multi-exons, le manque de tests précliniques *in vivo* a été une limitation. Un modèle de souris *Sgcg*$^{-/-}$ précédemment généré ressemble aux phénotypes observés chez des patients humains avec une fragilité sarcolemmale, une dégénérescence musculaire et une fonction musculaire altérée. Cependant, les modèles murins dans lesquels le gène du γ-sarcoglycane a été modifié sont dépourvus de l'exon contenant l'initiateur méthionine et ne se prêtent donc pas au saut d'exon. Les gènes des γ-sarcoglycanes humain et murin partagent une forte homologie dans la séquence et la structure (>80%), y compris dans la région de l'exon 6 hébergeant la mutation fondatrice c.521delT. C'est pourquoi Demonbreun *et al* ont décrit un nouveau modèle de souris LGMD R5 recréant la mutation ponctuelle 521ΔT dans *Sgcg*. Ces souris expriment le transcrit 521ΔT, sans la protéine γ-sarcoglycane et présentent un phénotype dystrophique sévère. La caractérisation phénotypique a montré une réduction de la masse musculaire, une augmentation de la perméabilité et de la fragilité du sarcolemme et une diminution de la fonction musculaire, conformément aux résultats observés chez l'homme. De plus, ils ont montré que l'administration intramusculaire d'un cocktail d'oligonucléotides antisens dirigé contre les exons spécifiques à la souris corrige efficacement le cadre de lecture de la mutation 521ΔT. Ces données démontrent un modèle moléculaire et pathologiquement adapté pour les tests *in vivo* d'une stratégie de saut d'exon afin de faire avancer le développement préclinique de cette technique de thérapie génique (Demonbreun et al., 2020).

VIII.2 Le FTY720

Actuellement, le FTY720 (fingolimod ou Gilenya®) est indiqué chez les enfants âgés de 10 ans et plus et chez les adultes comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente.

Le FTY720 est un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate, qui agit en réduisant l'inflammation chronique. L'étude publiée en 2017 par Heydemann a recherché l'efficacité du FTY720 dans le traitement de la LGMD R5 en utilisant un modèle murin sévère de la maladie (*Sgcg*$^{-/-}$ D2). Le traitement par FTY720 devait cibler la progression de la maladie

sur 2 niveaux clés en réduisant l'inflammation chronique et la fibrose. Le protocole de traitement a débuté à l'âge de 3 semaines et s'est poursuivi pendant 3 semaines avec plusieurs injections. Le traitement a produit un avantage fonctionnel significatif déterminée par pléthysmographie, et des réductions significatives de la perméabilité membranaire et de la fibrose (Figure 33). En outre, une augmentation des niveaux de la protéine δ-sarcoglycane a également été observée. En conclusion, cette étude a montré que le FTY720 est un traitement efficace chez la souris lorsque le traitement est initié tôt dans la progression de la maladie. Le but est d'utiliser une faible dose de FTY720 afin d'éviter les effets indésirables chez les patients mais qui sera fonctionnelle et pourra augmenter les bénéfices d'un traitement additionnel. En raison du rétablissement des composés du DGC avec le traitement FTY720, l'auteur envisage que cela pourrait également être une co-thérapie avec la thérapie génique pour augmenter l'efficacité de la restauration d'un DGC fonctionnel (Heydemann, 2017).

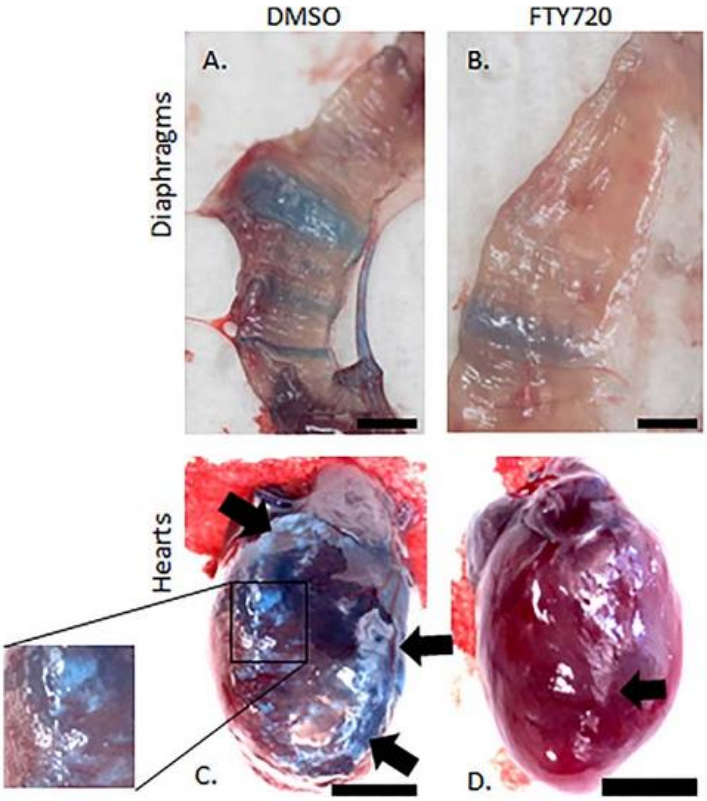


Figure 33 : Images d'anatomie montrant des réductions de la perméabilité membranaire et de la fibrose après traitement au FTY720.

Le diaphragme traité au FTY720 (B) montrait une diminution de la perméabilité membranaire (rayons bleus) et moins de fibres fibrotiques que le diaphragme témoin (A). Le cœur témoin (C) présentait une fibrose étendue dans tout le ventricule droit (délimitée par les flèches et mise en avant dans l'encadré). Le cœur traité (D) avait de plus petites régions de fibrose (indiquées par une flèche) sur les bords du ventricule droit. Échelle : 3 mm (Heydemann, 2017).

