



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2023

Thèse N°158

**Les maladies musculaires génétiques :
Expérience du service de neurologie au CHU
Mohammed VI de Marrakech**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/05/2023

PAR

Mme. Hajar KHYARI

Née le 22 Décembre 1995 à Tinghir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Maladie musculaire – Epidémiologie – Diagnostic – Prise en charge Evolution.

JURY

Mr.	N. KISSANI Professeur de Neurologie	PRESIDENT
Mme.	N. LOUHAB Professeur de Neurologie	RAPPORTEUSE
Mme.	N. ABOUSSAIR Professeur de Génétique	} JUGES
Mme.	S. AL KARIMI Professeur de cardiologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدِّقَ وَاللَّهُ الْعَظِيمِ

(سورة البقرة)

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

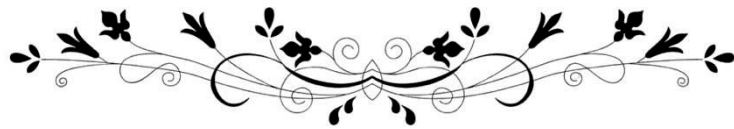
Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



Liste des Professeurs



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION : Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ATMANE El Mehdi	Radiologie
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	BASRAOUI Dounia	Radiologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	BASSIR Ahlam	Gynécologie obstétrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	BEN DRISS Laila	Cardiologie
ADMOU Brahim	Immunologie	BENALI Abdeslam	Psychiatrie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
AISSAOUI Younes	Anesthésie-réanimation	BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie biologique	BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	BENJILALI Laila	Médecine interne
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie obstétrique
AMAL Said	Dermatologie	BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie
AMRO Lamyac	Pneumo-phtisiologie	BOURROUS Monir	Pédiatrie

ANIBA Khalid	Neurochirurgie	BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	BSISS Mohammed Aziz	Biophysique
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie
CHAKOUR Mohammed	Hématologie biologique	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie cytogénétique
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	JALAL Hicham	Radiologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	KADDOURI Said	Médecine interne
CHRAA Mohamed	Physiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
DAHAMI Zakaria	Urologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	KISSANI Najib	Neurologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métabolique	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	LAOUAD Inass	Néphrologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie-générale
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie mycologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	MOUFID Kamal	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
FADILI Wafaa	Néphrologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
GHANNANE Houssine	Neurochirurgie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
GHOUNDALE Omar	Urologie	OUBAHA Sofia	Physiologie

HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
HAJJI Ibteissam	Ophthalmologie	QACIF Hassan	Médecine interne
HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique	QAMOUISS Youssef	Anesthésie réanimation
RABBANI Khalid	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
RADA Nouredine	Pédiatrie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
RAIS Hanane	Anatomie Pathologique	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
SARF Ismail	Urologie	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
SORAA Nabila	Microbiologie-virologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique	ZYANI Mohammad	Médecine interne
TASSI Noura	Maladies infectieuses		

Professeurs Habilités

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique		
GEBRATI Lhoucine	Chimie		
LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAMMOUNE Nabil	Radiologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MESSAOUDI Redouane	Ophthalmologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie-orthopédie
BAKZAZA Oualid	Chirurgie Vasculaire périphérique	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
BELLASRI Salah	Radiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie-pathologique
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
FENANE Hicham	Chirurgie thoracique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	DAMI Abdallah	Médecine Légale
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	DARFAOUI Mouna	Radiothérapie
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	DOUIREK Fouzia	Anesthésie-réanimation
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	DOULHOUSNE Hassan	Radiologie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	EL FAKIRI Karima	Pédiatrie
AIT LHAJ El Houssaine	Ophthalmologie	EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	EL HAJJAMI Ayoub	Radiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	EL HAMDAOUI Omar	Toxicologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
AZIZI Mounia	Néphrologie	EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique
BELARBI Marouane	Néphrologie	EL MOUHAFID Faisal	Chirurgie générale
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	ELJAMILI Mohammed	Cardiologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation
BENYASS Youssef	Traumato-orthopédie	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	ESSAFTI Meryem	Anesthésie-réanimation
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
BOUMEDIANE El Mehdi	Traumato-orthopédie	FIKRI Oussama	Pneumo-phtisiologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	IDALENE Malika	Maladies infectieuses

JEBRANE Ilham	Pharmacologie	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Chirurgie générale
KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
LACHHAB Zineb	Pharmacognosie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
LAHMINI Widad	Pédiatrie	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
LAKHDAR Youssef	Oto-rhino-laryngologie	SAYAGH Sanae	Hématologie
LALAOUI Abdessamad	Pédiatrie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie-virologie	SBAI Asma	Informatique
LGHABI Majida	Médecine du Travail	SLIOUI Badr	Radiologie
MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques	WARDA Karima	Microbiologie
MOUGUI Ahmed	Rhumatologie	YAHYA OUI Hicham	Hématologie
MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
NASSIH Houda	Pédiatrie	ZIRA OUI Oualid	Chimie thérapeutique
RACHIDI Hind	Anatomie pathologique	ZOUI TA Btissam	Radiologie
RAFI Sana	Endocrinologie et maladies métaboliques		

LISTE ARRÊTÉE LE 03/04/2023

A decorative floral frame with intricate scrollwork and leaf patterns, surrounding the central text.

Dedicacès

*L'eau coule grâce à sa source,
L'arbre pousse grâce à ses racines,
Je dédie cette thèse...*

À la mémoire de ceux qui sont partis trop tôt : Mes Grands-parents, mes tantes

Khadija, Fatma, Khadija, et mon oncle Mohamed.

Nous pensons à vous et prions pour vous. Merci d'avoir rendu nos vies meilleures pendant votre court séjour sur terre. Vous nous manquez. Que la clémence de Dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise vos âmes.

À Ma Très chère Maman El Hassania Zine Dine

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et mon profond estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

À mon Très cher Papa Abdelouahad Khyari

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit, et te protège de tout mal.

À Mon cher frère Abdelghafour,

Ma grande fierté, Ta gentillesse, ton grand cœur et ta clémence me surprendront toujours, rien au monde ne pourra te récompenser pour tes sacrifices. En témoignage de toute mon affection, tu es pour moi à la fois frère et ami. Jamais je ne trouverais de mots assez expressifs pour te montrer ma gratitude et mon amour. Puisse Dieu m'aider à ne jamais te décevoir et qu'il te procure bonheur, joie et épanouissement.

À Ma chère sœur Soumia

Pour tes encouragements permanents et ton soutien tout au long de mon parcours, tu as toujours été présente à mes côtés, Ton soutien fut une lumière illuminant les moments les plus sombres que j'ai vécu. C'est un bonheur d'avoir une grande sœur sur laquelle on peut compter. Je te dis merci pour ton amour, ta générosité, ta compréhension...

À Ma chère sœur Maria

Tu as un cœur en or, le plus grand cœur qui soit. Tu mérites ce qu'il y a de meilleur dans la vie et je ne peux que l'espérer pour toi. L'affection et l'amour fraternel que tu me portes m'ont soutenu durant mon parcours. J'espère que tu es fier de ta sœur et que tu trouveras dans cette thèse l'expression de mon amour et de mon affection. Que Dieu te guide et illumine ton chemin. Ton amour, ta tendresse et ta patience m'ont toujours été d'un soutien inestimable.

À mes nièces Khadija, Soukaina, Olaya et mon neveu Amine

Pour leur énergie et leur joie de vivre. Pour leur soutien et encouragements enfantins et innocents pendant mes jours les plus difficiles, votre soutien m'a toujours donné la flamme d'avancer. Que dieu vous protège et vous garde mes amours.

À toute ma famille

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et de votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

À ma meilleure amie Ikram

À nos 7 années d'amitié et de partage, à notre merveilleux parcours... Les mots ne peuvent suffire pour exprimer tout mon respect, gratitude et admiration envers toi. Je ne remerciais jamais assez Dieu de t'avoir mis sur mon chemin. Merci de m'avoir soutenu et tendu ta main à chaque fois que j'en avais besoin. Tu es sans doute un membre de notre famille. Puisse Dieu t'apporter santé, bonheur et réussite dans tes prochains jours.

À ma chère amie Mariem

Tu es pour moi plus qu'une amie. Tu m'as beaucoup soutenue et aidée dans l'élaboration de ce travail, je t'en serai toujours reconnaissante. Ça fait maintenant quelques années je te connais , on a partagé des rires, des moments de folies, des moments dures, je n'oublierai jamais l'ambiance chaleureuse que tu m'as portée.

Tu occupes une place particulière dans mon cœur, et je te dédie ce travail en témoignage de mon amour, ma reconnaissance et de mon respect.

À tous mes chers ami(e)s

Fatimaezzahra, Sara, Hanae, Hajar, Samira, Najemedine, Omar, Marouane, Khalil

A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs ! En témoignage de mes sincères reconnaissances pour vos encouragements, votre fidélité, et votre amour...Je vous dédie ce travail et je vous souhaite tout le bonheur et la réussite dans vos chemins...

À Mme Siham

Secrétaire du service de neurologie au CHU Mohamed VI

Je vous remercie pour votre aide, votre disponibilité, votre gentillesse et votre bienveillance.

À moi-même Hajar

Merci d'avoir tenu le coup, d'avoir sacrifié, et surtout de ta patience. Tu es une guerrière.

À tous les collègues de classe, d'amphithéâtre et de stages hospitaliers.

À tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer.

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Aux patients, j'espère que nous serons à la hauteur de vos attentes...

À tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du coeur...



Remerciements



Au bon Dieu

Le tout miséricordieux, Le tout puissant, qui m'a inspiré,
qui m'a guidé sur le droit chemin. Je vous dois ce que j'étais, ce que je suis et ce que je serais
Inshallah. Soumission, louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

Au prophète MOHAMED paix et salut sur lui

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le professeur KISSANI NAJIB

Professeur agrégée, Chef de service de Neurologie au CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous vous adressons toute notre gratitude, notre profond respect et nos sincères remerciements
pour avoir accepté de présider la présente thèse.

Nous avons eu le privilège d'être une de vos étudiants, et c'est votre enseignement qui a inspiré
notre intérêt à la neurologie .

Grâce à vos compétences, votre sérieux et votre rigueur, vous donnez l'exemple pour vos
étudiants,

Je vous prie de trouver dans ce travail, le témoignage de notre vive considération, et de notre
profond respect.

NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUSE DE THÈSE

Madame la Professeure LOUHAB NISSRINE

Professeur agrégée au service de Neurologie Au CHU Mohammed VI de Marrakech

Permettez-moi de vous exprimer toute ma gratitude pour l'immense honneur que vous me faites
en acceptant de me confier ce travail. Je vous adresse mes sincères remerciements pour avoir
encadré ce travail, et de m'avoir consacré une partie de votre temps précieux au dépend de tous
vos engagements.

Votre disponibilité, votre rigueur, votre perfectionnisme, votre sympathie, votre bienveillance,
votre honnêteté, et toutes vos qualités humaines m'ont permis de mener à bien ce travail.

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient exprimer mes sincères
remerciements et ma profonde reconnaissance. Je vous dédie, chère Maître, ce travail en
témoignage de ma haute considération et de mon sincère respect.

À NOTRE CHER MAITRE ET JUGE DE THÈSE

Madame la Professeur ABOUSSAIR NISRINE

Professeure agrégée, chef de Service de Génétique au CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail de thèse. Nous avons eu le privilège d'être une de vos étudiants. Votre sérieux et vos compétences nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre immense considération et notre profonde gratitude.

À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE

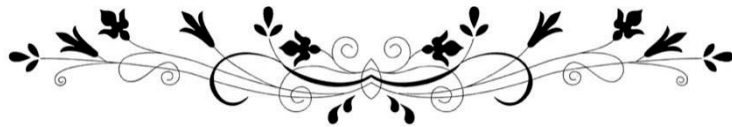
Madame la professeur AL KARIMI SALOUA

Professeure agrégée de Cardiologie au CHU Mohammed VI de Marrakech

Tous nos remerciements pour votre temps précieux, votre disponibilité et votre bienveillance, malgré vos multiples engagements. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse et vous nous avez honorés par votre présence. Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de notre estime, notre profond respect, et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.



Abréviations



Liste des abréviations

MMG	: Maladie Musculaire Génétique
MG	: Myopathie Génétique
DM	: Dystrophie Musculaire
DMD	: Dystrophies Musculaires de Duchenne
DMB	: Dystrophies Musculaires de Becker
DMFSH	: Dystrophie Musculaire Facio-Scapulo-Humérale
LGMD:	Dystrophie Musculaire des Ceintures
LGMDR	: Sarcoglycanopathie
LGMDR5	: Gammarsarcoglycanopathie
MD	: Myopathie Distale
DMC	: Dystrophie Musculaire Congénitale
MC	: Myopathie Congénitale
DM1	: Dystrophie de Steinert
CK	: Créatine Kinase
ENMG	: Electroneuromyogramme
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
BM	: Biopsie Musculaire
IHC	: Immunohistochimie
EFR	: Exploration Fonctionnelle Respiratoire

ECG : Electrocardiogramme
IC : Insuffisance Cardiaque
CMD : Cardio Myopathie Dilatée
MS : Membre Supérieur
MI : Membre Inférieur
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

PUM : Potentiel d'Unité Motrice
SNC : Système Nerveux Central
SNP : Système Nerveux Périphérique
ARN : Acide Ribonucléique
ADN : Acide désoxyribonucléique
PEC : Prise En Charge
ETT : Echocardiographie Transthoracique
FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
VG : Ventricule Gauche
VD : Ventricule Droit
ROT : Réflex Ostéo-Tendineux



Plan

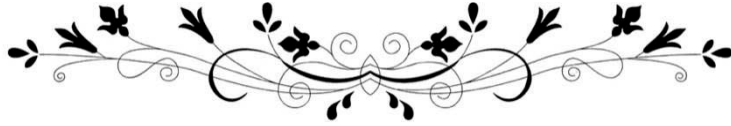


Table des matières

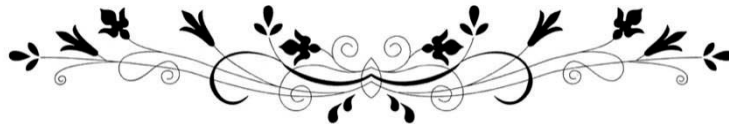
Introduction	- 1 -
PATIENTS ET METHODES	- 4 -
I. Présentation de l'étude :	- 5 -
II. Population cible :	- 5 -
1. Critères d'inclusion :	- 5 -
2. Critères d'exclusion :	- 5 -
III. Recueil des données :	- 5 -
IV. Ethique :	- 6 -
RESULTATS	- 7 -
I. Les données épidémiologiques :	- 8 -
1. Les maladies musculaires génétiques :	- 8 -
2. L'âge :	- 9 -
3. Le sexe	- 9 -
4. L'origine géographique :	- 10 -
II. Les antécédents :	- 10 -
1. La consanguinité :	- 10 -
2. Les cas similaires dans la famille :	- 10 -
III. Les circonstances de découverte :	- 11 -
1. Le mode de début :	- 11 -
2. Le délai de la consultation :	- 12 -
IV. Les données de l'examen clinique :	- 12 -
1. La marche :	- 12 -
2. L'amyotrophie :	- 13 -

3.	L'hypertrophie des mollets :	15
4.	Le signe de Gowers et du Tabouret :	15
5.	Les Réflexes ostéotendineux (ROT) :	15
6.	Le tonus musculaire :	15
7.	La force musculaire :	15
8.	L'examen des muscles crâniens :	16
9.	La myotonie :	16
10.	L'examen orthopédique :	16
11.	Autres atteintes :	17
V.	Les données de l'examen paraclinique :	18
1.	La créatine kinase (CK) :	18
2.	L'électroneuromyogramme (ENMG) :	19
3.	La biopsie musculaire :	19
4.	L'étude génétique :	21
5.	Autres bilans :	21
VI.	La prise en charge :	23
VII.	L'évolution :	25
	DISCUSSION.....	26
I.	Les données épidémiologiques :	27
1.	La fréquence :	27
2.	l'âge :	27
3.	Le sexe :	27
II.	Les antécédents :	28
1.	La consanguinité :	28
2.	Les cas similaires dans la famille :	28

III.	Les maladies musculaires génétiques :.....	- 29 -
1.	Dystrophie musculaire de Duchenne DMD :	- 29 -
2.	Dystrophie musculaire de Becker DMB :.....	- 43 -
3.	Dystrophie musculaire des ceintures LGMD :	- 45 -
4.	Dystrophie musculaire facio–scapulo–humérale DMFSH :	- 59 -
5.	Dystrophie musculaire congénital et myopathie congénitale :	- 67 -
IV.	Les complications :	- 74 -
1.	L’atteinte respiratoire :.....	- 74 -
2.	L’atteinte cardiaque :.....	- 74 -
3.	Les complications orthopédiques :	- 75 -
4.	L’atteinte Nutritionnelle et digestive :	- 77 -
5.	L’atteinte cognitive :.....	- 77 -
6.	Décès :.....	- 78 -
V.	La prise en charge :.....	- 79 -
1.	Thérapeutiques :.....	- 79 -
2.	Prise en charge orthopédique :.....	- 82 -
3.	Prise en charge respiratoire :.....	- 83 -
4.	Prise en charge cardiaque :.....	- 83 -
5.	Prise en charge digestive et nutritionnelle :.....	- 84 -
6.	Prise en charge sociale :.....	- 84 -
	Conclusion	- 86 -
	Annexes	- 89 -
	Résumé	- 106 -
	Bibliographie	- 115 -



Introduction



Les maladies musculaires génétiques (MMG) appartiennent à la catégorie des pathologies rares (moins de 1 cas sur 2000) [1]. Ces maladies concernent aussi bien les enfants que les adultes et peuvent être diagnostiquées à différents moments de la vie.

Ce sont des maladies regroupant des pathologies très variées, Certaines sont d'une extrême gravité, d'autres permettent une vie quasi-normale.

Elles sont d'expressions variables. Le symptôme caractéristique est la progression pendant l'évolution d'une faiblesse musculaire qui se répand sur des groupes de muscles de prédilection.

La classification de nombreuses myopathies génétiques a été basée sur la présentation clinique, plus précisément la topographie de la faiblesse a été le moyen d'identifier le syndrome clinique. Or cette classification a été révisée pour intégrer les tests génétiques.[2]

Les MMG les plus fréquentes sont les dystrophies musculaires progressives de type dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker (DMD et DMB). Suivies par les autres dystrophies tels que la dystrophie facio-scapulo-humérale, des ceintures, distale, oculopharyngée et métabolique.[3]

En période néonatale, les pathologies les plus fréquentes sont les myopathies congénitales (MC), les dystrophies musculaires congénitales (DMC), la dystrophie myotonique congénitale ou maladie de Steinert (DM1).[4]

Le diagnostic peut être évoqué, face à des troubles de la marche, une fatigue musculaire, une impotence fonctionnelle avec des anomalies biologiques isolées (augmentation des enzymes musculaires).

La démarche diagnostique des MMG nécessite des critères cliniques et paracliniques sensibles et spécifiques fiables afin de permettre un diagnostic de certitude précoce et de mieux prendre en charge ces patients. [5]

La précision de l'étiologie est souvent difficile, voire impossible, avant la réalisation d'une biopsie musculaire (études histologiques et moléculaires) et d'une étude génétique.

L'amélioration du diagnostic et les progrès de la prise en charge ont permis, pour la plupart de ces maladies, un allongement considérable de l'espérance de vie s'accompagnant d'une amélioration de la qualité de vie.