IX. Les conseils et la prise en charge à l'officine

Le pharmacien d'officine a également toute sa place et un rôle à jouer dans le parcours de soins et dans la prise en charge multidisciplinaire du patient LGMD R5.

IX.1 Prise en charge orthopédique à l'officine

IX.1-1 Appareillage

Dans le cadre de la LGMD R5, les orthèses constituent l'appareillage. En plus de suppléer une fonction, elles complètent l'action de la kinésithérapie et ont pour buts de :

- prévenir ou corriger les déformations des membres et du rachis ;
- maintenir une bonne position ;
- procurer un meilleur confort.

« L'appareillage recouvre pour les produits sur mesure la prise de mesure, la conception et éventuellement la fabrication ainsi que, pour tous les produits, le choix de l'appareillage, l'essayage, l'adaptation, la délivrance, le contrôle de sa tolérance et de son efficacité fonctionnelle immédiate, le suivi de l'appareillage, de son adaptation, ses réparations » (article D4364-6 du code de la santé publique).

Le pharmacien d'officine titulaire du diplôme universitaire d'orthopédie peut réaliser sur prescription médicale, des orthèses sur mesure (attelles thermoformables, corset d'immobilisation du rachis, etc…) remboursables par l'assurance maladie (article L4364-1 du code de la santé publique). Il doit pour cela exercer cette activité dans un local réservé à cet effet et comprenant au minimum un espace satisfaisant aux exigences d'accessibilité pour les personnes handicapées conformes aux dispositions de l'article L111-7-3 du code de la construction et de l'habitation et aux dispositions réglementaires régissant les établissements recevant du public de 5ème catégorie. Cet espace réservé à l'accueil personnalisé du patient, et notamment à l'essayage, répond à des conditions d'isolation phonique et visuelle permettant d'assurer au patient la confidentialité de la prestation.

IX.1-2 Aides techniques

Les aides techniques sont définies comme « tout instrument, équipement ou système technique adapté ou spécialement conçu pour compenser une limitation d'activité rencontrée par une personne du fait de son handicap, acquis ou loué par la personne handicapée pour son usage personnel » (article D245-10 du code de l'action sociale et des familles).

Il existe une multitude d'aides techniques disponibles à l'officine à l'achat et/ou à la location, et dont certaines figurent sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) et relèvent des dispositifs médicaux. Elles sont nécessaires aux activités de la vie quotidienne et peuvent être prescrites ou préconisées par les différents professionnels de santé lors des consultations pluridisciplinaires. Le pharmacien a ici un rôle important et doit informer, conseiller et accompagner le patient tout au long de l'évolution de sa maladie afin de répondre au mieux à ses besoins.

Dans la LGMD R5, les aides techniques ont pour objectifs :

- de suppléer les fonctions motrices déficientes ;
- de maintenir une bonne posture ;
- de contribuer à l'autonomie ;
- d'aider au nursing et à la mobilité ;
- d'améliorer le confort et la qualité de vie.

Voici une liste non exhaustive d'aides techniques disponibles à l'officine :

- aides à l'hygiène : le réhausse WC, le bassin de lit, l'urinal, le fauteuil garde-robe, le siège ou tabouret de douche, etc… ;
- aides au repas : les couverts à large poignée, le couteau-fourchette, le couteau-cuillère, le gobelet à anses, l'ouvre-bocal, les pailles avec bille anti-retour, etc… ;

- aides à l'habillage : l'enfile-bouton, l'enfile-bas, les lacets élastiques, le chausse-pied allongé, etc… ;

- aides à la préhension : pince de préhension, pince à stylo, etc… ;

- aides à la mobilité et au transfert : les cannes, les déambulateurs, les fauteuil roulants, le soulève-malade, les barres d'appui, la planche de transfert, l'assise rotative, etc… ;

- aides au couchage : lit médicalisé, potence, matelas anti-escarre, etc…

IX.2 Les conseils à l'officine

La carte de soins et d'urgence (Figure 34) du patient LGMD R5 permet au pharmacien d'avoir des informations sur ses éventuels traitements, son état de santé et sur la prise en charge de sa maladie.

La carte de soins et d'urgence maladies neuromusculaires : toujours sur soi

Elle sert à transmettre des informations sur votre maladie neuromusculaire et votre état de santé, afin d'améliorer la coordination des soins entre intervenants médicaux. Le volet "soins" est destiné aux professionnels de santé : il précise le nom de la maladie, les particularités du patient (traitement, état de santé…), les modalités de prise en charge, les coordonnées du médecin référent et les contacts pour s'informer. Le volet "informations et conseils" s'adresse au patient et à son entourage : on y trouve des informations synthétiques sur la maladie, sa prise en charge et comment mieux la gérer.

Trois cartes différentes sont disponibles auprès de votre consultation neuromusculaire : l'une s'applique à toutes les maladies neuromusculaires, les deux autres concernent la myasthénie auto-immune et la maladie de Steinert.

Pour améliorer votre prise en charge aux urgences, le cas échéant, n'hésitez pas également à vous signaler auprès des services d'urgences de proximité comme "patient remarquable". Parlez-en à votre médecin référent à la consultation neuromusculaire pour savoir comment procéder dans votre région.

Figure 34 : Carte de soins et d'urgence des maladies neuromusculaires.
[8]

Le pharmacien doit également inciter le patient à la création du dossier pharmaceutique (DP) et du dossier médical partagé (DMP) sur sa carte vitale (Figure 35), deux outils complémentaires, assurant sa sécurité dans son parcours de soins.

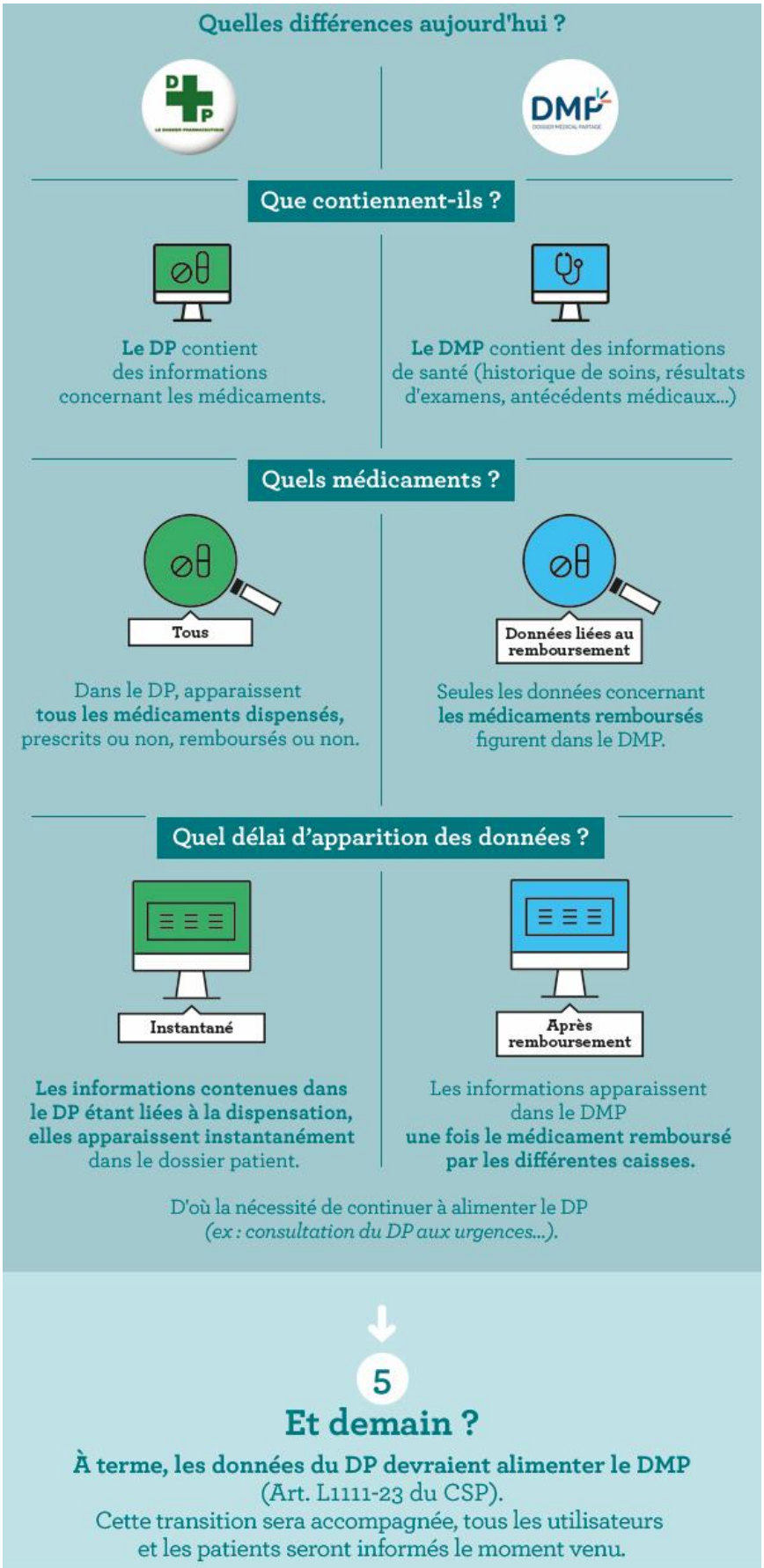


Figure 35 : Dossier pharmaceutique et dossier médical partagé.
Figure modifiée d'après [21].

Afin d'éviter d'ajouter des complications respiratoires liées à certaines maladies infectieuses comme la grippe saisonnière et les infections à pneumocoque, le pharmacien vérifie la bonne observance du calendrier des vaccinations et des recommandations vaccinales publiés chaque année par le ministère de la Santé et des Solidarités.

Par ailleurs, les rencontres régulières avec le patient permettent au pharmacien de faire le point avec lui sur l'évolution de sa maladie. Il doit également être vigilant à l'état nutritionnel du patient car un déséquilibre nutritionnel peut entraîner une dénutrition ou une obésité. L'une comme l'autre étant néfaste pour la LGMD R5, il doit l'alerter, le conseiller et l'orienter vers le spécialiste pour une prise en charge rapide.

Le pharmacien s'assure également que le patient LGMD R5 a connaissance de l'association française contre les myopathies : l'AFM-Téléthon (Figure 36). Elle a 3 missions : guérir (recherche et développement de thérapies innovantes), aider les malades et leur famille, et communiquer les savoirs auprès des familles, professionnels et du grand public.

EN PRATIQUE

Être accompagné par les Services régionaux AFM-Téléthon

Tout au long de votre parcours de santé et de votre parcours de vie, vous pouvez vous appuyer sur votre Référent parcours de santé (RPS) au Service régional AFM-Téléthon de votre région. Ces professionnels qui connaissent bien les maladies neuromusculaires vous accompagnent au quotidien à votre demande. Ils vous aident à rechercher des solutions adaptées à vos besoins. Ils facilitent votre parcours de santé en vous informant et en vous orientant vers les professionnels de soins adéquats : consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires, structures médicales et paramédicales de proximité… Ils peuvent vous accompagner ponctuellement auprès de ces professionnels, en particulier s'il y a des difficultés. Ils vous informent aussi sur les essais cliniques en cours dans votre maladie et vous accompagnent si vous y participez. Ils vous aident à rechercher des solutions de compensation (aides humaines, aides techniques) et dans tout autre aspect lié à votre projet de vie.

Pour trouver les coordonnées de votre Service régional : *www.afm-telethon.fr* ou Service accueil familles de l'AFM-Téléthon au n° Vert 0 800 35 36 37.