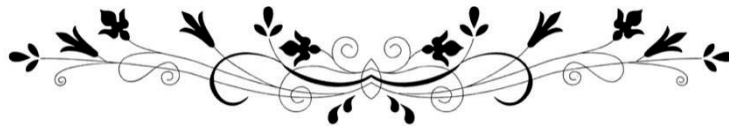
Les patients atteints de maladies musculaires perdent lentement et progressivement leurs facultés motrices et illustrent la situation d'une pathologie chronique avec limitation des capacités. En l'absence de traitement curatif, comme pour un grand nombre de pathologies chroniques pourvoyeuses d'incapacités et de handicaps, l'approche thérapeutique des personnes myopathes est symptomatique. La prise en charge est globale,

pluridisciplinaire et médico-psycho-sociale. La médecine physique et de réadaptation tient une place de premier ordre pour coordonner ces soins.[6]

Peu d'études réalisées au Maroc sur les maladies musculaires, d'où l'intérêt de cette étude rétrospective des dossiers des patients suivis au service de neurologie, et à la consultation spécialisée du nerf et du muscle pour maladies musculaires génétiques au sein du centre hospitalier universitaire MOHAMMED VI de Marrakech. L'objectif est d'établir le profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif de ces patients et comparer nos données avec celles de la littérature.



PATIENTS ET METHODES



I. Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive d'une série de patients atteints de maladies musculaires génétiques suivies à la consultation spécialisée du nerf et du muscle, et au service de neurologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une période allant de janvier 2012 à décembre 2022.

II. Population cible :

1. Critères d'inclusion :

Après l'analyse de tous les dossiers classés « maladie musculaire génétique » dans les archives du service et les registres d'hospitalisation et de la consultation, nous avons retenu tous les patients dont le diagnostic a été posé à l'aide de l'anamnèse, l'examen clinique, l'électroneuromyographie, le dosage de la créatine Kinase (CK), la biopsie musculaire (BM) et l'étude génétique (Annexe I).

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de l'étude, les patients ayant un dossier médical incomplet ou des données insuffisantes.

III. Recueil des données :

Une fiche d'exploitation (Annexe II) a été élaborée afin de collecter les différentes données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives à partir des dossiers des malades et des données du suivi en consultation. La gestion de la base de données a été faite par Excel 365.

Pour chaque patient, nous avons relevé les données suivantes :

- Données épidémiologiques (l'âge de début, l'âge du diagnostic, sexe, l'origine...).
- Renseignements cliniques (antécédents personnels et familiaux, signes cliniques, examen neurologique ...).
- Résultats des explorations paracliniques (CK, ENMG, biopsie musculaire...).
- Prise en charge médicale et non médicale ainsi que l'évolution.

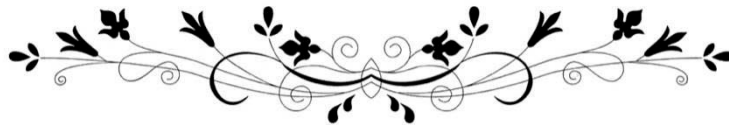
IV. Ethique :

L'analyse des dossiers de manière rétrospective ne nécessite pas un consentement du patient, et ce type de travail ne demande pas de soumission formelle à une commission d'éthique.

Cependant, des considérations éthiques ont été respectées tout au long de l'étude telles que le respect de l'anonymat et la non-divulgateion du secret médical.



RESULTATS



I. Les données épidémiologiques :

1. Les maladies musculaires génétiques :

Dans cette étude, nous avons rapporté une série de **85 patients** présentant une maladie musculaire génétique, au sein du service de Neurologie au centre hospitalier universitaire MOHAMED VI à Marrakech sur une durée de 10 ans allant de janvier 2012 à décembre 2022.

Elles sont dominées par les 32 cas de myopathie de Duchenne (38%), suivies de 23 patients présentant une myopathie des ceintures (27%) dont 8 cas présentant une sarcoglycanopathie (9%), Dans notre étude, 8 patients présentant une myopathie Facio-Scapulo-Humérale (9%), 5 patients ayant une myopathie de Becker (6%). 4 patients avaient une myopathie congénitale (5%). Le diagnostic de maladie Steinert a été retenu chez 4 patients (5%). Une myopathie mitochondriale a été diagnostiquée chez 4 patients (5%). 3 patients présentant une myopathie distale (3%), et 2 patients une myopathie oculopharyngée (2%).

Tableau I : Répartition des patients ayant une maladie musculaire génétique

Maladie musculaire		Nombre	Pourcentage
Myopathie de Duchenne		32	38%
Myopathie de Becker		5	6%
Myopathie des ceintures	Sarcoglycanopathie	8	9%
	Autres	15	18%
Myopathie Facio-Scapulo-Humérale		8	9%
Myopathie congénitale		4	5%
Myopathie distale		3	3%
Maladie de Steinert		4	5%
Myopathie mitochondriale		4	5%
Myopathie oculopharyngée		2	2%

2. L'âge :

La moyenne d'âge de nos patients était de 20 ans avec des extrêmes allant de 2 ans à 62 ans.

Les myopathies héréditaires étaient prédominantes entre 16 et 30 ans. La répartition des patients en fonction de l'âge est illustrée dans la figure 1.

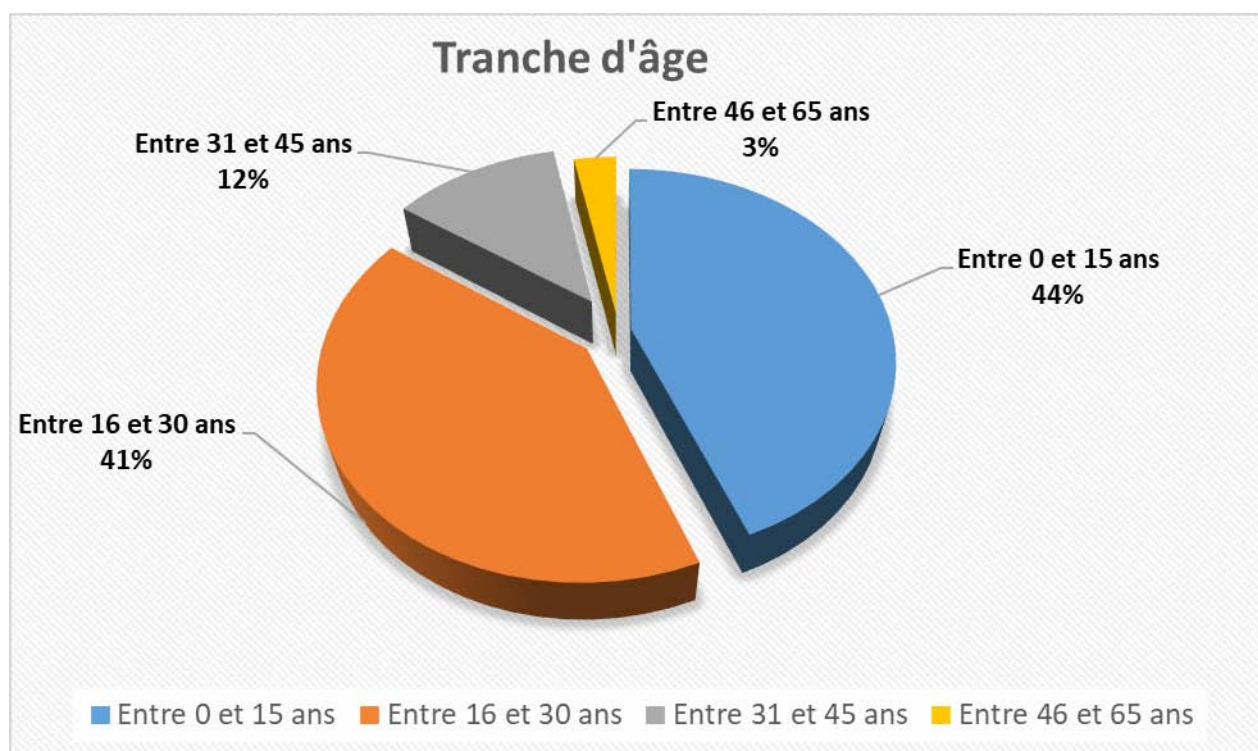


Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

3. Le sexe

Nous avons colligé sur 85 patients, 27 femmes (32%) et 58 hommes (68%). Ainsi, le sexe masculin a été le plus représenté dans notre série avec un sex-ratio H/F \approx 2,1.

4. L'origine géographique :

55 patients étaient d'origine rurale (65%) et 30 patients étaient d'origine urbaine(35%)

II. Les antécédents :

1. La consanguinité :

Dans notre série, 31 patients étaient issus d'un mariage consanguin avec un pourcentage de 36 %. Tandis que 54 patients atteints étaient issus d'un mariage non consanguin (64 %).

2. Les cas similaires dans la famille :

Les cas similaires ont été retrouvés chez :

- 25 patients (29%) : dont 19 patients avaient des apparentés au 1er degré (22%) et 6 patients au 2ème degré(7%), parmi ces cas similaires. Le diagnostic de Myopathie de Duchenne a été retrouvé chez 2 jumeaux de sexe masculin.
- 60 patients (71%) n'avaient aucun cas similaire dans la famille.

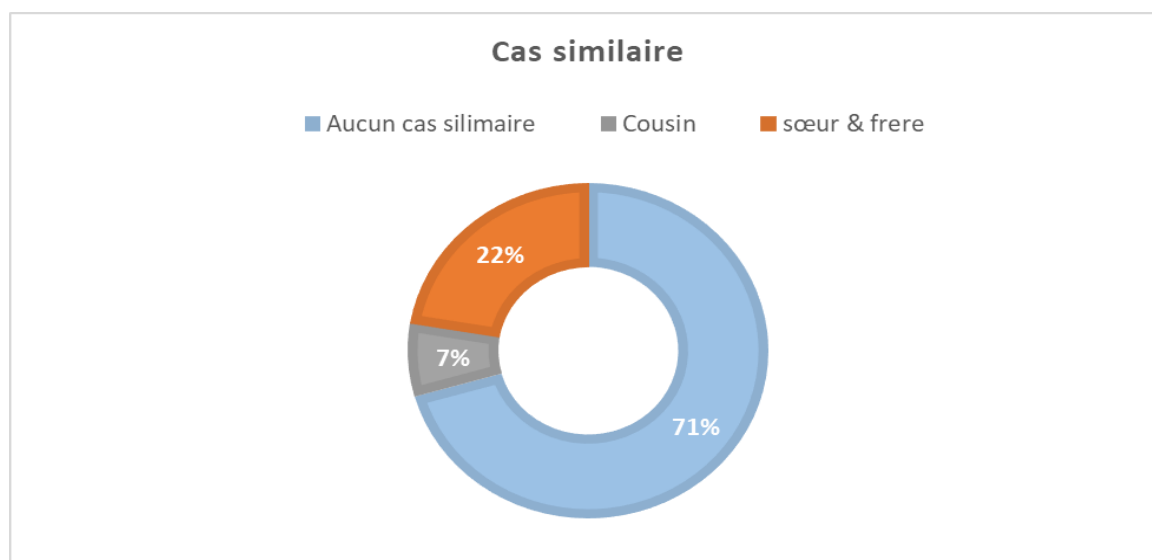


Figure 2 : Répartition des patients selon les cas similaires dans la famille

III. Les circonstances de découverte :

1. Le mode de début :

Le mode de début le plus fréquent était **des troubles de la marche** retrouvé chez 34 patients (40%).

La difficulté à monter les escaliers était rapportée chez 27 patients (32%).

La fatigabilité musculaire était retrouvée chez 19 patients (22%).

La difficulté à courir concernait 16 patients (19%).

Une impotence fonctionnelle des membres inférieurs (MI) a été constatée comme premier symptôme de la maladie chez 7 patients (8%).

Les troubles oculomoteurs à type de ptosis et ophtalmoplégie retrouvés chez 4 patients ayant une mitochondriopathie (5%), et La dysarthrie chez 2 patients (2%) présentant une myopathie oculopharyngée.

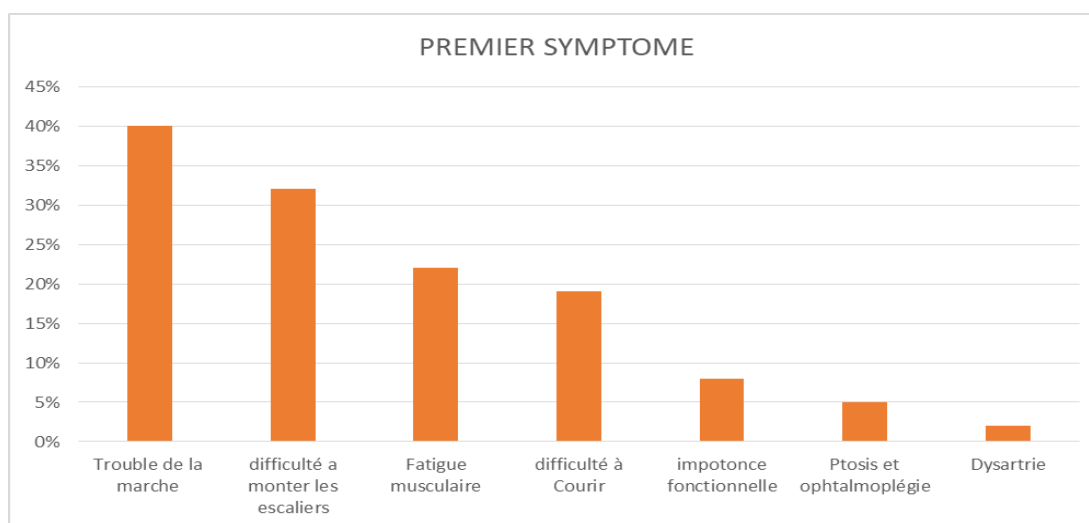


Figure 3 : Répartition en fonction du premier symptôme observé

2. Le délai de la consultation :

35 patients soit 41% avaient consulté dans un délai de 0 à 6 ans. Les autres patients avaient consulté après 6 ans de début des symptômes (figure 4).

Le délai moyen de consultation était de 9 ans.



Figure 4 : Délai de consultation des patients ayant une maladie musculaire

IV. Les données de l'examen clinique :

1. La marche :

- 9 patients avaient une marche Impossible (11%).
- 6 patients avaient une marche avec aide (7%).
- 62 patients avaient des troubles de la marche (73%), la marche était dandinante chez 48 patients, avec un équinisme chez 7 patients et un steppage chez 7 patients.
- 8 patients avaient une marche normale (9 %).

2. L'amyotrophie :

L'amyotrophie était présente chez 23 patients (27%) ; dont 8 patients ayant la DMFSH (Figure 5), et les autres ayant la myopathie de Duchenne et des ceintures. L'amyotrophie des masséters et des muscles distaux était présente chez 4 patients ayant une myotonie de Steinert (5%).

58 patients n'avaient pas d'amyotrophie au moment du diagnostic (68%).

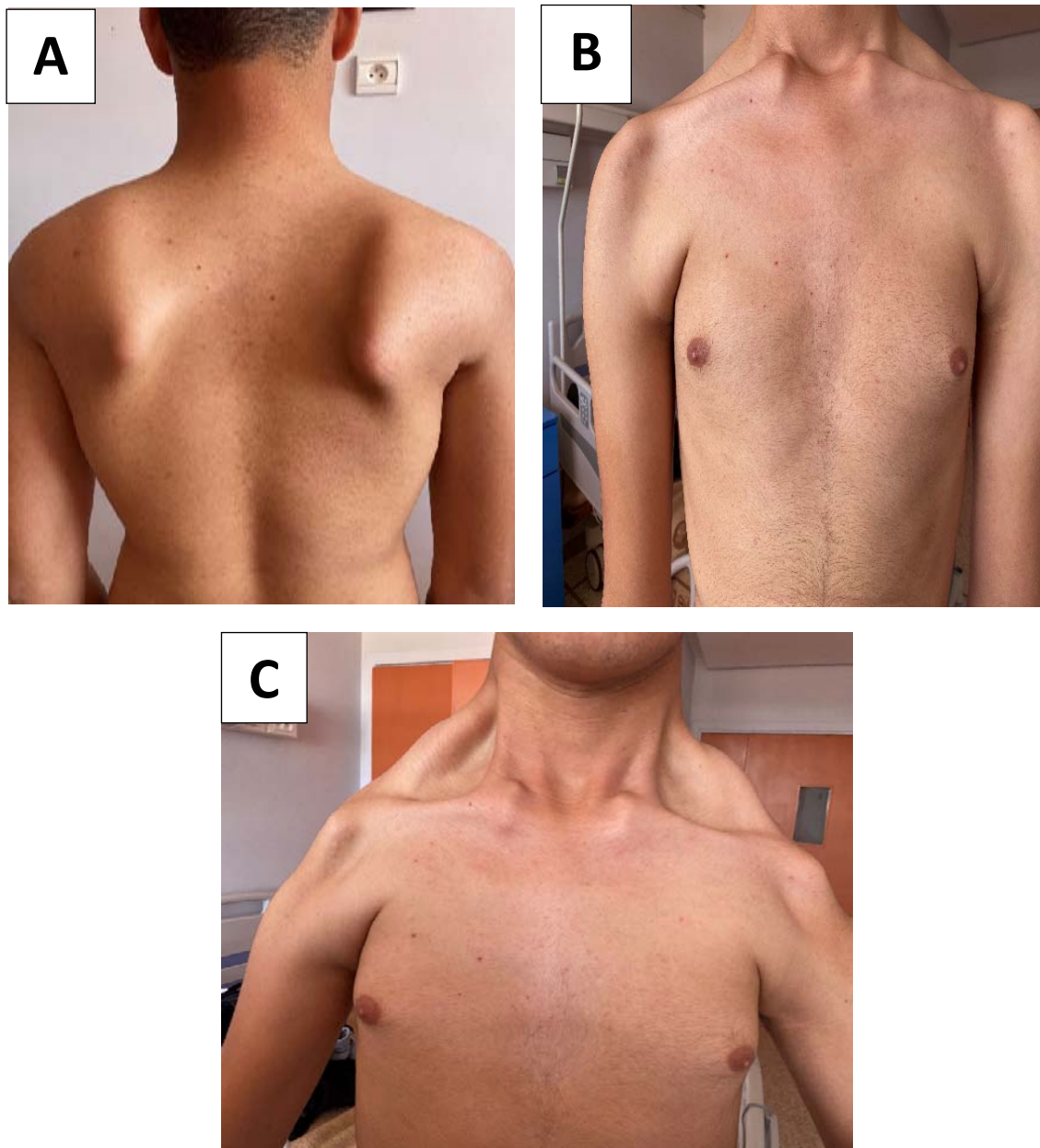


Figure 5 : Patient de 22 ans ayant une DMFSH, présente une amyotrophie des muscles de la ceinture scapulaire : Décollement des deux scapulas (A), Accentuation des plis pectoraux (B), Accentuation des creux axillaires et aspect en polly-hill (C).

3. L'hypertrophie des mollets :

23 patients de notre série (27%) présentaient une hypertrophie des mollets ayant une dystrophie musculaire type Duchenne et Becker. Et 62 patients n'avaient pas d'hypertrophie (80%).

4. Le signe de Gowers et du Tabouret :

- Le signe du Tabouret était présent chez 41 patients (48%).
- Le signe de Gowers était présent chez 22 patients (26%).

5. Les Réflexes ostéotendineux (ROT) :

Les ROT étaient conservés aux 4 membres chez 36 patients (42%).

Les ROT étaient conservés aux 2 membres inférieurs chez 2 patient (2,5%).

Les ROT étaient diminués aux 2 membres inférieurs chez 2 patient (2,5%).

Les ROT étaient vifs chez 4 patients (5%).

Les ROT étaient Abolis chez 41 patients (48%).

6. Le tonus musculaire :

26 patients présentaient une hypotonie musculaire soit (30%). 59 patients avaient un tonus musculaire conservé (70%).

7. La force musculaire :

La force musculaire était déficitaire en proximal chez les patients ayant une dystrophie musculaire, côté entre 0/5 et 3/5 aux 2MI chez 57 patients, et entre 2/5 et 4/5 aux 2MS chez 28 patients.

Le déficit moteur était distal chez un patient ayant une dysferlinopathie, chez 4 patients ayant une myotonie de Steinert et 3 patients ayant une myopathie distale dont l'étiologie est non encore connue.

8. L'examen des muscles crâniens :

La biparésie faciale était présente chez 8 patients (9%) ayant une myopathie FSH.

L'ophtalmoplégie binoculaire et ptosis bilatérale étaient présents chez les 4 patients (5%) ayant une mitochondriopathie.

9. La myotonie :

La myotonie est définie par un retard à la décontraction des muscles, était présente au niveau des mains chez 4 patients (5%) ayant une myotonie de Steinert.