Association reconnue d'utilité publique

AFMTÉLÉTHON
INNOVER POUR GUÉRIR

Figure 36 : Être accompagné par les services régionaux de l'AFM-Téléthon. [11]

Enfin, le pharmacien d'officine, professionnel de santé de proximité, facilement accessible sans rendez-vous, peut être sollicité pour divers conseils en plus des conseils dispensés lors d'éventuels traitements médicamenteux.

DISCUSSION ET CONCLUSION

La gamma-sarcoglycanopathie ou LGMD R5 liée au γ-sarcoglycane est une dystrophie musculaire des ceintures. Cette maladie génétique rare à transmission autosomique récessive est due à des mutations dans le gène *SGCG*. Principalement exprimés dans les muscles squelettique et cardiaque, les 4 sarcoglycanes α, β, γ, et δ forment un complexe important au sein du DGC avec des rôles mécanique et non mécanique mais dont tous les rôles exacts ne sont pas encore élucidés. Des mutations dans l'un des gènes de ces 4 glycoprotéines empêchent la formation du DGC conduisant à une déficience secondaire variable des autres sarcoglycanes, et sont à l'origine d'une des 4 formes de sarcoglycanopathies : α, β, γ, et δ. La LGMD R5 est la forme prédominante en Afrique du Nord avec la mutation fondatrice c.525delT et dans les populations tziganes d'Europe avec la mutation fondatrice p.C283Y. La γ-SG joue un rôle structural essentiel au sein du DGC et un rôle important dans la transduction des signaux mécaniques. Une γ-SG non fonctionnelle induit une dégénérescence musculaire et des défauts de signalisation en réponse à une contrainte mécanique. La LGMD R5 est caractérisée par une atrophie et une faiblesse musculaires progressives, principalement des muscles des ceintures pelvienne et scapulaire, une hypertrophie commune du mollet, des contractures articulaires précoces, une cognition normale, un taux de créatine kinase sérique élevé, et peut impliquer à la fois des atteintes respiratoire et cardiaque, deux complications associées à une diminution de l'espérance de vie. L'âge d'apparition, la perte de la marche et l'évolution de la maladie sont hétérogènes mais dans la majorité des cas, elle débute avant l'âge de 10 ans avec une perte de la marche et un déplacement en fauteuil roulant après l'âge de 15 ans. Les signes cliniques de la LGMD R5 étant communs avec les autres sarcoglycanopathies, son diagnostic est établi après l'identification d'un variant pathogène dans les deux exemplaires du gène *SGCG* par l'analyse génétique, et en particulier par la technique de séquençage de nouvelle génération. Le suivi de la maladie doit être précoce, régulier, personnalisé et nécessite la réalisation de bilans et évaluations impliquant différents professionnels de santé (neurologue, cardiologue, pneumologue, médecin de médecine physique et de réadaptation, ergothérapeute, orthophoniste, kinésithérapeute, psychologue, etc…) pour une prise en charge optimale du patient LGMD R5 afin de prévenir/limiter les complications et d'améliorer la qualité de vie.

À ce jour, le traitement est symptomatique avec une prise en charge multidisciplinaire. La kinésithérapie, base de la prise en charge orthopédique de la LGMD R5, doit commencer le

plus tôt possible, être personnalisé et régulière tout au long de la vie du patient afin de prévenir l'apparition et de ralentir l'évolution des rétractations musculo-tendineuses, et de préserver les capacités motrices.

Le pharmacien d'officine a également toute sa place et un rôle à jouer dans le parcours de soins et dans la prise en charge multidisciplinaire du patient LGMD R5 au travers de conseils et d'un accompagnement personnalisé.

Les perspectives thérapeutiques de thérapie génique représentent un espoir de traitement curatif de la LGMD R5. En effet, après les résultats précliniques très prometteurs de thérapie génique *via* un vecteur viral publiés en 2019 par Israeli *et al*, les chercheurs préparent un essai clinique.

La recherche avance et je ne doute pas que demain, un médicament de thérapie génique permettra de guérir les malades atteints de γ-sarcoglycanopathie.

BIBLIOGRAPHIE

Allen, D.G., Whitehead, N.P., and Froehner, S.C. (2016). Absence of Dystrophin Disrupts Skeletal Muscle Signaling: Roles of Ca2+, Reactive Oxygen Species, and Nitric Oxide in the Development of Muscular Dystrophy. Physiol. Rev. *96*, 253–305.

Al-Zaidy, S.A., Malik, V., Kneile, K., Rosales, X.Q., Gomez, A.M., Lewis, S., Hashimoto, S., Gastier-Foster, J., Kang, P., Darras, B., et al. (2015). A slowly progressive form of limb-girdle muscular dystrophy type 2C associated with founder mutation in the *SGCG* gene in Puerto Rican Hispanics. Mol Genet Genomic Med *3*, 92–98.

Andrée, B., Fleige, A., Arnold, H.-H., and Brand, T. (2002). Mouse Pop1 Is Required for Muscle Regeneration in Adult Skeletal Muscle. Molecular and Cellular Biology *22*, 1504–1512.

Ben Othmane, K., Speer, M.C., Stauffer, J., Blel, S., Middleton, L., Ben Hamida, C., Etribi, A., Loeb, D., Hentati, F., and Roses, A.D. (1995). Evidence for linkage disequilibrium in chromosome 13-linked Duchenne-like muscular dystrophy (LGMD2C). Am J Hum Genet *57*, 732–734.

Benarroch, L., Bonne, G., Rivier, F., and Hamroun, D. (2019). The 2020 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome). Neuromuscular Disorders *29*, 980–1018.

Campana-Salort, E., Krahn, M., Bartoli, M., Richard, I., Pouget, J., and Levy, N. (2008). Dystrophies musculaires des ceintures : stratégie diagnostique, bases moléculaires. Revue du Rhumatisme *75*, 142–150.