10. L'examen orthopédique :

- **La déformation du rachis :**

42 patients (49%) présentaient une hyperlordose lombaire ; dont 32 ayant une maladie de Duchenne, et 10 patients ayant une myopathie des ceintures.

- **La rétraction tendineuse :**

Les rétractions tendineuses étaient dominées par la rétraction du tendon d'Achille chez 18 patients (21%).

Les rétractions des ischiojambiers étaient présentes chez 6 patients au moment du diagnostic (7%).

- **La scoliose :**

La scoliose dorso lombaire était présente chez 6 patients (7%) confinés au fauteuil roulant au moment du diagnostic.

43 patients (50%) n'avaient aucune déformation orthopédique au moment du diagnostic.

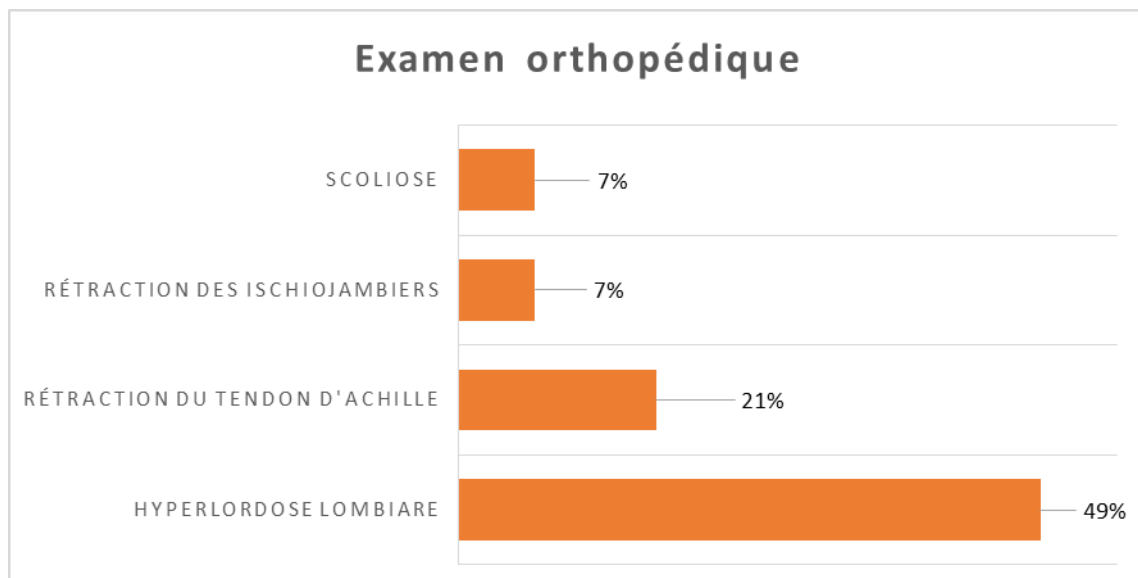


Figure 6 : Répartition des patients selon les déformations orthopédiques

11. Autres atteintes :

a. Atteinte respiratoire :

- 10 patients (12%) avaient des céphalées matinales avec une dyspnée d'effort.

b. Atteinte cardiaque :

- A l'admission les patients étaient asymptomatiques.

c. Atteinte endocrinienne :

- 2 patients adultes (2%) avaient des nodules thyroïdiens, et un patient (1%) âgé de 50 ans avait un goitre diffus

d. Autres :

- L'alopécie et la cataracte bilatérale étaient présentes chez tous les patients ayant une maladie de Steinert.

12. Les données de l'examen paraclinique :

1. La créatine kinase (CK) :

Le dosage de la CK était réalisé chez tous les patients. Les résultats sont répartis comme suit :

La CK était très élevée :

- Chez 32 patients (38%) ayant une myopathie de Duchenne, entre 1590 U/L à 75480 U/L. avec une moyenne de CK à 5786,6 U/L.
- Chez 23 patients (27%) ayant une myopathie des ceintures, entre 1021 U/L à 8656 U/L. avec une moyenne de CK à 2083,6 U/L.

La CK était élevée :

- Chez 19 patients (22%) ayant une dystrophie musculaire allant de 634 U/L à 3582U/L. avec une moyenne de 1027U/L

La CK était normale chez 11 patients (13%).

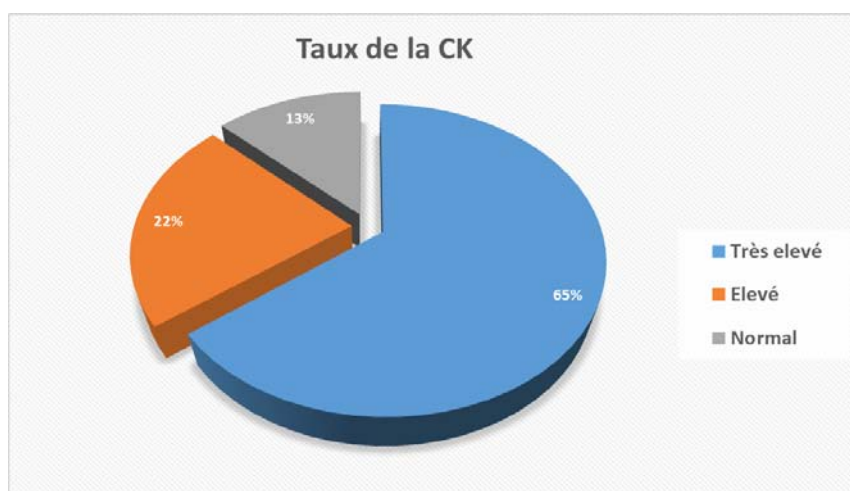


Figure 7 : Le taux de CK chez les patients ayant une maladie musculaire génétique

2. L'électroneuromyogramme (ENMG) :

L'ENMG a été réalisé chez tous les patients confirmant une atteinte musculaire :

- L'étude de la conduction nerveuse motrice et sensitive était normale chez tous les patients.
- L'étude de l'activité musculaire à l'aiguille montrait un tracé de faible amplitude, de durée brève et riche à un effort minime dans les muscles atteints (figure 8).
- Les salves myotoniques et pseudo myotoniques étaient retrouvées chez 4 patients atteints de myotonie de Steinert.

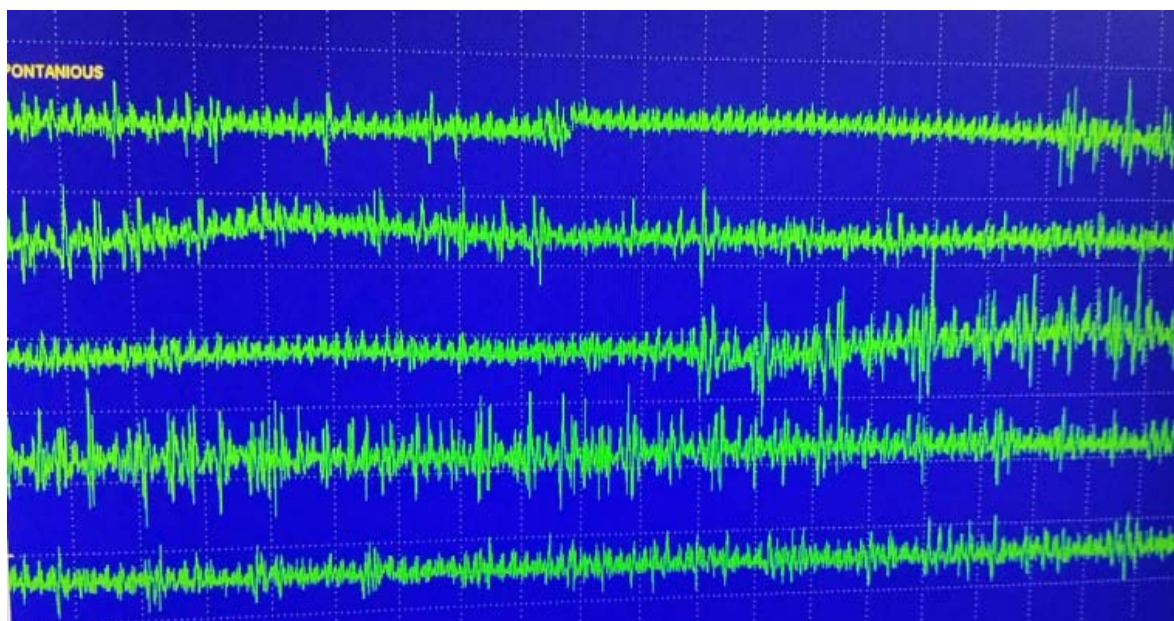


Figure 8 : Tracé d'effort d'ENMG d'un patient suivi pour DMD montrant des PUM de durée brève et de faible amplitude avec recrutement spatial précoce à un effort faible

3. La biopsie musculaire :

La biopsie musculaire (BM) avec étude immunohistochimique était réalisée chez 48 patients (56%). Confirmant une :

- Myopathie de Duchenne chez 20 patients (24%).
- Sarcoglycanopathie chez 8 patients (9%).
- Un cas de dysferlinopathie (1%).
- Et non concluante chez 19 patients (22%).
- Pour les cas de mitochondriopathie (5%) la biopsie musculaire n'a pas été réalisée par manque de réactifs.

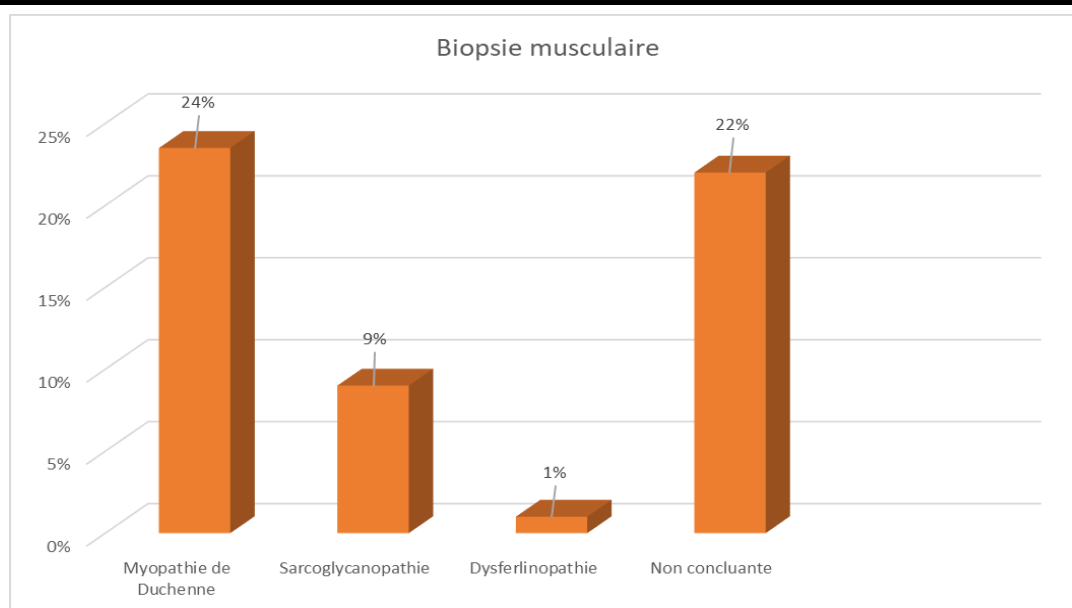


Figure 9 : Répartition des patients selon les résultats de la biopsie musculaire

4. L'étude génétique :

25 patients ont bénéficié d'une étude génétique de l'ensemble des cas de notre série (29%). Chaque patient avait bénéficié de l'étude moléculaire se rapportant à son expression clinique.

17 patients ont bénéficié de l'étude du gène DMD dont 15 (18%) étaient positives, montrant une délétion des exons 50, 51 et 52 du gène DMD.

8 patients ont bénéficié de l'étude du gène SGCG dont 6 (7%) étaient positives.

5. Autres bilans :

a. Bilan cardiaque :

- L'ECG et l'échocœur étaient réalisés de façon annuelle chez tous les patients.
- Le bilan cardiaque était normal au moment du diagnostic, 6 patients (7%) suivis pour myopathie de Duchenne présentait une cardiomyopathie dilatée.

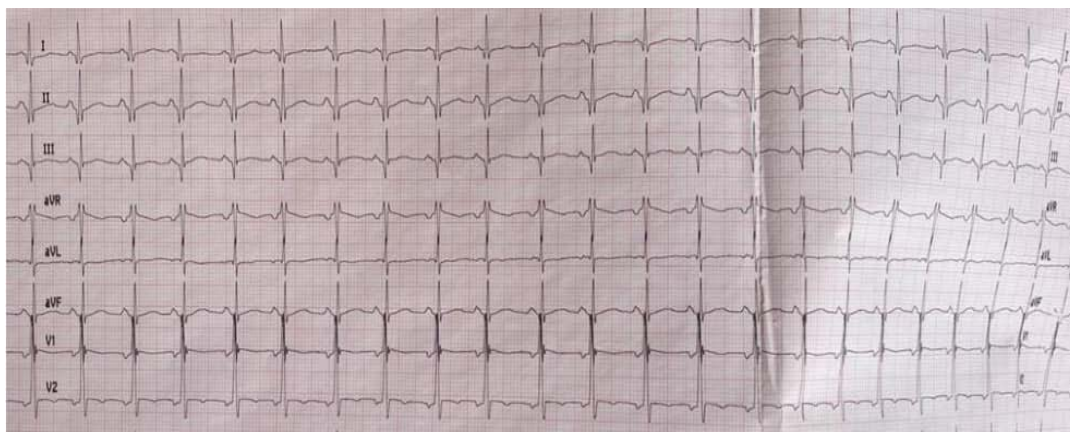


Figure 10 : ECG d'un patient ayant une myopathie de Duchenne et cardiomyopathie dilatée, s'inscrit en RSS, axe du cœur normal, sans trouble de la repolarisation.

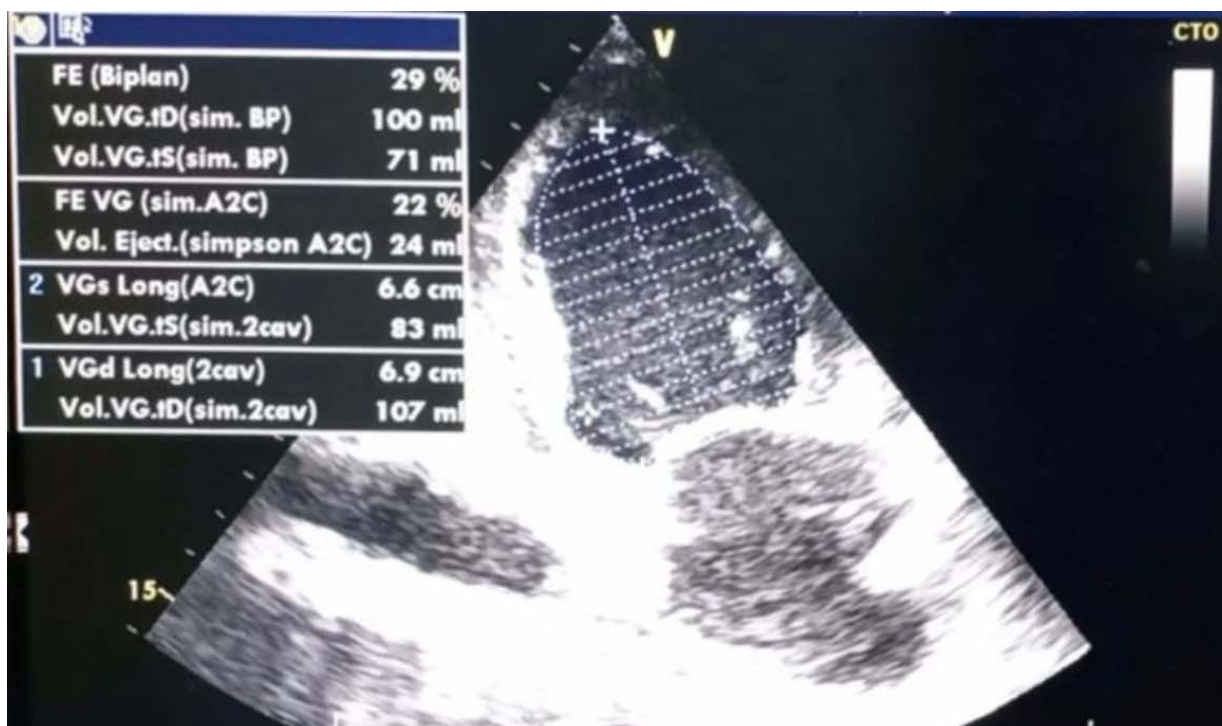


Figure 11 : ETT d'un patient suivi pour myopathie de Duchenne qui montre un aspect de cardiopathie hypokinétique globale (survenue à l'âge de 17 ans) en dysfonction sévère du FEVG=29%.

b. Bilan respiratoire :

L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) montrait un syndrome restrictif chez 10 Patients (12%) suivis pour myopathie de Duchenne.

c. Radiographie du rachis :

La radiographie du rachis était réalisée chez 6 patients (7%) ayant une scoliose dorso lombaire.

V. La prise en charge :

La prise en charge des maladies neuromusculaires nécessite des consultations spécialisées pluridisciplinaires.

A Marrakech, quelques réunions spécialisées ont été organisées au service de neurologie au CHU Mohammed VI, puis un réseau multidisciplinaire a été établi avec les collègues cardiologues, Médecins physiques et réadaptations, pneumologues, généticiens, chirurgiens orthopédiques et psychologues.

Une consultation spécialisée en neuromusculaire a été créé en 2012, une fois le diagnostic de maladie musculaire est évoqué, le patient passe le même jour chez les collègues pour complément de bilan.

a. Traitement médical :

Il n'existe pas de traitement médical curatif, les essais cliniques sont en cours d'évaluation.

La corticothérapie était prescrite chez 15 patients (18%) ayant une myopathie de Duchenne à raison de 0,5 à 1 mg/kg.

L'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) à faible dose a été prescrit chez tous les patients suivis pour myopathie de Duchenne, ayant une fonction cardiaque préservée, ce traitement permet de réduire la survenue d'une cardiomyopathie dilatée et l'insuffisance cardiaque sévère.

La carbamazépine a raison de 600 mg/jour a été administrée chez tous les patients suivis pour la maladie de Steinert.

b. Traitement non médical :

❖ Kinésithérapie :

La kinésithérapie est la base de la prise en charge des patients. Elle est réalisée chez tous les patients de notre série.

Le protocole est le suivant :

- La mobilisation active et passive,
- Les étirements musculaires,
- Les postures,
- Les massages.

Le reste du protocole est planifié en fonction du degré d'handicap des patients.

La kinésithérapie respiratoire précoce est indiquée si besoin, en cas d'insuffisance respiratoire, une ventilation assistée est proposée.

❖ Prise en charge orthopédique :

En cas d'échec de la rééducation motrice seule, une prise en charge orthopédique est proposée pour corriger les déformations et les rendre acceptables pour la fonction ou le confort.

Chez nos patients, des orthèses de posture ont été utilisées chez 50 patients (59%) à base d'orthèses suro pédieuses contre le varus équin.

Les orthèses cruro pédieuses ont été acceptées et utilisées seulement chez 6 patients.

Le corset Garchois a été indiqué chez les patients ayant un rachis effondré, et en cas de scoliose mais utilisé seulement chez 10 patients.

La ténotomie a été réalisée chez les patients ayant une déformation sévère des pieds (15 patients).

VI.L'évolution :

Les patients ont été suivis régulièrement sur une durée de de 10 ans.

Les patients ayant une myopathie de Duchenne, la corticothérapie a retardé l'évolution de la maladie de 3 à 4 ans. 60% des patients sont devenus non ambulants.

Pour les patients ayant une sarcoglycanopathie, 50 % sont confinés au fauteuil roulant.

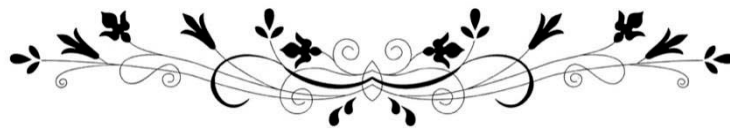
Le décès est survenu chez 6 patients, (7%) par atteinte respiratoire et cardiaque (4 cas de myopathie de Duchenne, un cas de myopathie congénitale et un cas de sarcoglycanopathie)

Les 2 patients jumeaux ayant une myopathie de Duchenne ont développé une cardiopathie dilatée à l'âge de 17 ans, ils étaient sous IEC depuis l'âge de 7 ans mais perdus de vue pendant la période de COVID.

Pour les autres cas, leur état était stable, sans complications orthopédiques ni cardiorespiratoires.



DISCUSSION



I. Les données épidémiologiques :

1. La fréquence :

Les maladies musculaires héréditaires constituent un groupe d'affections musculaires hétérogènes rares. En 2016, leur prévalence globale était de 5900/100000 habitants en Espagne. [7]

Tableau II : Répartition de la fréquence selon les séries :

Série	Pagola Lorz et al	F.L.M Norwood et al	Stela Lefter et al	S.A.Husebye et al	Notre série
Nombre de cas	378	836	841	89	85

2. l'âge :

Notre série rejoint les données de la littérature, qui se traduit par l'atteinte pendant l'enfance ou encore à l'âge adulte.

L'âge moyen de diagnostic selon l'étude de **Pagola Lorz et al.** [7] était de 2 ans avec des intervalles allant de 1 à 89 ans. La prévalence par âge la plus élevée a été obtenue par la tranche d'âge comprise entre 45 et 54 ans.

L'âge moyen de diagnostic dans notre série était de 20 ans avec des extrêmes d'âge allant de 2 à 62 ans. La prévalence par âge la plus élevée a été obtenue par la tranche d'âge comprise entre 16 à 30 ans.

3. Le sexe :

Dans notre série, les hommes (68%) sont les plus touchés par rapport aux femmes (32%), avec un sex ratio=2,1.

Dans l'étude de **Pagola Lorz et al** [7], les sujets atteints constituent 56,61% d'hommes et 43,69% de femmes. Et la prévalence était statiquement plus élevée chez les hommes que chez les femmes pour les personnes moins de 15ans, 25 à 34 ans et 75 à 84 ans.

Ces résultats concordent avec une étude faite en 2014 pour la population pédiatrique au sein de Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès qui trouve une prédominance masculine de 69,8% et 31,2% des filles. [8]

II. Les antécédents :

1. La consanguinité :

Selon l'étude faite en 2014 au CHU Hassan II de Fès au profit de 63 cas, 25 cas soit 39,6% étaient issus de mariages consanguins soit de 1^{er} degré ou 2^{ème} degré. [8]

Une autre étude faite en 2022 également au sein de CHU Hassan II de Fès trouve 33% des patients étaient issus de mariages consanguins soit de 1^{er} degré ou 2^{ème} degré. [9]

Dans notre série 36% des patients étaient issus de mariages consanguins de 1^{er} degré ou 2^{ème} degré.

2. Les cas similaires dans la famille :

Selon l'étude faite en 2014 au CHU Hassan II de Fès, 24 cas soit 38% avaient des cas similaires dans la famille : 8 cas avaient des sœurs ou des frères du même tableau clinique, 6 cas avaient des cousins ou cousines présentant les mêmes symptômes, et 10 cas leurs oncles ou tantes étaient atteints des mêmes signes cliniques.[8]

Dans notre série 25 patients avaient des cas similaires dans la famille avec un pourcentage de 29%.

III. Les maladies musculaires génétiques :

1. Dystrophie musculaire de Duchenne DMD :

1.1 Bases génétiques :

a. Le gène responsable :

La mise en évidence du gène DMD constitue le premier succès de la génétique inverse, la démarche qui consiste à localiser, isoler et cloner le gène impliqué dans une maladie génétique puis à identifier la ou les protéine(s) pour la (les) quelle(s) il code. [10-11]

Au début des années 1980, différentes équipes localisèrent le gène causal de la maladie au niveau de la région Xp21 du chromosome X. Le chromosome et la position étant connus, le gène appelé «DMD » fut ensuite isolé par le groupe de Kunkel en 1986. Formé de 2,4 millions de nucléotides (soit 1 % de la longueur du chromosome X), le gène codant pour la dystrophine est le plus grand gène humain connu à ce jour. [12]

Le gène DMD occupe 0,1% du génome humain et 1,5% de la séquence du chromosome X. [10]

b. La dystrophine :

La dystrophine a été identifiée il y a près de 30 ans comme étant la protéine déficiente dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). [10]

C'est une protéine du cytosquelette (figure 12) exprimée principalement au niveau du muscle strié, composée de 427 kd et de 3685 acides aminés, qui appartient à la famille des protéines b-spectrine/a-actinine. Elle est composée d'un domaine N-terminal de liaison à l'actine, d'un domaine central (rod-like domain) composé de 24 unités répétitives, d'un domaine C-terminal riche. La dystrophine fait partie du complexe dystrophinique. Ce complexe (dystrophin-associated protein complex) sert de lien entre l'actine du cytosquelette et la matrice extracellulaire. Il permet une stabilisation du sarcolemme pendant les phases de contraction et de relaxation et transmet à la matrice extracellulaire la force générée au niveau

des sarcomères. Il est constitué de protéines transmembranaires, cytoplasmiques et extracellulaires.[13]

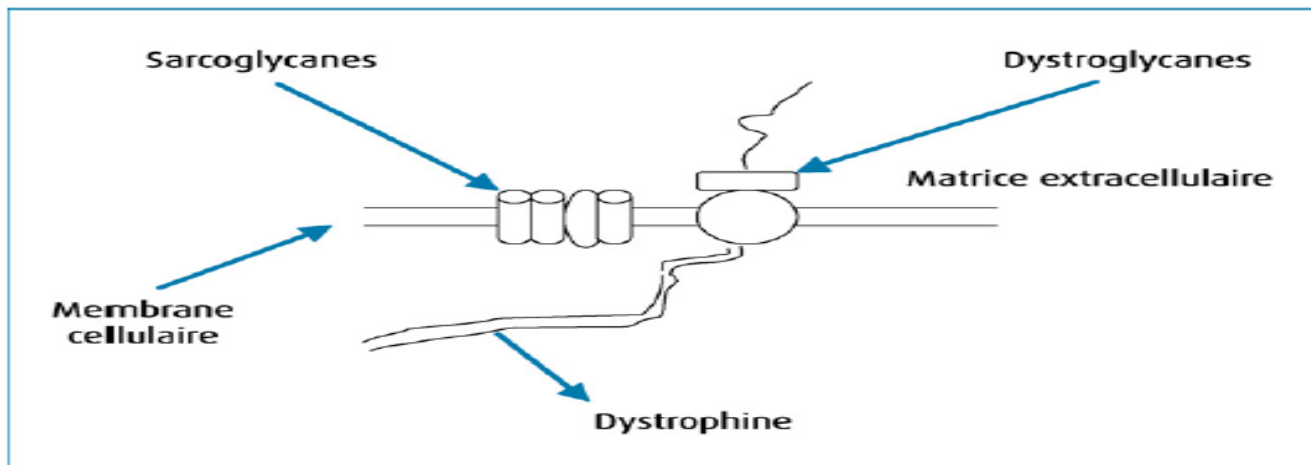


Figure 12 : Représentation schématique de la dystrophine et du complexe dystrophinique. [13]

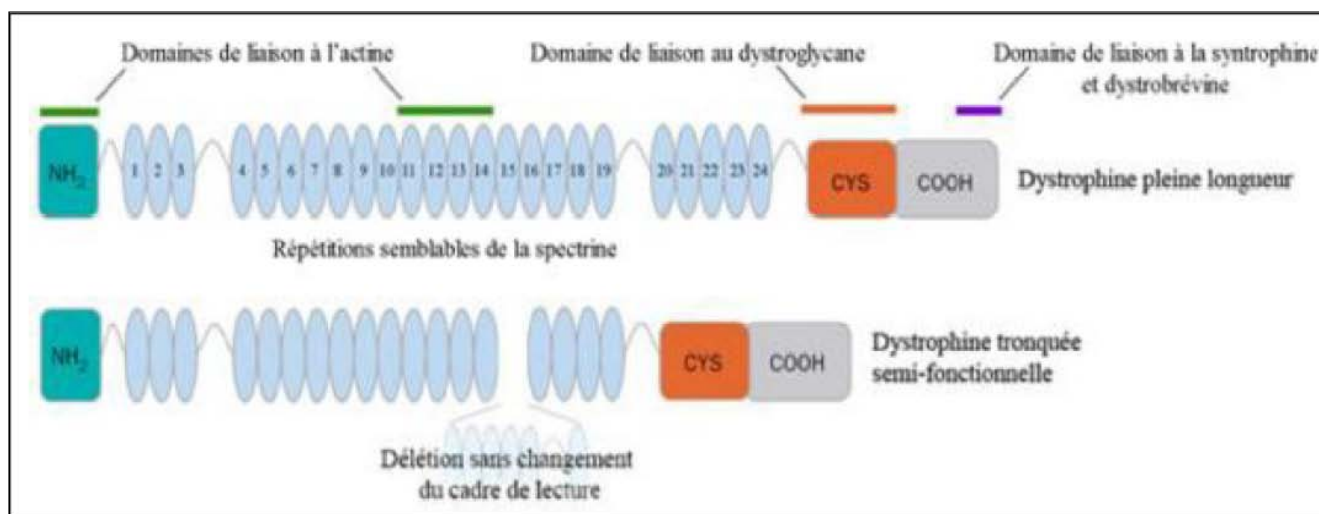


Figure 13 : Représentation structurale des quatre modules de la dystrophine

NB : Le domaine N-terminal (turquoise) ; le domaine central (bleu) ; le domaine riche en résidus cystéines (orange) et le domaine C-terminal (gris)

Le rôle premier de la dystrophine est de contribuer au maintien de l'intégrité structurale de la fibre musculaire, par ses interactions avec le cytosquelette et le CPAD. Elle permet au sarcolemme et aux tissus environnants via la matrice extracellulaire de faire face au stress mécanique que représente la contraction des myofibrilles. [12]

Campbell et al. ont démontré par immunohistochimie dès 1989, que la dystrophine se localise au niveau de la membrane des fibres musculaires et qu'elle est étroitement liée à un complexe glycoprotéique sarcolemmique. [14]

c. Le mode de transmission :

La dystrophie musculaire de Duchenne est une maladie génétique caractérisée par une anomalie du gène DMD, localisé sur le chromosome X au locus p21. [15]

Sa grande taille et sa complexité expliquent la fréquence élevée des mutations dans la population générale, avec environ 1/3 des cas de Dystrophies musculaires de Duchenne résultant de nouvelles mutations spontanées, dites de novo . Les 2/3 autres cas, sont transmis sur un mode récessif liés à l'X, et touche préférentiellement les garçons.[16]

Schématiquement, les femmes conductrices de la mutation, sous forme hétérozygote, ne développent pas de symptômes de la maladie, étant donné qu'elles portent une forme "non mutée" du gène DMD (Généralement héritée du père qui est phénotypiquement sain).

Cela dit, 2,5% à 7,8% des femmes conductrices peuvent manifester la maladie si elles sont sujettes à un biais de l'activation de l'X ou d'une anomalie chromosomique de l'X.[16]

En contrepartie, les hommes porteurs d'un gène DMD muté, sous forme hémizyote, présentent toujours un phénotype Duchenne ou Becker, car ils ne sont pas porteurs d'une copie "non mutée". Ainsi, la maladie agit chez les hommes comme une maladie autosomique dominante.

Pour présenter un phénotype « Maladie de Duchenne » un individu doit porter 1 seul allèle muté (DMD muté) hérité de sa mère. La mère est donc obligatoirement une porteuse saine de cet allèle récessif sur l'un de ses chromosomes X, et elle est donc hétérozygote X Avec

le père sain, et donc ne portant aucune mutation du gène DMD sur son chromosome X unique, chaque naissance donne lieu à une probabilité de 50% pour que la mère transmette l'allèle muté à ses enfants, avec une probabilité de 25% pour avoir un garçon malade, et de 25% pour avoir une fille porteuse saine. Ainsi, il reste une probabilité de 50% à chaque naissance pour transmettre l'allèle sain par la mère, avec 25% de chance d'avoir un garçon sain ou une fille saine respectivement. Ce qui fait que 50% des filles seront porteuses saines, alors que 50% des garçons seront malades.[16]

Ces règles de transmission ne s'appliquent qu'à 70% des cas. Ainsi, 30% des cas de dystrophies musculaires de Duchenne sont causées par des mutations de novo.[16]

1.2 La prévalence :

La myopathie de Duchenne est une pathologie récessive liée à l'X, avec une incidence estimée à 1 cas pour 3600 naissances vivantes masculines (27.77 par 100000 habitants). Elle figure parmi les myopathies les plus fréquentes et les plus sévères. [17]

Une méta-analyse récente de la littérature scientifique, publiée en 2019, a été réalisée pour évaluer la fréquence globale des maladies musculaires héréditaires en nord de l'Espagne—plus précisément en Navarre—entre l'année 2000 et 2015.

Cette étude a montré une prévalence de la dystrophie musculaire de Duchenne estimée à 0,94/100 000. Avec 15 sujets atteints de dystrophie musculaire de Duchenne parmi 378 sujets atteints de maladies musculaires héréditaires résidaient en Navarre. [7]

Tableau III : Taux de prévalence de la DMD

Pays	Prévalence	Référence
Danemark	5,5	Jeppesen et al [18]
Canada	10,6	Mah et al [19]
Norvège	16,2	Rasmussen et al [20]
USA	10,2	Romitti et al [21]
Puerto Rico	5,2	Ramos et al [22]

1.3 Le diagnostic clinique :

a. L'âge et mode de découverte :

Dans notre étude, l'âge moyen d'apparition des symptômes était de 3 ans.

Selon **Humbertclaude et al.** [23] l'âge moyen d'apparition des symptômes de 2ans et 10 mois.

Selon **Amico et al.** [25] l'âge moyen d'apparition des symptômes est de 31 mois.

Quant au mode de début, 40 % de nos patients ont présenté des troubles de la marche fréquemment associée à une difficulté à monter les escaliers ou à courir.

Ceci concorde parfaitement avec l'histoire et l'évolution naturelle des formes classiques des dystrophinopathies, qui se manifestent au début par une altération de la marche avec des

chutes répétitives, et qui évoluent au final à une perte totale de la marche à moyen et long terme. [26]

Tableau IV : Les premiers symptômes de la myopathie de Duchenne rapportés par deux études.

	Premiers symptômes
Humbertclaude et al., 2013 [23]	Le premier signe clinique est le plus souvent une anomalie de la fonction motrice (69 % des cas), avec des difficultés à la marche, à la montée des escaliers, à la course ou une faiblesse musculaire globale, décalage des acquisitions psychomotrices (28 %), un décalage purement cognitif (3,5%).
D'Amico et al., 2017 [25]	Retard moteur 15,9%, Faiblesse musculaire 14%, marche sur la pointe des pieds 5,2%, retard de parole 1%, troubles intellectuels 2,6%. Taux de CK élevé persistant 44,3%, taux élevé de transaminases 36,9%.

b. Le tableau clinique :

La maladie se manifeste rarement avant l'âge de 3ans. Le garçon commence à tomber et des difficultés à se relever. Une faiblesse musculaire gagne progressivement les membres inférieurs (bassin et haut de la cuisse), entraînant des difficultés pour courir et monter les escaliers, ainsi que des chutes fréquentes. Elle touche ensuite les muscles du dos et les membres supérieurs (omoplate et épaule), avec des difficultés pour attraper des objets en hauteur et lever les bras. Les muscles du dos étant situés le long de la colonne vertébrale, leur affaiblissement entraine une scoliose.

La faiblesse de la DMD est caractérisée par une faiblesse proximale des membres inférieurs et du tronc, suivie plus tard par une atteinte des muscles des membres supérieurs et distaux. Une faiblesse des fléchisseurs du cou est généralement présente lors de la présentation, et de nombreux garçons atteints de DMD ne sont jamais capables de sauter.[27]

l'examen comprend une marche dandinante avec les jambes écartées. Une hypertrophie des mollets (figure 14) ainsi qu'un signe de Gowers positif (patient allongé sur le dos, doit se retourner sur le ventre et s'aider des mains pour se relever). Ce dernier signe non spécifique de faiblesse proximale et non pathognomonique de DMD.

Une hyperlordose progressive peut être observée (figure 14).



Figure 14 : Patient âgé de 3 ans atteint de la DM de Duchenne avec hypertrophie des mollets et légère hyperlordose

Selon l'étude faite par **Gowda et al** [28], 47% des cas avaient une difficulté à monter les escaliers et 42% des cas avaient une difficulté à courir, le signe de Gowers était positif chez 51% des cas et 49% des cas avaient une hypertrophie des mollets.

Les muscles respiratoires sont également touchés par la maladie, généralement au moment de l'adolescence. L'altération de leur fonction est accentuée par la survenue d'une déformation de la colonne vertébrale qui gêne la respiration. Cela entraîne des difficultés à expectorer, un encombrement, une impression de souffle court, et la survenue fréquente

d'infections (bronchites pulmonaires). En outre, l'atteinte des muscles abdominaux rend la toux moins efficace pour dégager les voies respiratoires.[29]

L'atteinte du muscle cardiaque (cardiomyopathie) apparaît à un âge variable selon les garçons. Elle survient presque toujours à bas bruit, c'est-à-dire que l'intervalle régulier permet de la détecter. Plus rarement, elle peut se manifester par un essoufflement anormal, des palpitations. C'est un peu comme si avec le temps le cœur devenait de moins en moins sportif : le sang est propulsé moins loin et en moins grande quantité dans la circulation. Du coup, il faut le propulser plus souvent et le cœur bat plus vite. Une surveillance systématique (dès le diagnostic) et régulière (au moins une fois par an) de la fonction cardiaque et la mise en route d'un traitement médicamenteux contribue à retarder l'apparition et à ralentir l'évolution de la cardiomyopathie. [29]

La maladie entraîne enfin une atteinte des muscles du tube digestif associée à des troubles du transit intestinal. Le muscle lisse de l'intestin peine à faire progresser les aliments. Ces troubles peuvent aller de simples ballonnements à des douleurs abdominales, voire à des complications graves comme une occlusion intestinale. Une alimentation équilibrée et riche en fibres est nécessaire dès le plus jeune âge.[30]

La myopathie de Duchenne peut aussi toucher les femmes :

la présence d'une anomalie génétique sur le gène DMD peut entraîner des symptômes chez la femme.[31] Il s'agit de crampes ou de douleurs musculaires, de fatigue musculaire, voire d'un véritable déficit musculaire pour certaines d'entre elles. De même, le muscle cardiaque peut être atteint de façon plus ou moins manifeste et évolutive. Ainsi, même en absence de symptômes, il est conseillé à ces femmes d'avoir une surveillance médicale, notamment cardiaque, tous les cinq ans. Quelques cas exceptionnels de jeunes filles présentant des mutations dans du gène DMD sur les deux chromosomes X ont été rapportés. Elles ont alors développé la maladie. Ce phénomène extrêmement rare ne concerne qu'une dizaine de patientes dans le monde.

1.4 Le diagnostic paraclinique :

a. La créatine kinase :

Une des premières étapes diagnostiques en présence de symptômes musculaires est la mesure du taux de CK sanguins.

Une augmentation du taux des CK dans le sang signifie qu'il y a une sortie de ces enzymes de l'intérieur des cellules vers l'extérieur des cellules (dans le sang).

Cette fuite peut refléter l'existence de lésions de la membrane de la fibre musculaire sans en donner la cause. Par conséquent, l'élévation du taux de CK n'est pas spécifique à la myopathie de Duchenne. Elle reflète une destruction du tissu musculaire sans être un indicateur fiable de l'évolution de la maladie.

Les taux sériques de CK sont nettement augmentés dans la DMD, et sont au moins 10 à 20 fois (souvent 50 à 200 fois) la limite supérieure de la normale avant l'âge de 5 ans. Les concentrations sériques de CK sont élevées même chez les nouveau-nés. Une CK sérique inférieure à 10 fois la normale chez un enfant suspect de DMD au cours des 3 premières années de vie devrait soulever la question d'un diagnostic alternatif. [32]

Le taux de CK décrit un pic entre l'âge de 2 à 5 ans [33], puis commence à diminuer progressivement avec l'âge du patient, et en fonction de l'évolution de la maladie. Ceci revient principalement à la fibrose musculaire qui s'installe.