Collot, S., and Griveaux, H. (2007). Principes physiques en balnéothérapie. Kinésithérapie, la Revue *7*, 21–27.

Dalichaouche, I., Sifi, Y., Roudaut, C., Sifi, K., Hamri, A., Rouabah, L., Abadi, N., and Richard, I. (2017). γ-sarcoglycan and dystrophin mutation spectrum in an Algerian cohort: Muscular Dystrophies in Algeria. Muscle Nerve *56*, 129–135.

Decostre, V., Canal, A., Ollivier, G., Ledoux, I., Moraux, A., Doppler, V., Payan, C.A.M., and Hogrel, J.-Y. (2015). Wrist flexion and extension torques measured by highly sensitive dynamometer in healthy subjects from 5 to 80 years. BMC Musculoskelet Disord *16*, 4.

Demonbreun, A.R., Wyatt, E.J., Fallon, K.S., Oosterbaan, C.C., Page, P.G., Hadhazy, M., Quattrocelli, M., Barefield, D.Y., and McNally, E.M. (2020). A gene-edited mouse model of limb-girdle muscular dystrophy 2C for testing exon skipping. Dis. Model. Mech. *13*, dmm040832.

DiCapua, D., and Patwa, H. (2014). Puerto Rican Founder Mutation G787A in the SGCG Gene: A Case Report of 2 Siblings With LGMD 2C. Journal of Clinical Neuromuscular Disease *15*, 105–107.

Dinçer, P., Piccolo, F., Leturcq, F., Kaplan, J.C., Jeanpierre, M., and Topaloğlu, H. (1998). Prenatal diagnosis of limb-girdle muscular dystrophy type 2C. Prenat. Diagn. *18*, 1300–1303.

Diniz, G., Hazan, F., Yildirim, H.T., Unalp, A., Polat, M., Serdaroglu, G., Guzel, O., Bag, O., Secil, Y., Ozgonul, F., et al. (2014). Histopathological and genetic features of patients with limb girdle muscular dystrophy type 2C. TJPATH.

Fayssoil, A., Nardi, O., Orlikowski, D., and Annane, D. (2012). Cœur et sarcoglycanopathies. Revue Neurologique *168*, 779–782.

Fayssoil, A., Drouet, T., Luis, D., Orlikowski, D., Alamowitch, S., and Annane, D. (2013). Acute ischemic stroke in gamma-sarcoglycanopathy. La Presse Médicale *42*, 484–486.

Fayssoil, A., Nardi, O., Annane, D., and Orlikowski, D. (2014). Left ventricular function in alpha-sarcoglycanopathy and gamma-sarcoglycanopathy. Acta Neurol Belg *114*, 257–259.

Fayssoil, A., Ogna, A., Chaffaut, C., Chevret, S., Guimarães-Costa, R., Leturcq, F., Wahbi, K., Prigent, H., Lofaso, F., Nardi, O., et al. (2016). Natural History of Cardiac and Respiratory Involvement, Prognosis and Predictive Factors for Long-Term Survival in Adult Patients with Limb Girdle Muscular Dystrophies Type 2C and 2D. PLoS ONE *11*, e0153095.

Gao, Quan., and McNally, E.M. (2015). The Dystrophin Complex: Structure, Function, and Implications for Therapy. In Comprehensive Physiology, R. Terjung, ed. (Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.), pp. 1223–1239.

Gao, Q.Q., Wyatt, E., Goldstein, J.A., LoPresti, P., Castillo, L.M., Gazda, A., Petrossian, N., Earley, J.U., Hadhazy, M., Barefield, D.Y., et al. (2015). Reengineering a transmembrane protein to treat muscular dystrophy using exon skipping. Journal of Clinical Investigation *125*, 4186–4195.

Gawor, M., and Prószyński, T.J. (2018). The molecular cross talk of the dystrophin-glycoprotein complex. Ann. N.Y. Acad. Sci. *1412*, 62–72.

Grossi, E., Groth, N., Mosconi, P., Cerutti, R., Pace, F., Compare, A., and Apolone, G. (2006). Development and validation of the short version of the Psychological General Well-Being Index (PGWB-S). Health Qual Life Outcomes *4*, 88.

Herson, S., Hentati, F., Rigolet, A., Behin, A., Romero, N.B., Leturcq, F., Laforêt, P., Maisonobe, T., Amouri, R., Haddad, H., et al. (2012). A phase I trial of adeno-associated virus serotype 1-γ-sarcoglycan gene therapy for limb girdle muscular dystrophy type 2C. Brain *135*, 483–492.

Heydemann, A. (2017). Severe murine limb-girdle muscular dystrophy type 2C pathology is diminished by FTY720 treatment: FTY720 Treatment of LGMD-2C. Muscle Nerve *56*, 486–494.

Israeli, D., Cosette, J., Corre, G., Amor, F., Poupiot, J., Stockholm, D., Montus, M., Gjata, B., and Richard, I. (2019). An AAV-SGCG Dose-Response Study in a γ-Sarcoglycanopathy Mouse Model in the Context of Mechanical Stress. Molecular Therapy - Methods & Clinical Development *13*, 494–502.

Kefi, M., Amouri, R., Driss, A., Ben Hamida, C., Ben Hamida, M., Kunkel, L.M., and Hentati, F. (2003). Phenotype and sarcoglycan expression in Tunisian LGMD 2C patients sharing the same del521-T mutation. Neuromuscular Disorders *13*, 779–787.

Khadilkar, S., Singh, R., Hegde, M., Urtizberea, A., Love, D., and Chong, B. (2009). Spectrum of mutations in sarcoglycan genes in the Mumbai region of western India: High prevalence of 525del T. Neurol India *57*, 406.

Kirschner, J., and Lochmüller, H. (2011). Sarcoglycanopathies. In Handbook of Clinical Neurology, (Elsevier), pp. 41–46.