L'étude de **Tong et al.** [34] rapporte un taux moyen de CK chez les patients DMD de 17293.8 ± 10516.0 , ainsi, dans l'étude de **Nalini et al** [35] le taux moyen de CPK était de 11822.6 ± 8206.9 .

Dans notre étude, 87% des patients ayant bénéficié d'un dosage des CK sont revenus élevés.

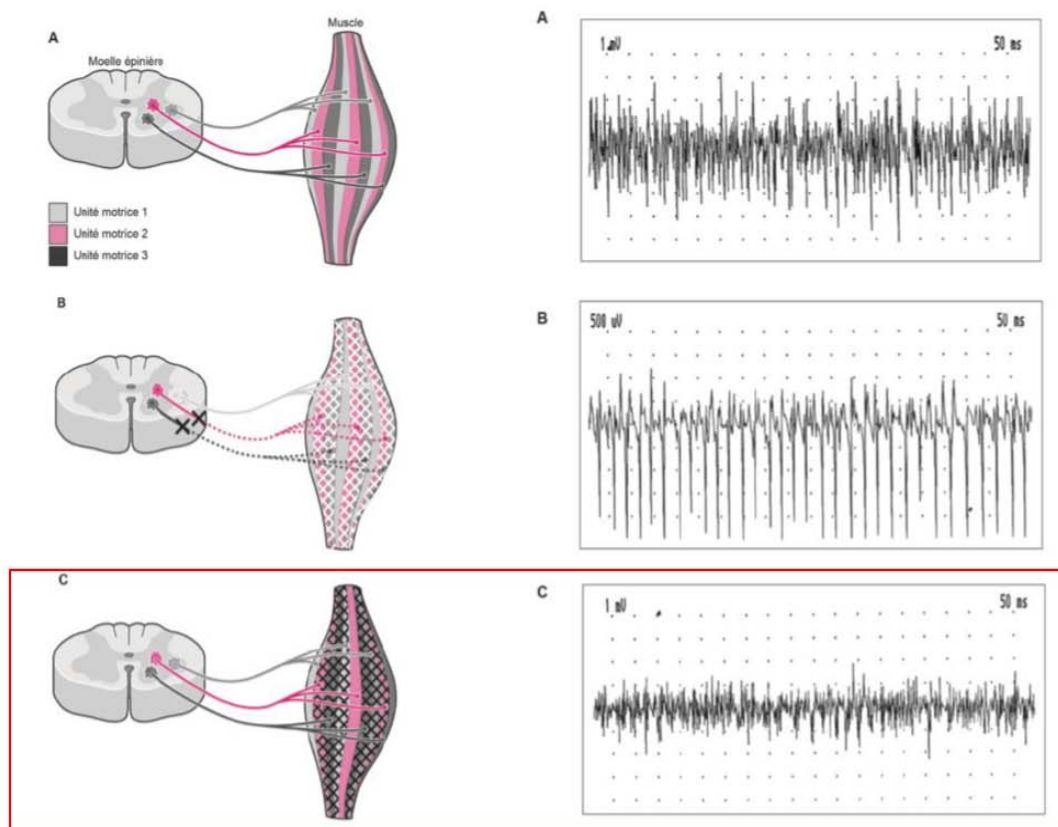
b. L'ENMG :

L'électroneuromyogramme (ENMG) est un examen qui consiste à recueillir les signaux électriques transmis par les nerfs, ou émis par les fibres musculaires au repos, pendant et après un mouvement.

Dans le cas de la dystrophie musculaire de Duchenne, le tracé sera de type myogène, orientant vers une atteinte musculaire :

- Anormalement riche en unités motrices par rapport à l'effort fourni (un grand nombre d'unités sont recrutées : sommation spatiale) ;
- Potentiels poly phasiques, de brève durée et de faible amplitude ;
- Dans les myopathies avec myotonie, l'ENMG comporte des salves d'unité motrice rapprochées (bruit caractéristique de « rafale ») ;
- Les vitesses de conduction nerveuse (VCN) motrices et sensitives sont normales (Le nerf périphérique n'est pas concerné par le processus pathologique) ;

Seulement 9% des patients ont bénéficié d'un ENMG dans l'étude **d'Amico et al.** [25]



A : État normal : un grand nombre d'unités motrices (UM) (schématiquement représentées au nombre de trois : rouge, gris foncé et gris clair) sont recrutées lors de la contraction volontaire maximale. Le tracé EMG correspondant est **riche interférentiel**.

B : Syndrome neurogène : le nombre d'unités motrices mises en jeu est diminué, soit à cause d'une dégénérescence axonale, soit à cause d'un bloc de conduction (ici schématiquement, les unités motrices rouge et gris foncé ne sont plus fonctionnelles et seule l'unité motrice gris clair demeure fonctionnelle). Ceci se traduit par une **diminution du recrutement spatial** (réduction du nombre d'unités motrices mises en jeu) et une **augmentation du recrutement temporel** (augmentation de la fréquence de décharge des unités motrices restantes). Le tracé correspondant est un **tracé pauvre accéléré** (pauvre simple accéléré quand le tracé ne visualise qu'une seule unité motrice).

C : Syndrome myogène : il existe une **diminution du nombre de fibres musculaires au sein de chaque unité motrice** (qui correspond à une diminution de la « puissance » de chaque unité motrice : ici schématiquement, seule une fibre musculaire sur trois est préservée au sein de chaque unité motrice). Ceci se traduit par un **recrutement spatial excessif** (beaucoup d'unités motrices doivent être mises en jeu même pour un effort faible) et des **potentiels d'unité motrice d'amplitude réduite** : le tracé est **trop riche pour l'effort et micro-volté**.

Figure 15 : Aspect des tracés de détection en fonction de l'atteinte.[37]

c. La biopsie musculaire :

La biopsie musculaire doit être réalisée en première intention, son analyse permettra d'identifier la protéine déficitaire et de la quantifier, orientant les tests génétiques ultérieurs.

L'étude histologique confirme la dystrophie musculaire, avec des foyers de nécrose et des fibres en régénération. L'analyse en immunohistochimie, sur des coupes transversales, permet d'identifier la protéine déficitaire. L'analyse en Western blot permet une quantification des protéines du complexe DAG (dystrophin associated glycoprotein) : dystrophine, sarcoglycans (α , β , χ , δ), dysferline, calpaine, cavéoline, α -dystroglycan et confirme l'absence de dystrophine (<5%). [38–39]

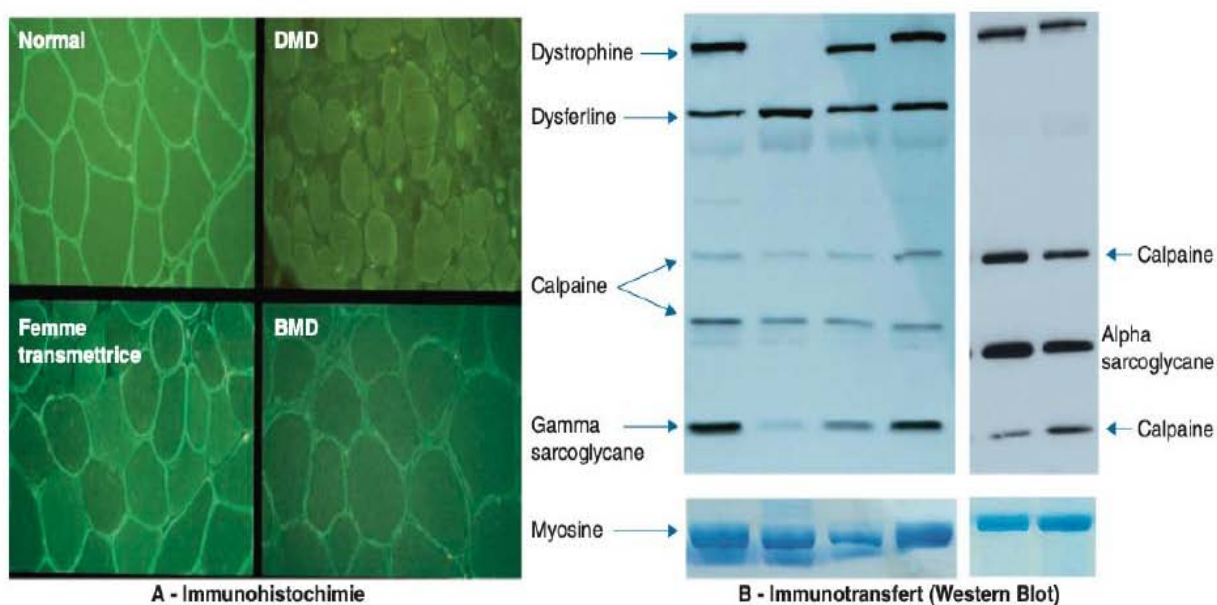


Figure 16 : Étude des protéines à partir de la biopsie musculaire

La biopsie musculaire n'est désormais recommandée que lorsque les tests génétiques initiaux ne sont pas concluants ou que le patient a un phénotype inhabituel.

Dans l'étude **D'Amico et al.** [25], la biopsie musculaire a confirmé l'absence ou la quasi-absence de dystrophine dans le muscle chez 275 des 384 garçons (71%).

Selon une enquête internationale transversale sur les pratiques de soins et la qualité de vie des patients DMD menée en Bulgarie, en République tchèque, au Danemark, en Allemagne, en Hongrie, en Pologne et au Royaume-Uni [40], 49,3 % des 1062 patients atteints de DMD ont signalé un diagnostic par biopsie musculaire.

Le diagnostic de dystrophie musculaire de Duchenne a été retenu sur biopsie musculaire seulement chez 11 patients sur 2013 dans l'étude de **Tong et al.** [34]

Ces résultats soutiennent la suggestion que le développement des tests génétiques assure un diagnostic plus facile, plus rapide et moins invasif de la DMD.

a. L'étude génétique :

Les mutations retrouvées dans la dystrophie musculaire de Duchenne peuvent être divisées en deux groupes. Le premier groupe correspond aux grands réarrangements comprenant les délétions (environ 65% des mutations du gène DMD) [41] et les duplications d'exons (6 à 11% des mutations) [42], [43] qui représentent les lésions les plus fréquemment retrouvées dans la DMD. Pour le deuxième groupe, Il s'agit des mutations ponctuelles (20 à 25% des mutations du gène DMD) qui viennent en second lieu et qui seront recherchées si les premières lésions ne sont pas retrouvées.

Tableau V : Délétions/duplications dans tous les exons du gène de la dystrophine.

Auteur	Nombre de patients examiné	Nombre de sujets avec délétion (%)	Nombre de sujets avec duplication (%)
Gatta et al. [44]	12	9 (75)	1 (8.3)
Ivan Fai et al. [45]	67	23 (34.3)	5 (7.5)
Cunnif et al.[46]	345	270 (57.4)	39 (8.3)

Tableau VI : Tableau récapitulatif des délétions retrouvées dans la DMD/BMD dans différents pays. [47]

Pays	Nombre total des candidats examinés	Nombre total et pourcentage des délétions	délétion dans la région proximale du gène (nb et % des délétions)	Délétion dans la région distale (nb et % des délétions)
Bulgarie	183	122(66.67)	18(14.75)	97(79.51)
Danemark	196	101(51.53)	25(24.75)	77(76.24)
France	103	45(43.69)	13(28.89)	32(71.11)
Hongrie	159	116(72.96)	20(17.24)	91(78.45)
Italie	294	211(71.77)	40(18.96)	157(74.41)
Pays-Bas	361	327(90.58)	63(19.27)	230(70.34)
Angleterre	552	273(60.53)	46(16.85)	217(79.49)
Canada	346	219(63.29)	22(10.04)	159(45.95)
USA	550	392(71.27)	98(25.0)	271(69.13)
Chine	205	109(53.17)	33(30.28)	74(67.89)
Philippines	35	11(31.43)	7(63.64)	4(36.36)
Inde	332	223(67.17)	33(14.80)	187(83.86)
Japan	217	113(52.07)	23(20.35)	55(48.67)
Turquie	242	146(60.33)	23(15.75)	120(82.19)
Argentine	174	86(49.43)	30(34.88)	52(60.47)
Brésil	251	235(93.63)	56(23.83)	159(67.66)
Chili	51	24(47.06)	2(8.33)	21(87.5)
Égypte	152	78(51.32)	15 (19.23)	59(75.64)
Australie	481	279(58.00)	66 (23.66)	192(68.82)
Maroc [48]	356	365(100)	29(18)	120(74.5)

2. Dystrophie musculaire de Becker DMB :

La dystrophie musculaire de Becker (DMB) est une maladie musculaire caractérisée par une atrophie et une faiblesse musculaires progressives dues à une dégénérescence des muscles squelettiques, lisses et cardiaques.[48]

La maladie de Becker est liée à des mutations dans le gène DMD sur le chromosome X, qui entraînent un déficit partiel en protéine dystrophine et/ou une production d'une dystrophine de taille anormale, elle se transmet sur le mode récessif lié au chromosome X. Seuls les garçons ayant une anomalie sur le gène DMD sont atteints.[50]

1.1 La prévalence :

La DMB affecte principalement les garçons avec une incidence à la naissance de 1/18 000 à 1/ 31 000 garçons. [52]

Les filles sont habituellement asymptomatiques mais un faible pourcentage de femmes conductrices présente des formes modérées de la maladie (Forme symptomatique de la dystrophie musculaire de Duchenne et Becker de la femme conductrice).[52]

1.2 Le tableau clinique :

La maladie débute pendant l'enfance, souvent à 11 ans, sous différentes formes (démarche sur les doigts de pied ou crampes pendant l'exercice).

Au cours de l'évolution de la maladie, la faiblesse musculaire peut entraîner des difficultés fonctionnelles : difficulté à monter les escaliers ou à se lever d'une chaise. Chez un patient non diagnostiqué, la maladie peut débiter par une réaction similaire à une hyperthermie maligne lors d'une anesthésie générale. Dans de rares cas, la cardiomyopathie révèle la maladie.

L'examen clinique montre une pseudo-hypertrophie musculaire affectant les muscles des mollets pouvant être accompagnés d'une atrophie des muscles plus proximaux (quadriceps). Une faiblesse musculaire symétrique et proximale affecte plus sévèrement les membres inférieurs que les membres supérieurs. Des contractures articulaires peuvent apparaître, surtout des contractures du tendon d'Achille.[53-54]

1.3 La confirmation diagnostique :

Le diagnostic se base sur le tableau clinique, les antécédents familiaux et les résultats de laboratoire (taux de créatine kinase sérique 10–100 fois plus élevé que la normale). [57]

Le diagnostic est confirmé par une biopsie musculaire montrant une dystrophie et une faible coloration de la dystrophine, et/ou un test ADN.

Le diagnostic prénatal est possible lorsque l'anomalie génétique a été identifiée chez les porteurs. Le conseil génétique est recommandé : toutes les

filles d'un homme affecté seront conductrices et auront un risque de 50% d'avoir des garçons atteints. [58]

2. Dystrophie musculaire des ceintures LGMD :

2.1 Bases génétiques :

Les myopathies ou dystrophies musculaires des ceintures (LGMD ; Limb Girdle Muscular Dystrophy) représentent un groupe hétérogène de maladies musculaires rares d'origine génétique caractérisées par une atteinte prédominante des muscles des ceintures pelvienne et scapulaire. Les manifestations de la maladie sont très variables selon le sous-type génétique, pouvant aller de formes caractérisées par une simple fatigabilité permettant aux malades d'avoir une espérance et une qualité de vie relativement normales jusqu'à des formes plus sévères entraînant la perte de la marche, avec ou sans complications cardiaques et/ou respiratoires.[60]

l'atteinte concerne surtout ou d'abord la ceinture pelvienne ou scapulaire. Elles se transmettent sur le mode autosomique récessif ou dominant ; Les différents sous-groupes peuvent être différenciés par analyse des protéines ou des gènes.

Il est possible d'identifier plusieurs sous-groupes de dystrophies musculaires des ceintures de type 1 (formes autosomiques dominantes) et de type 2 (formes autosomiques

récessives), en s'appuyant sur les mutations des gènes et/ou les défauts des produits des gènes.

<u>DYSTROPHIE MUSCULAIRE DES CEINTURES DE TRANSMISSION AUTOSOMIQUE</u>				
<u>DOMINANTE (type1)</u>				
Sous-Type	Chromosome	Locus	Gène	Protéine codée par le gène
<u>Type 1A</u>	<u>5</u>	q31		Myotiline
<u>Type 1B</u>	<u>1</u>	q21	LMNA	Lamine A/C
<u>Type 1C</u>	<u>3</u>	p23	CAV3	Cavéoline
<u>Type 1D</u>	<u>7</u>			

Figure 17 : Les différents types de dystrophie musculaire de transmission autosomique récessive type 1

<u>DYSTROPHIE MUSCULAIRE DES CEINTURES DE TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE</u> <u>(type2)</u>				
Sous-Type	Chromosome	Locus	Gène	Protéine codée par le gène
<u>Type 2A</u>	<u>15</u>	q15.1-q21.1	CAPN3	<u>Calpaine 3</u>
<u>Type 2B</u>	<u>2</u>	p13.3-p13.1	DYSF	Dysferline
<u>Type 2C</u>	<u>13</u>	q12	SGCG	sarcoglycane gamma
<u>Type 2D</u>	<u>17</u>	q12-q21.33	SGCA	sarcoglycane alpha
<u>Type 2E</u>	<u>4</u>	q12	SGCB	sarcoglycane beta
<u>Type 2F</u>	<u>5</u>	q33	SGCD	sarcoglycane delta
<u>Type 2G</u>	<u>17</u>	q12	T-CAP	Téléthonine
<u>Type 2H</u>	<u>9</u>	q31-q34.1	TRIM32	trim 32
<u>Type 2I</u>	<u>19</u>	q13.3	FKRP	<i>Fukutine related protein</i>

Figure 18 : Les différents types de dystrophie musculaire de transmission autosomique récessive type 2

Un nouveau système de nomenclature de ces LGMDs, 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 [47]

Etant donné que notre étude consiste principalement à rechercher l'atteinte par la γ -sarcoglycanopathie (LGMD R5) parmi nos patients et que celle-ci figure parmi les dystrophies musculaires des ceintures récessives, seule la classification des LGMD R sera mentionnée ci-dessous. [60]

Nouvelle nomenclature (ancienne nomenclature)	Locus	Gène	Protéine	Rôle de la protéine
LGMD R1 liée à la calpaïne 3 (LGMD2A) Ou calpainopathie	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 R15 liée à POMGnT1 (LGMD2O)	1p34.1	POMGnT1	Protéine O-linked mannose beta-1,2-N-acetylglucosaminyltransferase-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 : α 1, α 2, α 3	Constituant du tissu conjonctif qui entoure les fibres musculaires, qui les soutient et les relie entre elles.
LGMD R23 liée à la laminine α 2 (Dystrophie musculaire liée à la laminine α 2)	6q22.33	LAMA2	Laminine α 2 (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 α 2.
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.

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	

Figure 19 : Classification 2020 des LGMDR. [61–62]

Différents sous-types de LGMD R peuvent être actuellement distingués grâce aux analyses des protéines et à l'analyse génétique.

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. [60]

Les sarcoglycanopathies constituent un groupe d'affections proches des dystrophinopathies (myopathies de Duchenne et de Becker) sur le plan physiopathologique, clinique et paraclinique. Le principal élément les différenciant est la possibilité d'une atteinte des deux sexes dans les sarcoglycanopathies. [60]

1.1 L'épidémiologie des sarcoglycanopathies :

Il s'agit de dystrophie musculaire progressive de transmission récessive autosomique avec une évolution progressive assez proche de de DMD en terme d'atteintes fonctionnelles musculaires.

représentent la troisième cause la plus fréquente de LGMD de transmission autosomique récessive après les calpaïnopathies et les dysferlinopathies.

Ce 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. [63-65]

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. [66]

De ce fait, notre intérêt se portera uniquement sur la **gamma-sarcoglycanopathie (LGMD R5)** puisqu'elle représente la forme la plus fréquente des dystrophies musculaires des ceintures dans le pourtour méditerranéen.

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.

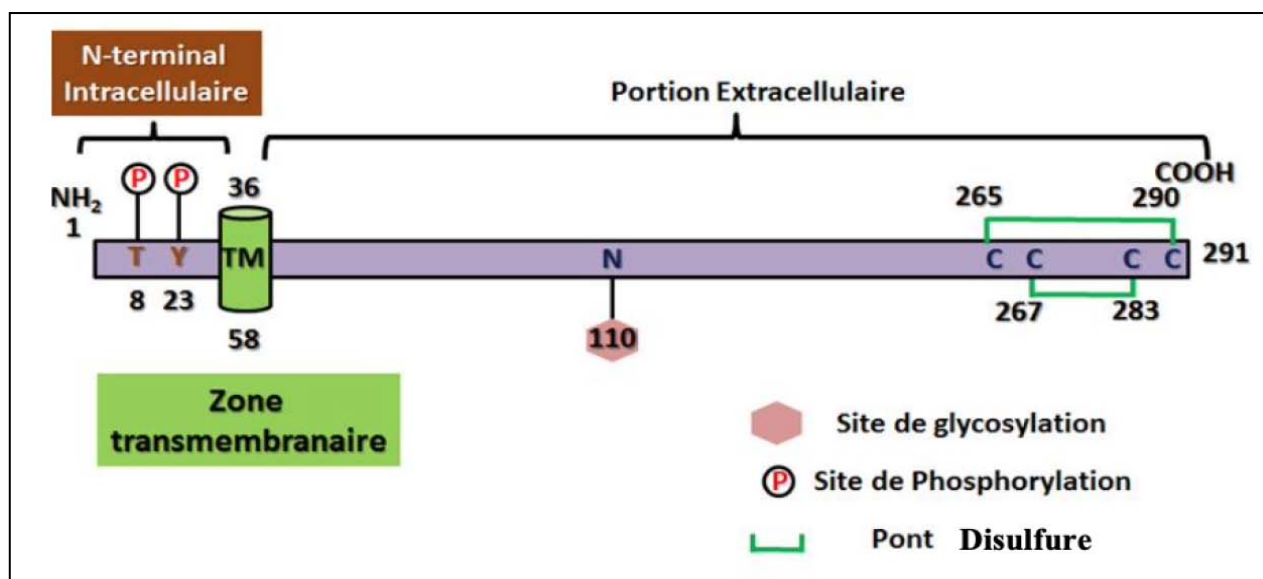


Figure 20 : La γ -sarcoglycane

2.2 La prévalence :

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 .[66]

Elle est commune au Maghreb et en Inde avec une fréquence élevée de l'allèle 525delT et chez les Tziganes avec l'allèle C283Y. [66]

En Europe, nous pouvons retenir une prévalence à de l'ordre de 1/51,020 (Les Cahiers d'Orphanet 2011) [67].

Dans notre série, 9% des cas présentaient une sarcoglycanopathie.

2.3 Le diagnostic clinique :

a. L'âge et mode de découverte :

Dans notre étude l'âge moyen retrouvé est de 7,8 ans.

L'âge d'apparition des symptômes est assez similaire dans différentes études retrouvées dans la littérature. L'étude de **Dalichaouche et al.** [68] , rapporte un âge moyen de début des symptômes de 6,2 ans (11 à 20 ans). Résultat très similaire à celui rapporté par l'étude de **Kefi et al.** [69] qui est de 6,1 ans.

Ce résultat concorde avec l'étude de **Alonso-Pérez et al.** [70] qui rapporte un âge moyen d'apparition des symptômes de 5,8 ans (1 à 20ans), tout comme l'étude de **Guimarães-Costa et al.** [71] , qui rapporte également un âge moyen similaire qui est de 5,5 ans.

b. Le tableau clinique :

Au niveau clinique il est quasi-impossible de différencier entre les quatre sous types de sarcoglycanopathies.

La pathologie débute par une atteinte proximale des membres inférieurs sans topographie spécifique. La présentation clinique des sarcoglycanopathies est celle d'une LGMD caractérisée par une atteinte symétrique des muscles des ceintures pelvienne et scapulaire , ainsi que du tronc, avec divers degrés sur le plan cardiorespiratoire. Le symptôme majeur reste la faiblesse musculaire proximale des membres, débutant presque toujours dans les membres inférieurs.

Il est également courant d'observer une fatigue précoce, des anomalies dans la démarche, des chutes fréquentes, des myalgies induites par l'exercice ainsi que des difficultés à courir, à grimper et à sauter [72].

Un décollement des omoplates ou scapula alata (Figure 19) réalisant un aspect en ailes d'ange, une hypertrophie des mollets, une macroglossie, ainsi que des CK très élevées (> 1000 U/l) complètent typiquement le tableau clinique.

La survenue de contracture des membres inférieurs, outre la faiblesse musculaire, est aussi une caractéristique très marquante de la maladie. [83]

Dans les formes les plus sévères, elles peuvent mimer en tout point une dystrophie musculaire de type Duchenne. Dans les formes moins sévères, elles peuvent être confondues avec une dystrophie musculaire de Becker.



Figure 21 : Décollement des omoplates chez un cas de LGMDR

Tableau VII : Données de l'examen clinique des patients γ -SG selon différentes séries.

Série	Troubles de la marche	Faiblesse axiale	Hypertrophie des mollets	Décollement des omoplates
Alonso-Pérez et al., 2020 [70]	marche sur la pointe des pieds (36,9%)	-	64,10%	39,80%
Guimarães-Costa et al., 2021 [71]	-	90%	80,80%	55,20%

1.2 Le diagnostic paraclinique :

a. La créatine kinase :

Devant l'installation d'une faiblesse musculaire, il faut toujours penser à doser la CK, qui est augmentée au minimum de 10 fois par rapport à la valeur normale dans les sarcoglycanopathies.

L'étude de **Alonso-Pérez et al.** [70] rapporte un taux de CK élevé chez 26,2% des patients γ -SG.

L'étude de **Pablo B.Winckler et al** [73] faite pour 370 cas au Brésil trouve un taux élevé chez 53,1% des cas atteints de sarcoglycanopathies.

Dans notre étude, le dosage de la CK a été réalisé chez tous les patients γ -SG. Le taux était élevé chez tous les cas.

b. L'ENMG :

Dans le cas de γ -SG, le tracé est de type myogène orientant vers une atteinte musculaire. Il est très utile principalement pour distinguer entre une dystrophie des ceintures et une dystrophie myotonique type 2 (de Steinert) qui peuvent être cliniquement similaires et où dans

ce cas l'ENMG comporte des salves d'unité motrice rapprochées (bruit caractéristique de « rafale »). [75]

c. L'IRM :

L'utilisation de l'IRM musculaire dans la prise en charge de patients suspects des sarcoglycanopathies est de plus en plus fréquente. Elle peut s'avérer utile dans plusieurs situations : l'aide au diagnostic, l'identification d'un site musculaire à biopsier, l'évaluation et la surveillance lésionnelle sous traitement.

L'IRM musculaire des ceintures musculaires scapulaires et/ou pelviennes permet de mettre en évidence les masses musculaires amyotrophiées et les zones d'infiltration graisseuse. [76]

Les muscles les plus touchés et les plus précocement touchés étaient les adducteurs de la cuisse, les fessiers et les groupes postérieurs de la cuisse. L'iliopsoas est relativement épargné au début de la maladie.

Dans le cadre de la recherche et du progrès scientifique, l'IRM quantitative constitue un espoir pour le suivi des malades atteints de myopathies, notamment les sarcoglycanopathies. Elle permet de quantifier, entre autres, la quantité de graisse dans le muscle, et donc de suivre, sur la base de ce critère, l'évolution de la maladie d'une façon plus robuste et fiable. Ces indices pourraient cependant être reconnus comme des critères de choix dans l'évaluation de l'efficacité des stratégies thérapeutiques.

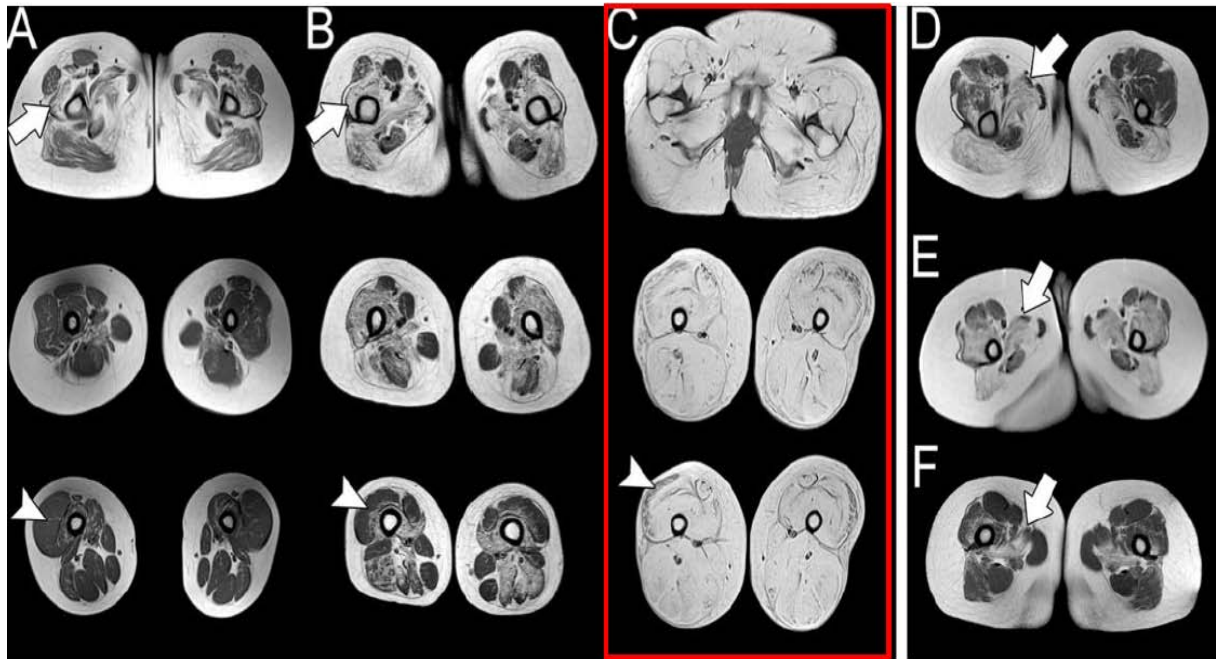


Figure 22 : IRM d'un patient atteint de LGMDR5.

La partie C d'un patient âgé de 50ans, atteint de LGMDR5. La tête de la flèche montre la préservation au niveau distal même chez les atteintes les plus sévères. Les flèches montrent le remplacement par de la graisse au niveau proximal, proche de la tête fémorale. [77]

d. La biopsie musculaire :

La biopsie musculaire permet une étude morphologique des lésions : présence de nécrose-régénération, d'anomalies orientant vers une dystrophie musculaire. Puis l'immunohistochimie (IHC) permet de mettre en évidence un immunomarquage normal de la dystrophine alors que le marquage membranaire des sarcoglycanes est très diminué. Cette étude ne permet pas de préciser avec certitude quel est le sarcoglycane en cause car ils sont généralement tous diminués. Le déficit doit ensuite être confirmé par western blot. Quand le marquage de plusieurs sarcoglycanes est altéré avec la même intensité, seule l'analyse génétique peut affirmer le diagnostic précis. [78]

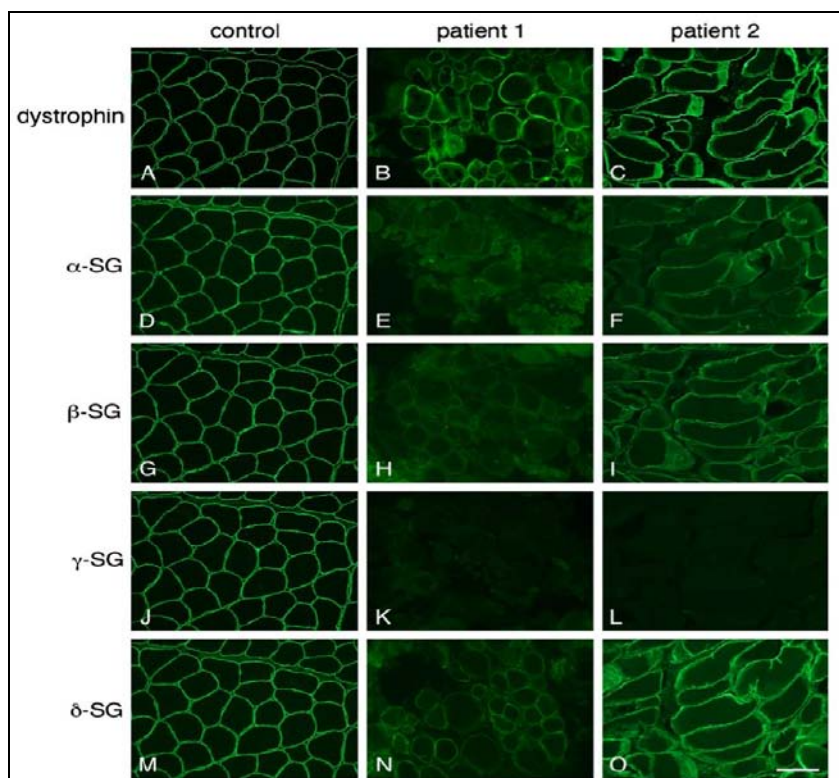


Figure 23 : Immunocoloration des biopsies musculaires de 2 patients LGMDR5.[78]

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.

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 de la LGMD R5, l'analyse génétique doit être effectuée pour la confirmer.

e. L'étude génétique :

L'ordre dans lequel les quatre gènes des SG sont analysés est suggéré par les niveaux d'expressions dans la biopsie. Et donc, en théorie, l'absence ou la réduction la plus importante d'une SG sur IHC devrait faire rechercher en premier lieu le gène correspondant. Cependant, les quatre protéines des SG peuvent être plus ou moins absentes ou gravement réduites.

Il est donc plus judicieux d'analyser d'abord le gène de la sarcoglycanopathie la plus fréquente en fonction de l'origine ethnique et / ou géographique du patient.

3. Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale DMFSH :

3.1 L'épidémiologie :

Sur la base des études de **Padberg et al.**[86], la prévalence de la DMFSH a été estimée aux alentours de 1/21 000, plaçant cette dystrophie parmi les trois plus fréquentes myopathies primitives génétiques après la dystrophie musculaire de Duchenne et la dystrophie musculaire de Steinert (DM1).

La première description clinique de DMFSH est cependant attribuée à **Landouzy et Dejerine**, qui, en 1885 et 1886 décrivent une famille suivie pendant 11 ans comportant trois sujets atteints. [88]

De nombreuses publications ultérieures authentifièrent la maladie. Tyler et Stephens, en 1950, décrivent la variabilité du phénotype clinique et confirmèrent son mode de transmission autosomique dominant dans une grande famille originaire de l'Utah, incluant 1 249 sujets sur six générations, tous descendants d'un même ancêtre commun.[88]

Selon l'étude faite par **Deenen.J.C.W et al** le taux de prévalence à 12/100 000 soit 2 000 personnes atteintes de FSHD aux Pays-Bas. [89]

Selon **Alec.M et al** les estimations de la prévalence ont varié

Pour différentes populations humaines, avec une incidence globale de 1 sur 8333 individus.[90]

Dans notre série 9% des malades avaient une DMFSH.

3.2 Bases génétiques :

La transmission héréditaire est de type autosomique dominant.

Si les cas familiaux sont les plus fréquents, les cas sporadiques sont estimés à 25 %. L'anomalie génétique associée a été localisée sur l'extrémité du bras long du chromosome 4, plus précisément en 4q35-qter [31]. Cependant, dans au moins 5 % des phénotypes typiques familiaux, on ne retrouve pas de localisation sur le chromosome 4, ce qui suggère qu'au moins un autre locus peut être associé à la DMFSH. Ce second locus n'a pas été encore identifié. Ces formes sont souvent désignées dans la littérature sous le terme de DMFSH2.

Le défaut génétique de la DMFSH est une délétion partielle d'un nombre entier de fragments *KpnI* répétés, dénommés **D4Z4**, situés en position télomérique du bras long du chromosome 4. Chaque unité D4Z4 est constituée d'une séquence de 3,3 kb. Au moins une unité D4Z4 est nécessaire pour développer la maladie, aucun patient n'a été décrit porteur d'aucune unité D4Z4 et la monosomie 4q ne s'accompagne pas de l'expression clinique d'une DMFSH [88].

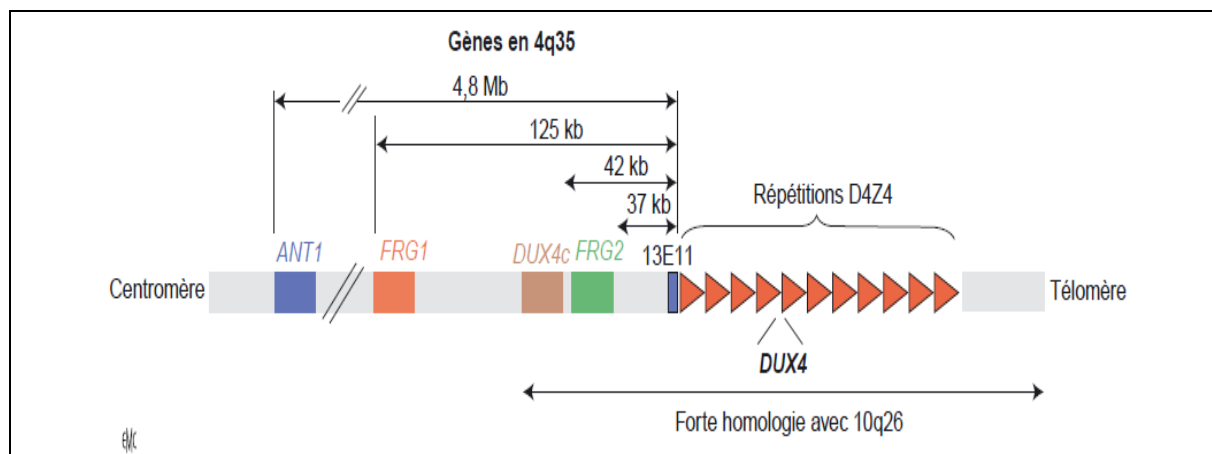


Figure 24 : Représentation schématique des gènes localisés en 10q26

Après l'identification de la délétion D4Z4, anomalie génétique primaire associée à la DMFSH, les études se sont concentrées sur les gènes situés dans ce locus D4Z4, particulièrement riche en nucléotides guanine (G) et cystéine (C) organisés de façon spécifique [8], estimant que la contraction de ce locus pouvait induire directement une altération dans la structure ou de la fonction d'un gène éventuellement localisé à ce niveau.

3.3 Le tableau clinique :

La première description clinique de DMFSH est cependant attribuée à Landouzy et Dejerine, qui, en 1885 et 1886. [86]

Les caractéristiques cliniques de la DMFSH par rapport aux autres dystrophies musculaires sont : l'asymétrie de l'atteinte musculaire, l'atteinte sélective de certains groupes musculaires, et le profil de progression de la maladie. En effet, seuls certains groupes de muscles squelettiques sont touchés, et l'atteinte progresse classiquement de façon lente depuis la partie haute du corps vers les membres inférieurs.

Les manifestations de début de l'atteinte musculaire sont difficiles à déterminer. Selon diverses études cliniques, 82 % des patients ressentent comme premier symptôme une

faiblesse des muscles de la ceinture scapulaire, 10 % une faiblesse des muscles de la face, et 8 % une faiblesse des muscles releveurs des pieds. Dans une étude plus récente [35], 5 % des patients décrivent comme premier symptôme une faiblesse musculaire pelvienne. Cependant, lors de l'examen clinique, 94 % des patients présentent une faiblesse des muscles faciaux, 93 % des muscles de la ceinture scapulaire, 67 % des muscles releveurs des pieds et 50 % des muscles de la ceinture pelvienne.