Le Moing, A.-G., Seferian, A.M., Moraux, A., Annoussamy, M., Dorveaux, E., Gasnier, E., Hogrel, J.-Y., Voit, T., Vissière, D., and Servais, L. (2016). A Movement Monitor Based on Magneto-Inertial Sensors for Non-Ambulant Patients with Duchenne Muscular Dystrophy: A Pilot Study in Controlled Environment. PLoS ONE *11*, e0156696.

Liang, W.-C., and Nishino, I. (2015). Limb-Girdle Muscular Dystrophy. In Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease, (Elsevier), pp. 1113–1120.

Manificat, S., Dazord, A., Cochat, P., and Nicolas, J. (1997). Évaluation de la qualité de vie en pédiatrie : comment recueillir le point de vue de l'enfant. Archives de Pédiatrie *4*, 1238–1246.

Marsolier, J., Laforet, P., Pegoraro, E., Vissing, J., Richard, I., Barnerias, C., Carlier, R.-Y., Díaz-Manera, J., Fayssoil, A., Galy, A., et al. (2017). 1st International Workshop on Clinical trial readiness for sarcoglycanopathies 15–16 November 2016, Evry, France. Neuromuscular Disorders *27*, 683–692.

Moorwood, C., Philippou, A., Spinazzola, J., Keyser, B., Macarak, E.J., and Barton, E.R. (2014). Absence of γ-sarcoglycan alters the response of p70S6 kinase to mechanical perturbation in murine skeletal muscle. Skeletal Muscle *4*, 13.

Moraux, A., Canal, A., Ollivier, G., Ledoux, I., Doppler, V., Payan, C., and Hogrel, J.-Y. (2013). Ankle dorsi- and plantar-flexion torques measured by dynamometry in healthy subjects from 5 to 80 years. BMC Musculoskelet Disord *14*, 104.

Nigro, V., and Savarese, M. (2014). Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. Acta Myol *33*, 1–12.

Richard, I., Brenguier, L., Dinçer, P., Roudaut, C., Bady, B., Burgunder, J.M., Chemaly, R., Garcia, C.A., Halaby, G., Jackson, C.E., et al. (1997). Multiple independent molecular etiology for limb-girdle muscular dystrophy type 2A patients from various geographical origins. Am. J. Hum. Genet. *60*, 1128–1138.

Sandonà, D., and Betto, R. (2009). Sarcoglycanopathies: molecular pathogenesis and therapeutic prospects. Expert Rev. Mol. Med. *11*, e28.

Schindler, R.F.R., Scotton, C., Zhang, J., Passarelli, C., Ortiz-Bonnin, B., Simrick, S., Schwerte, T., Poon, K.-L., Fang, M., Rinné, S., et al. (2016). *POPDC1*^{S201F} causes muscular dystrophy and arrhythmia by affecting protein trafficking. J Clin Invest *126*, 239–253.

Servais, L., Deconinck, N., Moraux, A., Benali, M., Canal, A., Van Parys, F., Vereecke, W., Wittevrongel, S., Mayer, M., Desguerre, I., et al. (2013). Innovative methods to assess upper limb strength and function in non-ambulant Duchenne patients. Neuromuscular Disorders *23*, 139–148.

Simon, V.A., Resende, M.B.D., Simon, M.A.V.P., Zanoteli, E., and Reed, U.C. (2011). Duchenne muscular dystrophy: quality of life among 95 patients evaluated using the Life Satisfaction Index for Adolescents. Arq. Neuro-Psiquiatr. *69*, 19–22.

Skevington, S.M., Lotfy, M., and O'Connell, K.A. (2004). The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: Psychometric properties and results of the international field trial. A Report from the WHOQOL Group. Qual Life Res *13*, 299–310.

Spinazzola, J.M., Smith, T.C., Liu, M., Luna, E.J., and Barton, E.R. (2015). Gamma-sarcoglycan is required for the response of archvillin to mechanical stimulation in skeletal muscle. Human Molecular Genetics *24*, 2470–2481.

Straub, V., Murphy, A., and Udd, B. (2018). 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies – Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17–19 March 2017. Neuromuscular Disorders *28*, 702–710.

Suriyonplengsaeng, C., Dejthevaporn, C., Khongkhatithum, C., Sanpapant, S., Tubthong, N., Pinpradap, K., Srinark, N., and Waisayarat, J. (2017). Immunohistochemistry of sarcolemmal membrane-associated proteins in formalin-fixed and paraffin-embedded skeletal muscle tissue: a promising tool for the diagnostic evaluation of common muscular dystrophies. Diagn Pathol *12*, 19.

Tasca, G., Monforte, M., Díaz-Manera, J., Brisca, G., Semplicini, C., D'Amico, A., Fattori, F., Pichiecchio, A., Berardinelli, A., Maggi, L., et al. (2018). MRI in sarcoglycanopathies: a large international cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry *89*, 72–77.

Thompson, T.G., Chan, Y.-M., Hack, A.A., Brosius, M., Rajala, M., Lidov, H.G.W., McNally, E.M., Watkins, S., and Kunkel, L.M. (2000). Filamin 2 (FLN2): A Muscle-specific Sarcoglycan Interacting Protein. J Cell Biol *148*, 115–126.

Tyler, K.L. (2003). Origins and early descriptions of "Duchenne muscular dystrophy." Muscle Nerve *28*, 402–422.

Vuadens, P., Kuntzer, T., and Mühl, A. (2014). [How to maintain the motor capacities in neuromuscular disorders or the art to prescribe physical exercises]. Rev Med Suisse *10*, 958–961.

Wyatt, E.J., Demonbreun, A.R., Kim, E.Y., Puckelwartz, M.J., Vo, A.H., Dellefave-Castillo, L.M., Gao, Q.Q., Vainzof, M., Pavanello, R.C.M., Zatz, M., et al. (2018). Efficient exon skipping of SGCG mutations mediated by phosphorodiamidate morpholino oligomers. JCI Insight *3*, e99357.