L'atteinte faciale se manifeste par un déficit des muscles orbiculaires des paupières et des lèvres essentiellement. Le muscle orbiculaire de la bouche est aussi fréquemment touché (« lèvres de tapir »). La difficulté à siffler ou à faire la moue est habituelle. En conséquence de ces atteintes, l'expressivité de la face peut être réduite. Si elle est hautement caractéristique, l'atteinte faciale n'est présente que chez 50 % des sujets atteints ; dans 10 % des cas elle peut n'être que le seul signe de la maladie. [91]

Des troubles de la déglutition de type dysphagie haute ont été signalés chez 10 patients d'une série de 87. [92]

L'atteinte des muscles de l'épaule est constante, parfois non visible au repos. l'examineur averti remarque des épaules tombantes, des clavicules horizontales et une exagération des plis axillaires, généralement de façon asymétrique (Figure 22). Elle intéresse principalement les muscles fixateurs des omoplates et les muscles élévateurs des bras (Figure 22, 23).

À l'examen, elle se manifeste par une saillie des omoplates (« scapula alatae », (Figure 24). Le décollement apparaît surtout lorsque le membre supérieur est en antépulsion, et plus spécialement lors de l'appui main en avant, par exemple sur un mur.



Figure 26 : Surélévation des omoplates en abduction, asymétrie de l'atteinte.



Figure 25 : Saillie des omoplates « lèvres de tapir », atrophie pectorale



Figure 27 : Scapulae alatae, atrophie périhumérale, hyperlordose

L'asymétrie de l'atteinte est caractéristique et peut aider à différencier la DMFSH de diverses myopathies des ceintures. De même, la conservation de la partie supérieure du trapèze qui participe au mouvement d'élévation de l'omoplate, saillante vers le haut en abduction, est caractéristique.

Une atteinte des muscles du bras peut apparaître, de topographie péri humérale, touchant les muscles biceps, triceps et brachial antérieurs. En revanche, les extenseurs et les fléchisseurs des doigts ainsi que les petits muscles de la main ne sont que très tardivement atteints. Le relief normal des muscles de l'avant-bras qui contraste avec l'atrophie péri humérale donne un aspect typique dit « avant-bras de Popeye ».

L'extension de l'atteinte musculaire peut atteindre Les membres inférieurs ; les plus fréquemment et les plus précocement touchés sont les muscles jambiers antérieurs, releveurs du pied, entraînant un steppage et des chutes. Ainsi, elle touche les muscles abdominaux, leur atteinte est assez fréquente. Elle peut se manifester assez précocement et intéresse de façon préférentielle les muscles abdominaux inférieurs, l'Atteinte axiale Elle n'est pas présente dans le tableau classique. Elle peut survenir tardivement dans la progression de la maladie. [93]

3.4 Le diagnostic paraclinique :

a. La créatine kinase :

Dosage de l'activité sérique de la créatine-kinase (CK) : le taux de CK peut être normal, fréquemment il est augmenté, ne dépassant jamais plus de cinq fois le niveau supérieur de la normale.

Afin de tester la pertinence de la créatémie kinase sérique en tant qu'indicateur diagnostique ou marqueur pré symptomatique dans la DMFSH ; une étude faite par **P W Lunt, P S Harper** trouve que Le taux de CK était plus élevé chez les hommes atteints (73 %) que chez les femmes. Cette différence pourrait être liée au niveau d'exercice, en particulier si les hommes atteints de DMFSH font plus d'exercice que les femmes. [94]

Ceci concorde avec les résultats d'une autre étude faite par **John A. Lott** et **Paul W. Landsman** qui trouve que le taux de CK chez tous les cas atteint de dystrophies fascioscapulo-humérales étaient de 5 à 10 fois supérieures à la normale. [95]

b. L'ENMG :

Il peut alors apporter des éléments discriminants. Les anomalies sont ici modérées en détection, potentiels brefs de faible amplitude, rapidement interférentiels dans les muscles déficitaires. Son résultat est normal ou discrètement myopathique. [88]

c. L'IRM :

L'IRM et Le scanner (TDM) sont utilisés pour évaluer la répartition anatomique dystrophique des muscles affectés, et aussi pour choisir le lieu de la biopsie.

Les principaux muscles intéressés sont ceux de la ceinture scapulaire (grand dorsal, grand dentelé), des bras (triceps et biceps), parfois de l'avant-bras (long supinateur). Un aspect anormal s'observe le plus souvent dans les loges antéroexternes des jambes avec **des hypodensités** allant du simple aspect ponctué à l'infiltration fibroadipeuse complète portant électivement sur le muscle jambier antérieur respectant le muscle péronier latéral. Aux cuisses, les muscles les plus fréquemment atteints sont ceux de topographie postérieure : les ischiojambiers, les semi-tendineux et les semi-membraneux, tandis que les muscles de loge antérieure de cuisse ainsi que les iliopsoas restent généralement normaux voire, pour ces derniers, hypertrophiques.[96]

Par ailleurs, en accord avec l'examen clinique, les hypodensités scanographiques, ou les hypersignaux en séquence T2 à l'IRM, sont souvent asymétriques ou encore unilatéraux.[97]

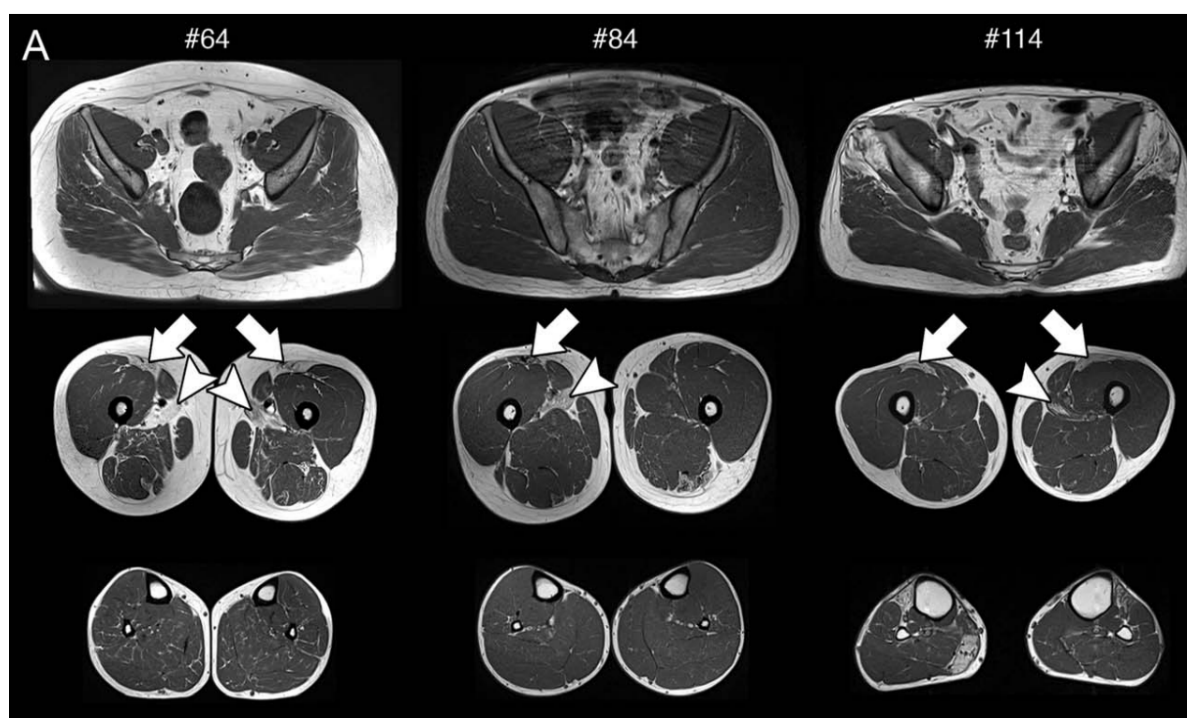


Figure 28 : Exemples des différentes atteintes au cours de DMFSH à l'IRM chez 3 patients

d. La biopsie musculaire :

Les aspects morphologiques varient selon le muscle biopsié. Le deltoïde est souvent normal alors que les muscles péri huméraux sont le siège d'une dégénérescence fibro adipeuse majeure dans les formes très atrophiques. Un scanner préalable est utile afin de déterminer le site de la biopsie, son intérêt actuel restant essentiellement de détecter une éventuelle autre myopathie lorsque l'exploration génétique moléculaire reste négative ou douteuse et en sachant qu'il existe de véritables associations myopathiques.

e. L'étude génétique :

Le diagnostic moléculaire est réalisé par Southern blot [88], par hybridation de la sonde p13E-11, qui reconnaît une région immédiatement proximale au locus D4Z4 sur le chromosome 4.

Après digestion par l'enzyme EcoRI, la sonde détecte un fragment de 11 à 38 kb chez les patients DMFSH tandis que les sujets sains ont un fragment variant de 50 à 300 kb.

Une région polymorphique similaire, reconnue par la sonde p13E-11, est localisée dans la région subtélomérique du chromosome 10q [88]. Cette région 10q26 présente de nombreuses similitudes avec la région sous-télomérique du chromosome 4, 4q35. L'élément répétitif présent dans la région 10q est similaire à D4Z4 avec 98 % d'homologie, et la taille des allèles EcoRI varie de 11 à 300 kb [40, 48]. Cependant, malgré cette forte homologie, la variation du nombre de répétitions sur le chromosome 10 n'a aucune conséquence pathologique connue.

Dans la population générale, 10 % des individus sont porteurs d'un allèle EcoRI inférieur ou égal à 35 kb. Il est donc nécessaire de pouvoir distinguer les allèles 4q et 10q. La présence d'un site de restriction BlnI dans l'élément de 3,3 kb uniquement associé avec le chromosome 10q permet cette discrimination [88].

4. Dystrophie musculaire congénital et myopathie congénitale :

La DMC et la MC constituent deux familles d'affections musculaires qui partagent plusieurs caractéristiques : un début précoce, habituellement néonatal, voire anténatal, et une faiblesse musculaire, s'exprimant chez le nouveau-né par une hypotonie, et une atrophie/hypotrophie musculaire. La différence principale concerne l'histologie musculaire qui est de type dystrophique dans les DMC mais pas dans les MC où l'on trouve d'autres anomalies morphologiques informatives.[1]

4.1 Dystrophie musculaire congénital (DMC) :

On distingue les phénotypes cliniques sans atteinte structurelle cérébrale (forme pure) des DMC associées à une atteinte du SNC :

a. DMC sans signe d'atteinte du système nerveux central :

Groupe hétérogène de maladies musculaires du tout petit enfant, à transmission autosomique récessive dans la très grande majorité des cas. Actuellement, plus d'une trentaine

de gènes responsables de DMC sont connus. La majorité de ces DMC peut être classée en *collagénopathies* (gènes COL6A1, COL6A2, COL6A3), *dystroglycanopathies* (16 gènes dont POMT1, POMT2, POMGNT1, ISPD, FKRP, FKTN et LARGE, parmi les plus souvent en cause) ou *mérosinopathies* (gène LAMA2). Elles débutent à la naissance ou dès les premiers mois de la vie avec une atteinte musculaire prédominante et généralement assez sévère.

Leur prévalence est estimée à 5/100 000.

❖ **Dystrophie musculaire congénitale « mérosine négative » type 1A**

Due à un déficit en mérosine, appelée aussi laminine α -2, (gène LAMA2) localisé sur le chromosome 6.

- la forme la plus fréquente en Europe, avec une prévalence de 0,3/100 000.
- Cliniquement : Hypotonie (enfant mou) précoce avec faiblesse des muscles des membres et du tronc, et rétractions musculaires (pouvant parfois donner lieu à une arthrogrypose), Hypotonie axiale marquée et rétractions articulaires précoces dès les premiers mois de la vie, Anomalies de signal de la substance blanche sans déficit intellectuel ni malformations cérébrales majeures, Bon éveil contrastant avec retard du développement moteur, Marche exceptionnellement acquise et peu fonctionnelle. Manifestations épileptiques plus fréquentes que dans la population du même âge.
- La biopsie de muscle ou de peau trouve un déficit en mérosine.
- L'analyse génétique du gène LAMA2 rendue plus facile par les nouvelles techniques de séquençage à haut-débit.
- Le diagnostic prénatal est envisageable par analyse moléculaire directe ou indirecte, avec ou sans étude préalable de la mérosine sur trophoblastes.

- L'évolution sévère est liée à l'importance des déformations de la colonne vertébrale et du thorax ainsi qu'aux complications respiratoires.

❖ **Dystrophie musculaire congénitale type 1B :**

- Due à une anomalie génétique localisée sur le chromosome 1 et entraînant un déficit secondaire et partiel en mérosine ou laminine α -2
- L'atteinte et évolution de même type que la dystrophie musculaire congénitale de type 1A en moins sévère.

❖ **Dystrophie musculaire congénitale type 1C :**

- Version infantile de la dystrophie musculaire des ceintures 2I (LGMD2I) Due à des mutations dans le gène FKRP, localisé sur le chromosome 19 codant une enzyme de la famille de la fukutine et entraînant un déficit secondaire en mérosine et surtout en α -dystroglycane qui interagit avec les laminines de la matrice extracellulaire et établit ainsi un lien entre l'intérieur (cytosquelette) et l'extérieur (membrane basale) de la cellule.
- Cliniquement l'Atteinte musculaire atrophique-hypertrophique est caractéristique (faiblesse axiale, des ceintures et faciale) avec hypotonie congénitale ou précoce dans les premiers mois associé à une Hypertrophie musculaire (mollets, bras, langue).
- L'insuffisance respiratoire est rapidement progressive, restrictive, avec atteinte diaphragmatique.
- L'atteinte cardiaque est très fréquente.

❖ **Syndrome d'Ullrich (UCMD) :**

Due à des mutations d'un des trois gènes codant le collagène VI (une protéine constitutive de la matrice extracellulaire formant un maillage très solide et servant de soutien à la fibre musculaire) : COL6A1, COL6A2 et COL6A3 (localisés

respectivement sur le chromosome 21 et sur le chromosome 2), l'un codant les sous-unités α -1 et α -2 et l'autre la sous-unité α -3 du collagène VI. la transmission autosomique dominante est fréquente.

- Cliniquement : une atteinte musculaire avec rétractions proximales et raideur axiale, une hyperlaxité distale des doigts et orteils, associé souvent à une Luxation congénitale de hanches. Le pronostic de marche variable d'un sujet à l'autre.
- L'évolution est lente avec aggravation musculaire et respiratoire possible.

❖ **DMC avec colonne raide ou séléнопатhie**

Due à des mutations du gène SEPNI (localisé sur le chromosome 1), codant la séléно-protéine de type N1 (une protéine qui jouerait un rôle dans la protection du muscle contre les lésions entraînées par l'oxydation).

- Cliniquement c'est une Myopathie axiale avec dos raide et déficit respiratoire restrictif et précoce , la raideur cervico-axiale s'accompagnant ou non d'une scoliose. une Atteinte faciale fréquente avec Voix nasonnée et faiblesse musculaire modérée des membres, la rétraction majeure des membres est généralement absente.

b. DMC avec signe d'atteinte du système nerveux central :

❖ **Dystrophie musculaire de Fukuyama**

Due à des mutations du gène FCMD (localisé sur le chromosome 9) codant une enzyme intervenant dans la glycosylation de la fukutine (une protéine de l'appareil de Golgi, dont le déficit entraîne une hypo glycosylation de l'alpha-dystroglycane).

Sa prévalence est de 0,54/100 000.

- Cliniquement un Retard mental et épilepsie sévères associés à une atteinte musculaire importante des muscles de la face et des membres avec hypotonie précoce.

- L'évolution est souvent létale dans l'enfance ou l'adolescence.

❖ **Syndrome muscle–œil–cerveau ou MEB (Muscle–Eye–Brain)**

Rapporté initialement en Finlande.

Due à des mutations dans le gène POMGNT1 (localisé sur le chromosome 1) qui code la O-mannose bêta-1,2-N-acétylglucosaminyl- transférase ; Cette protéine est une enzyme qui participe à la transformation de protéines en glycoprotéines (glycanes) en leur ajoutant un sucre spécifique, le O-mannose. Cette O-mannosyl-glycosylation est une transformation protéique rare qui n'est observée que pour certaines glycoprotéines du cerveau, des nerfs et du muscle squelettique.

- Cliniquement l'atteinte musculaire (hypotonie) est modérée ou sévère associée à des malformations cérébrales (avec retard mental et épilepsie myoclonique) et une atteinte oculaire (myopie sévère, hypoplasie rétinienne, strabisme, glaucome congénital).

❖ **Syndrome de Walker–Warburg**

- Sa prévalence à la naissance est de 1,65/100 000.
- Syndrome très hétérogène au niveau génétique ,Initialement en rapport avec des mutations dans le gène POMT1 (localisé sur le chromosome 9).
- Dans le syndrome de Walker–Warburg l'atteinte musculaire est en règle masquée par des anomalies complexes du développement cérébral et oculaire.
- L'évolution est péjorative à très court terme.

4.2 Myopathie congénital (MC) :

Groupe hétérogène de maladies génétiques rares, autosomiques dominantes, autosomiques récessives ou récessives liées à l'X.

Débutent généralement précocement. Le chiffre de prévalence est de 3,8/100 000. [98]

En principe c'est une affection constitutionnelle (anomalie structurelle de la fibre musculaire) sans processus dégénératif.

Le terme myopathie congénitale fut employé pour la première fois en 1956, avec la description par Magee et Shy [98]. C'est dans un travail ultérieur de Greenfield, Cornman et Shy, publié en 1958 [99], que le terme « central core disease » (CCD) parut pour la première fois pour définir cette nouvelle entité clinique.

Le début, en règle générale, précoce de la naissance à 6 mois/1 an, voir plus avec possibilité d'un début plus tardif selon la forme de la maladie.

Se caractérisant cliniquement par la présence d'une musculature grêle, une ophtalmoplégie, des malformations orthopédiques, une dysmorphie faciale, s'accompagnant d'un développement cognitif normal, en association à des caractéristiques morphologiques évocatrices à la biopsie musculaire.

Différents types de myopathies congénitales individualisés grâce à la biopsie musculaire Sur la base de leurs caractéristiques histologiques et aux études ultra structurales (microscopie électronique).

On distingue cinq entités cliniques :

la myopathie à bâtonnets : caractérisée par la présence d'inclusions protéiques en forme de bâtonnets dans la fibre musculaire.

la myopathie à cores (« central core disease ») et **la myopathie multi minicore** se caractérisant par des régions avec diminution de l'activité oxydative tout au long de l'axe longitudinal de la fibre musculaire.

la myopathie centro-nucléaire et **la myopathie myotubulaire** , sont définis par la position anormalement centrale des noyaux dans la majorité des fibres musculaires sur la biopsie musculaire..

Le taux de CK est modérément élevé, voire normal.

En général, plus la maladie est apparue tôt, plus elle peut mettre en jeu le pronostic vital surtout en cas d'atteinte des muscles respiratoires.

Une amélioration n'est toutefois pas exclue, Chez les enfants plus grands et les adultes, elles sont en général beaucoup moins invalidantes et souvent compatibles avec une marche autonome.

L'évolution des techniques de biologie moléculaire, en particulier les techniques de séquençage haut débit (NGS), a permis d'atteindre un diagnostic génétique pour plusieurs de ces entités. À présent, plus de quarante gènes ont été identifiés comme responsables de myopathies congénitales. Néanmoins, le diagnostic de certitude n'est atteint que dans environ un peu plus d'un tiers des cas, cela montrant qu'un grand nombre de ces entités reste encore à caractériser sur le plan génétique. Dans ce contexte, les techniques de séquençage du génome entier (WGS) ou le séquençage complet de l'acide ribonu-cléique (ARN) messenger pourraient contribuer à identifier des nouvelles entités sur le plan moléculaire.

À présent, il n'existe aucun traitement curatif pour les myopathies congénitales dont la prise en charge repose sur la kinésithérapie et les mesures de prise en charge respiratoire et orthopédique.

IV. Les complications :

1. L'atteinte respiratoire :

La détérioration de la fonction respiratoire chez les patients présentant une maladie musculaire est principalement responsable de la mortalité élevée rencontrée dans ces pathologies, surtout les dystrophies musculaires de Duchenne.