Xie, Z., Hou, Y., Yu, M., Liu, Y., Fan, Y., Zhang, W., Wang, Z., Xiong, H., and Yuan, Y. (2019). Clinical and genetic spectrum of sarcoglycanopathies in a large cohort of Chinese patients. Orphanet Journal of Rare Diseases *14*, 43.

Yiş, U., Diniz, G., Hazan, F., Daimagüler, H.S., Baysal, B.T., Baydan, F., Akinci, G., Ünalp, A., Aktan, G., Bayram, E., et al. (2018). Childhood onset limb-girdle muscular dystrophies in the Aegean part of Turkey. Acta Myol *37*, 210–220.

WEBOGRAPHIE

[1] : Myoinfo, Département d'information sur les maladies neuromusculaires de l'AFM-Téléthon, Évry (juin 2019). « AVANCÉES dans les myopathies des ceintures », sur le site de l'AFM-Téléthon. Consulté le 19 décembre 2019.
Disponible sur : https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/avancees_dans_les_myopathies_des_ceintures/files/docs/all.pdf

[2] : PHYMEDXP, Physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles. « sarcoglycane Gamma », sur le site de l'Université de Montpellier. Consulté le 25 mai 2019.
Disponible sur : https://u1046.edu.umontpellier.fr/163-2/abrege-des-proteines-musculaires/sarcoglycane-gamma/

[3] : « SGCG », sur le site MARRVEL (Model organism Aggregated Resources for Rare Variant ExpLoration). Consulté le 21 novembre 2019.
Disponible sur : http://marrvel.org/search/gene/SGCG

[4] : Dr Colin Tidy : Muscular Dystrophies, « Main areas of muscle weakness in different types of dystrophy », sur le site de Patient.info. Consulté le 07 décembre 2019.
Disponible sur : https://patient.info/bones-joints-muscles/muscular-dystrophies

[5] : Schanen-Bergot M.O (mai 2017), « DIAGNOSTIC des maladies neuromusculaires », sur le site de l'AFM-Téléthon. Consulté le 30 décembre 2019.
Disponible sur : https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/diagnostic_des_maladies_neuromusculaires_1001/files/docs/all.pdf

[6] : S. Marion (mai 2013), « HYPERCKÉMIE Stratégie diagnostique », sur le site MYOBASE. Consulté le 03 janvier 2020.
Disponible sur :
http://www.myobase.org/index.php?lvl=notice_display&id=12029&opac_view=-1

[7] : Schanen-Bergot M.O (avril 2018), « CONSEIL GÉNÉTIQUE et maladies neuromusculaires », sur le site de l'AFM-Téléthon. Consulté le 15 janvier 2020.
Disponible sur : https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/conseil_genetique_et_maladies_neuromusculaires_0809/files/html5/index.html

[8] : Schanen-Bergot M.O (décembre 2016), « PRÉVENTION et maladies neuromusculaires », sur le site de l'AFM-Téléthon. Consulté le 18 janvier 2020.
Disponible sur : «https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/prevention_et_maladies_neuromusculaires_1211/index.html#page-1

[9] : Schanen-Bergot M.O (novembre 2017), « ORGANISATION DES SOINS et maladies neuromusculaires », sur le site de l'AFM-Téléthon. Consulté le 18 janvier 2020.
Disponible sur : https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/organisation_des_soins_et_maladies_neuromusculaires_0809/index.html#page-1

[10] : Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation, « PLAN NATIONAL MALADIES RARES 2018-2022 », sur le site FILNEMUS. Consulté le 19 janvier 2020.
Disponible sur :
http://www.filnemus.fr/index.php?eID=tx_nawsecuredl&u=0&g=0&t=1580843071&hash=2aeed71bd15373e507647d109681c34a5e775988&file=/fileadmin/user_upload/PNMR3.pdf

[11] : Schanen-Bergot M.O (février 2018), « PRISE EN CHARGE ORTHOPÉDIQUE et maladies neuromusculaires », sur le site de l'AFM-Téléthon. Consulté le 20 janvier 2020.
Disponible sur : https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/prise_en_charge_orthopedique_et_maladies_neuromusculaires_1109/index.html#page-1

[12] : Recherche clinique, Laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire, « Développements cliniques », sur le site de l'Institut de Myologie. Consulté le 21 janvier 2020.
Disponible sur : https://www.institut-myologie.org/essais/laboratoire-de-physiologie-et-devaluation-neuromusculaire-dr-j-y-hogrel/developpements-cliniques/

[13] : BILANS ET EXAMENS CARDIOLOGIQUES, « EXPLORER LE FONCTIONNEMENT DU CŒUR », sur le site de l'AFM-Téléthon. Consulté le 25 janvier 2020.
Disponible sur : https://www.afm-telethon.fr/bilans-examens-cardiologiques-1745

[14] : Schanen-Bergot M.O (février 2009), « Évaluation de la fonction respiratoire dans les maladies neuromusculaires », sur le site MYOBASE. Consulté le 26 janvier 2020.
Disponible sur : http://www.myobase.org/index.php?lvl=notice_display&id=11936

[15] : Schanen-Bergot M.O (novembre 2014), « SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE et maladies neuromusculaires », sur le site de l'AFM-Téléthon. Consulté le 27 janvier 2020.
Disponible sur : https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/soutien_psychologique_et_maladies_neuromusculaires_09_11/files/docs/all.pdf

[16] : Schanen-Bergot M.O (janvier 2012), « Douleurs et maladies neuromusculaires », sur le site MYOBASE. Consulté le 28 janvier 2020.
Dsiponible sur :
http://www.myobase.org/index.php?lvl=notice_display&id=11945&opac_view=-1

[17] : Schanen-Bergot M.O (avril 2010), « Fonction digestive et maladies neuromusculaires », sur le site MYOBASE. Consulté le 30 janvier 2020.
Disponible sur :
http://www.myobase.org/index.php?lvl=notice_display&id=11919&opac_view=-1

[18] : « Évaluation des technologies de santé à la HAS : place de la qualité de vie », sur le site de la HAS. Consulté le 1er février 2020.
Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2883073/fr/evaluation-des-technologies-de-sante-a-la-has-place-de-la-qualite-de-vie

[19] : Schanen-Bergot M.O (décembre 2014), « PRISE EN CHARGE RESPIRATOIRE et maladies neuromusculaires », sur le site MYOBASE. Consulté le 12 février 2020.
Disponible sur :
http://www.myobase.org/index.php?lvl=notice_display&id=58013&opac_view=-1#.XlNTtUrjLIU

[20] : Myoinfo, Département d'information sur les maladies neuromusculaires de l'AFM-Téléthon, Évry (juin 2019), « AVANCÉES dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker », sur le site l'AFM-Téléthon. Consulté le 3 mars 2020.
Dispnible sur : https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/avancees_dans_les_dystrophies_musculaires_de_duchenne_et_de_becker/index.html#page-1

[21] : « DP et DMP : deux outils complémentaires » (21/09/2018), sur le site de l'Ordre national des pharmaciens. Consulté le 11 mars 2020.
Disponible sur : http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/DP-et-DMP-deux-outils-complementaires

RÉSUMÉ

La gamma-sarcoglycanopathie ou LGMD R5 liée au γ-sarcoglycane, est une maladie rare. Cette dystrophie musculaire des ceintures est une maladie génétique à transmission autosomique récessive due à des mutations dans le gène de la γ-sarcoglycane (*SGCG*). Il existe quatre formes de sarcoglycanopathies : α, β, γ, et δ ; et la γ-sarcoglycanopathie est la forme prédominante dans les pays du Maghreb et dans les populations roms avec une prévalence de 0,13 pour 100 000. Elle est caractérisée par une atrophie et une faiblesse musculaires progressives, principalement des muscles des ceintures pelvienne et scapulaire, une hypertrophie commune du mollet, des contractures articulaires précoces, une cognition normale, un taux de créatine kinase sérique élevé, et peut impliquer à la fois des atteintes respiratoire et cardiaque. L'âge d'apparition, la perte de la marche et l'évolution de la maladie sont hétérogènes mais dans la majorité des cas, elle débute avant l'âge de 10 ans avec un déplacement en fauteuil roulant après l'âge de 15 ans. Le diagnostic de la LGMD R5 repose sur l'analyse génétique, et en particulier par la technique de séquençage de nouvelle génération. Le suivi de la maladie doit être précoce, régulier, personnalisé et nécessite la réalisation de bilans et évaluations impliquant différents professionnels de santé (neurologue, cardiologue, pneumologue, médecin de médecine physique et de réadaptation, ergothérapeute, kinésithérapeute, etc…). À ce jour, le traitement est symptomatique avec une prise en charge multidisciplinaire mais la recherche progresse et les perspectives thérapeutiques de thérapie génique représentent un espoir de traitement curatif de la LGMD R5.

Le pharmacien d'officine a également toute sa place et un rôle à jouer dans le parcours de soins et dans la prise en charge multidisciplinaire du patient atteint de γ-sarcoglycanopathie au travers de conseils et d'un accompagnement personnalisé.

Mots-clés : LGMD R5, LGMD 2C, gamma-sarcoglycanopathie, sarcoglycanopathie, gamma-sarcoglycane, *SGCG*, dystrophie musculaire des ceintures, thérapie génique

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

RÉSUMÉ

La gamma-sarcoglycanopathie ou LGMD R5 liée au γ-sarcoglycane, est une maladie rare. Cette dystrophie musculaire des ceintures est une maladie génétique à transmission autosomique récessive due à des mutations dans le gène de la γ-sarcoglycane (*SGCG*). Il existe quatre formes de sarcoglycanopathies : α, β, γ, et δ ; et la γ-sarcoglycanopathie est la forme prédominante dans les pays du Maghreb et dans les populations roms avec une prévalence de 0,13 pour 100 000. Elle est caractérisée par une atrophie et une faiblesse musculaires progressives, principalement des muscles des ceintures pelvienne et scapulaire, une hypertrophie commune du mollet, des contractures articulaires précoces, une cognition normale, un taux de créatine kinase sérique élevé, et peut impliquer à la fois des atteintes respiratoire et cardiaque. L'âge d'apparition, la perte de la marche et l'évolution de la maladie sont hétérogènes mais dans la majorité des cas, elle débute avant l'âge de 10 ans avec un déplacement en fauteuil roulant après l'âge de 15 ans. Le diagnostic de la LGMD R5 repose sur l'analyse génétique, et en particulier par la technique de séquençage de nouvelle génération. Le suivi de la maladie doit être précoce, régulier, personnalisé et nécessite la réalisation de bilans et évaluations impliquant différents professionnels de santé (neurologue, cardiologue, pneumologue, médecin de médecine physique et de réadaptation, ergothérapeute, kinésithérapeute, etc…). À ce jour, le traitement est symptomatique avec une prise en charge multidisciplinaire mais la recherche progresse et les perspectives thérapeutiques de thérapie génique représentent un espoir de traitement curatif de la LGMD R5.

Le pharmacien d'officine a également toute sa place et un rôle à jouer dans le parcours de soins et dans la prise en charge multidisciplinaire du patient atteint de γ-sarcoglycanopathie au travers de conseils et d'un accompagnement personnalisé.

Mots-clés : LGMD R5, LGMD 2C, gamma-sarcoglycanopathie, sarcoglycanopathie, gamma-sarcoglycane, *SGCG*, dystrophie musculaire des ceintures, thérapie génique