La plupart des patients atteints de DMD mourront au cours de leur deuxième ou troisième décennie de vie, généralement à la suite d'une infection respiratoire. [100–101] traditionnellement liés au défaut restrictif causé par la faiblesse des muscles respiratoires diaphragmatiques, intercostaux et accessoires, et finiront par conduire à une insuffisance ventilatoire.[102]

Selon l'étude de **Wang et al.** [103], seulement 22,7% ont bénéficié d'une exploration respiratoire qui a retrouvé chez 7 patients une dysfonction pulmonaire avec une capacité vitale forcée (CVF < 80%).

L'insuffisance respiratoire représente une cause majeure de mortalité et de morbidité. Selon l'étude de **Faysoil et al.**[104], tous les patients LGMDR5 présentaient une insuffisance respiratoire restrictive sévère et 70% nécessitaient une ventilation mécanique à domicile.

Dans notre série, l'atteinte respiratoire est retrouvée chez 12%, avec des céphalées matinales avec une dyspnée d'effort.

2. L'atteinte cardiaque :

Les complications cardiaques sont communes aux différentes formes de DM ; elles sont caractérisées soit par des palpitations, soit par des difficultés d'assurer un bon fonctionnement de la circulation sanguine.

Au cours de la DMD, les anomalies cardiaques peuvent impliquer la contractilité ventriculaire gauche ainsi que la fonction ventriculaire droite [105–106], mais aussi des troubles du rythme et de la conduction qui peuvent conduire à une mort subite. [107]

Selon l'étude de **Wang et al.** [108], les anomalies électrographiques prédominaient sur les anomalies échocardiographiques, ce qui pourrait suggérer l'installation d'arythmies à un stade précoce de la maladie.

L'évolution des sarcoglycanopathies, notamment de la gamma-SG, peut être marquée par l'apparition d'une cardiomyopathie dilatée ou des arythmies cardiaques.

Selon l'étude de **Alonso-Pérez et al.** [109], 18,8% des patients présentaient des troubles du rythme, et une cardiomyopathie dilatée a été retrouvée chez 59,4%.

L'ECG et le Holter rythmique constituent les examens de base pour le dépistage des manifestations cardiaques. Enfin, une évaluation précise du statut cardiologique est indispensable.

Il est recommandé de réaliser un ECG et une échocardiographie 2 fois/an pour surveiller l'atteinte cardiaque. [110]

Dans notre série, 2 patients jumeaux ayant une myopathie de Duchenne ont développé une cardiopathie dilatée à l'âge de 17 ans.

3. Les complications orthopédiques :

Les complications orthopédiques concernent presque la totalité des maladies musculaires.

3.1 Les contractures musculaires :

Les contractures sont particulièrement fréquentes dans les maladies musculaires en raison d'une diminution de l'amplitude des mouvements, et sont aggravées par l'immobilisation. Ces contractures peuvent entraîner de la douleur et inhiber la fonction chez les patients. Une intervention chirurgicale doit être envisagée chez ces patients si les rétractions sont douloureuses ou causent une altération de la fonction.

Dans la DMD, l'aggravation progressive du déficit musculaire entraîne une perte successive des capacités motrices de l'enfant. Les contractures des membres inférieures sont

fréquentes pouvant toucher jusqu'à 90% des patients [36]. Les contractures des membres supérieurs apparaissent 2 ans après la détérioration des membres inférieurs [111]

3.2 Les déformations des membres :

La déformation des membres est liée aux anomalies de la croissance secondaire à la paralysie comme la déviation des genoux en dedans. Les autres déformations sont articulaires à la suite du déséquilibre de force entre les muscles les plus touchés et les muscles les moins touchés : ce sont le plus souvent des flexions (attitude en flexion). Certaines déformations sont peu visibles : c'est le cas de la chute progressive de la tête vers l'arrière compensée par une flexion du tronc en avant et une déformation de la mâchoire gênant l'occlusion et donc la mastication.

Les déformations orthopédiques dans la DMD apparaissent durant la période de déambulation et s'aggravent lors de la perte de la marche en raison des installations au fauteuil [112]. La déformation des membres inférieurs la plus précoce est l'équin de cheville suivi par les flexions de hanches et genoux. Les rétractions des doigts sont présentes chez tous les patients après 25 ans. L'apparition du flexum de coude est surtout important à partir de 10 ans pour atteindre 95% à partir de 15 ans. Les rétractions des poignets suivent le même schéma que le flexum de coude .

Dans la forme mineure, les déformations sont moins évidentes, plus faciles à corriger et parfois absentes dans les formes les plus modérées. Il faudra bien rechercher des déformations mineures qui passent le plus souvent inaperçues contrairement à la forme à évolution rapide. La lordose est fréquente contrairement à la scoliose qui reste de toute façon mineure.

3.3 La scoliose :

La scoliose affecte 63% [113] à 90 % des patients présentant une DMD. Elle apparaît entre 5 et 9 ans.

Une scoliose est présente chez 33 à 48 % des patients gamma-SG,

indépendamment du gène concerné, et des rétractions musculo- tendineuses apparaissaient fréquemment au cours de l'évolution de la maladie.

Le développement progressif d'une scoliose nécessitera une correction chirurgicale.

Dans notre série, 7% des patients avaient une scoliose.

4. L'atteinte Nutritionnelle et digestive :

Une prise de poids survient souvent au moment de la perte de la marche, puis elle est suivie par une perte de poids du fait de l'insuffisance respiratoire et les troubles de la déglutition. Mais certains patients peuvent rester maigres tout au long de leur évolution.

La constipation est un problème fréquent ; de rares cas de dilatation gastrique ou de pseudo-occlusion sont décrits.

Le reflux gastro-œsophagien, responsable de douleurs, d'œsophagite et de pneumopathies de déglutition chez les patients non marchants.

Sur le plan nutritionnel, les patients DMD sont soit sujets à une dénutrition qui est fréquent (50%) à partir de 18 ans [114] ou une obésité généralement secondaire à la prise de corticoïdes. [115]

La fonction digestive peut être altérée dans la gamma-SG par atteinte des muscles striés du tube digestif, causant ainsi des anomalies du transit intestinal.

5. L'atteinte cognitive :

Certains patients ont un profil cognitif spécifique sans retard mental global. Des troubles de performances verbales, de l'attention peuvent se voir. Un petit pourcentage des enfants présente des troubles relationnels et des comportements sévères voire graves. Le raisonnement peut être d'acquisition lente voire imparfaite.

Dans la dystrophie musculaire de Duchenne, les troubles cognitifs, apparemment indépendants des troubles moteurs [116], sont reconnus comme une caractéristique chez environ un tiers des patients DMD [117].

Selon l'étude de **Thangarajh et al.** [118], les patients DMD présentaient un retard de la parole (33 %), un léger retard de développement (24 %), des problèmes de comportement importants (16,5 %), des troubles du langage (14,5 %), des troubles d'apprentissage (14,5 %), un trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (5%) et un trouble du spectre autistique (3%).

La gammasarcoglycanopathie, quant à elle, est caractérisée par une cognition normale. Dans l'étude de **Al-Zaidy et al** [119], l'atteinte cognitive parmi les patients était absente. Ce fut le cas aussi dans l'étude de **Diniz et al** [120], chez qui les patients présentaient un développement cognitif normal.

6. Décès :

L'âge et la cause de décès varie en fonction de la maladie musculaire et du profil du patient.

La majorité des patients atteints de la maladie de Duchenne ne survivent pas au-delà de 30 ans. Les causes de décès sont diverses, pouvant être regroupées en quatre groupes de complications: Cardiovasculaires qui représentent la cause principale de décès chez 80% des patients DMD, respiratoires, musculosquelettiques et nutritionnelles. Cela dit, les deux causes de mortalité les plus fréquentes restent les infections pulmonaires, causées par une perte progressive du réflexe de toux, et l'insuffisance respiratoire par pneumopathie restrictive. [121]

Dans notre série, le décès est survenu chez 6 patients (7%) par atteinte respiratoire et cardiaque (4 cas de myopathie de Duchenne, un cas de myopathie congénitale et un cas de sarcoglycanopathie)

V. La prise en charge :

1. Thérapeutiques :

Il n'existe aucun traitement curatif mais certaines gammes thérapeutiques sont utilisées pour retarder ou diminuer les conséquences de la maladie.

1.1 La corticothérapie :

Pierre angulaire de la prise en charge des dystrophies musculaires.

la corticothérapie constitue le premier traitement auquel les médecins ont recours devant une DM. Ne constituant pas un traitement curatif, à noter qu'à ce jour il n'existe pas de traitement curatif, il permet néanmoins de ralentir la progression de la maladie en agissant sur la fibrose musculaire. Les mécanismes évoqués sont la stimulation de la prolifération des myoblastes, une stabilisation des protéases liées aux lysosomes et au sarcolemme, et finalement une diminution de la fibrose par effet immunosuppresseur et anti-inflammatoire. [122]

Deux protocoles principaux ont été mis en place :

- Le deflazacort (Calcort®) : posologie de 0,9 mg/kg/jour (0,8 mg/kg à partir de 10 ans, 0,55 mg/kg à partir de 15 ans et 0,5 mg/kg au-delà de 18 ans). [123]
- La prednisone (Cortancyl®) : posologie de 0,75 mg/kg/jour pendant 6 mois à 1 an, puis 0,75 mg/kg un jour sur 2 pendant 1 à 2 ans. [124]

Disponible au Canada et en Europe mais non aux États-Unis, le déflazacort est aussi efficace que la prednisone et à l'avantage de présenter moins d'effets secondaires indésirables.

Il faut néanmoins faire attention aux effets secondaires engendrés par une corticothérapie à long terme : fractures vertébrale et des os longs, retard statural, surpoids, cataracte (infra-clinique). Peuvent s'ajouter à ceux-là : des troubles gastriques, hyperphagie, troubles du comportement, syndrome cushingoïde, hirsutisme. [123]

La nécessité d'arrêt de la corticothérapie en raison des différents effets secondaires à inciter à rechercher d'autres options thérapeutiques.

Tableau VIII : Résultats de différentes études rétrospectives sur le traitement par corticoïdes chez des patients DMD.

	Balaban et al. [125]	Biggar et al. [126]	King et al. [127]
Nombre des patients et agent thérapeutique	18 prednisone, 12 deflazacort, 19 non traités	40 deflazacort, 34 non traités	75 prednisone ou deflazacort, 68 non traités
Au suivi	Init : 7+/-1.0 F/U : 14 +/-1.6	Init : 7.7 +/-1.2 F/U : 18	F/U : 16.9 (6-30)
Durée du traitement (moyenne) et ambulation	Prednisone : 5.49 Deflazacort : 5.85 Tous les patients traités ont des fonctions de mobilité prolongées de 2 ans.	5.5 Tous les patients traités ont des fonctions de mobilité prolongées de 3-5ans.	8 Patients traités ont une marche prolongée de 3.3ans.
Scoliose	Chirurgie de la colonne vertébrale chez 2/18 prednisone, 0/12 deflazacort, et 10/19 non traités.	A 18 ans, seulement 4/40 des patients traités ont eu une scoliose comparé à 30/34 non traités.	Des courbures de la colonne vertébrale > 10° sont survenues chez 31 % des personnes traitées et 91 % des personnes non traitées.
Fonction pulmonaire	La capacité vitale forcée a continué de s'améliorer ou de se stabiliser chez les patients traités par rapport aux patients non traités	Diminution du besoin de ventilation nasale non invasive chez les traités 0/40 >15 ans et 8/17 non traités	-
Fonction cardiaque	-	A 18ans, seulement 4/40 des patients traités par deflazacort avaient une FEVG < 45% comparé à 20/34 des patients non traités.	-

1.2 Les nouvelles thérapeutiques :

Outre la corticothérapie et en raison de la nécessité de son arrêt dans certaines situations, d'autres approches thérapeutiques ont vu le jour mais qui sont encore à la phase de la recherche.

❖ La thérapie génique :

Elle représente un espoir thérapeutique dans la prise en charge des maladies musculaires.

la thérapie génique consiste à injecter la partie défaillante de l'ADN (du gène) permettant ainsi de fabriquer la protéine manquante afin qu'elle colonise les muscles atteints. Cette technique pourra également corriger l'ADN défaillant du malade.

Aujourd'hui, la thérapie génique vise à éliminer ou réparer le gène altéré directement dans la cellule. On parle alors d'édition génomique.

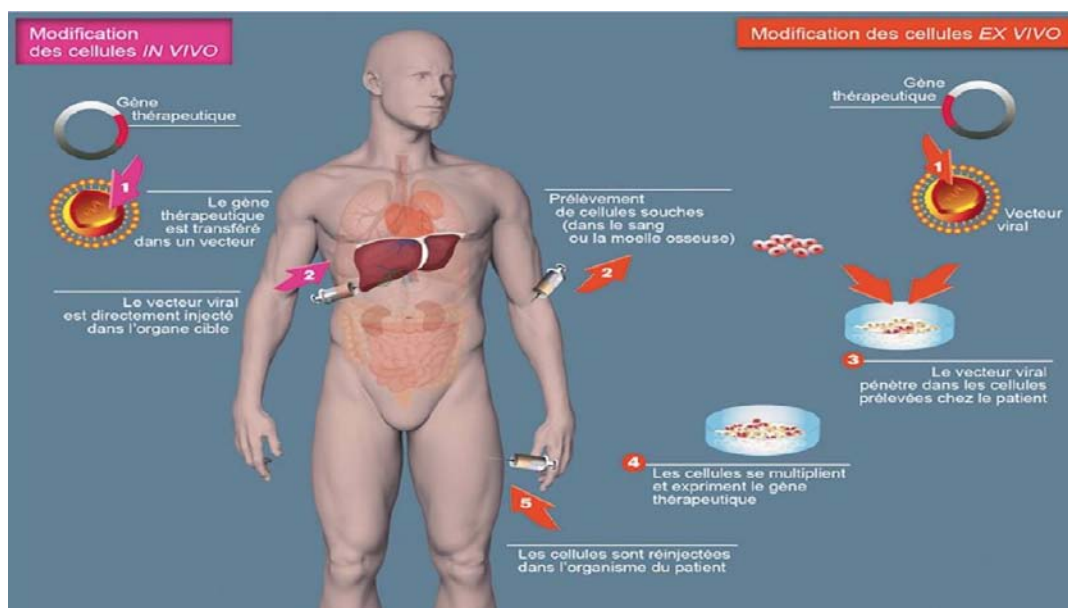


Figure 29 : Principe de la thérapie génique.

2. Prise en charge orthopédique :

2.1 La kinésithérapie motrice :

La rééducation comprend de nombreux moyens dont l'utilisation et la fréquence d'utilisation dépendent de la forme évolutive et du stade d'évolution:

- *La kiné balnéothérapie* : Utilisée pendant 30 minutes le matin à une température de 34°, améliore les problèmes de vascularisation et augmente la conduction nerveuse. Elle permet également d'améliorer, par le biais du mouvement aidé, les complications de l'immobilisation.

- *Les massages* : Représentent une préparation indispensable avant la séance de kinésithérapie comparable à un échauffement précédent l'effort physique. permettent également d'améliorer la circulation et le fonctionnement actif des muscles.

La kinésithérapie :

- ❖ Les mobilisations passives et postures :

Manuelles ou mécaniques, elles luttent contre l'enraidissement, les déséquilibres et les rétractions. Elles participent à l'entretien articulaire pour préserver la fonction. [128]

- ❖ Les mobilisations actives :

Peuvent participer à l'entretien articulaire si conduites avec prudence et de manière adaptée à chaque cas. Il faut s'assurer de l'absence de fatigue et d'un temps de repos suffisant .[128]

2.2 L'appareillage :

Il doit être adapté à chaque cas particulier et prescrit avant l'apparition de la déformation de préférence.

Parmi ces moyens, on retrouve *les orthèses de nuit* qui ont pour but principal de lutter contre les attitudes vicieuses des membres inférieurs, *les orthèses de jour*, surtout celles des membres inférieurs pour les enfants ASI leur permettant de prolonger les possibilités de marche ainsi que la verticalisation, les orthèses du tronc pour lutter contre les déformations

rachidiennes (scoliose, cyphose, lordose) et finalement *la verticalisation* dont les avantages sont multiples : croissance plus harmonieuse du bassin et des membres inférieurs, prévention du flessum de hanche, prévention de l'ostéoporose, amélioration du transit intestinal, meilleure socialisation. Elle doit figurer parmi les priorités, et ce dès le plus jeune âge. [128]

3. Prise en charge respiratoire :

La ventilation est utilisée soit de façon ponctuelle pour faciliter la souplesse de la cage thoracique (appareil de type Bird®) ou de façon substitutive pour oxygéner de façon régulière l'organisme. La ventilation est certainement, avec la chirurgie du rachis, le traitement ayant apporté jusqu'à présent le plus de résultat dans la prise en charge. En cours de codification, la stratégie habituelle de traitement comporte :

- ❖ une ventilation nasale de nuit à un stade initial où les premiers problèmes sont nocturnes, avec retentissement sur les gaz du sang le jour (mesure de l'oxygène et du gaz carbonique dans le sang artériel);

- ❖ une ventilation de jour, soit par voie nasale ou buccale exclusive si ce moyen est bien toléré et efficace, soit par trachéotomie dans le cas contraire.

Vient s'adjoindre à ce traitement, *la kinésithérapie respiratoire* de désencombrement des épisodes de sur infection broncho-pulmonaire afin d'éviter une aggravation des difficultés respiratoires. En kinésithérapie, ces moyens de drainage sont soit manuels soit posturaux ou instrumentaux (aspiration. fluidification, aide à la toux et à l'expiration). [128]

4. Prise en charge cardiaque :

Pour le suivi des malades présentant une dystrophie musculaire sur le plan cardiaque, une consultation cardiologique annuelle est indiquée avec une échographie cardiaque avant 10 ans puis annuellement en association avec un ECG et un Holter.

L'IEC était initialement prescrit dès les premiers signes de l'insuffisance cardiaque, mais comme mentionné ci-dessus, il a prouvé son efficacité à la phase prophylactique.

L'IEC est prescrit systématiquement à partir de 10 ans par certaines équipes.

5. Prise en charge digestive et nutritionnelle :

Des troubles de la déglutition sont observés chez les patients atteints de dystrophie musculaire. Leur prévention passe par la modification de la texture de l'alimentation et par l'administration de produits complémentaires en cas de déficit calorique. Une éducation de ces enfants est nécessaire en leur apprenant une mastication efficace et une déglutition correcte pour éviter les fausses routes.

Une bonne communication entre les différents intervenants permettra d'un côté de diminuer l'angoisse ressentie par la famille à l'égard du risque des fausses routes, et d'un autre côté d'apprendre à ses enfants à communiquer leurs problèmes.

6. Prise en charge sociale :

Elle Aide à l'indépendance et à l'autonomie, et vise à compenser les incapacités motrices et rendre ainsi à la personne malade un certain degré d'autonomie. Les fonctions essentielles pouvant être compensées par des moyens techniques sont le mouvement (déplacement, manipulation, transferts et changements de position) et la communication. Dans ce cadre, les ergothérapeutes ont un rôle primordial, en étroite coordination avec les services de suite.

Le fauteuil roulant électrique est devenu de mise chez les personnes myopathes ayant perdu la marche. Il peut disposer d'un module de verticalisation si celle-ci s'intègre dans le projet thérapeutique et si la personne atteinte est demandeuse. Le gain d'autonomie est réel, mais il dépend largement de l'adéquation à l'environnement du sujet (habitat, école, lieu de travail).

Le fauteuil roulant manuel garde quelques indications, surtout par faute de moyens.

Il existe d'autres aides techniques tout aussi importantes dans le quotidien des myopathes : aide à la toilette, à l'alimentation (couverts adaptés, feeders...).



Conclusion



A travers notre étude et les données de la littérature, les maladies musculaires restent rares et hétérogènes sur le plan clinique et génétique.

Dans notre série, le diagnostic est retenu sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques (taux de CK), électrophysiologiques, étude de la biopsie musculaire ainsi que génétique.

La myopathie de Duchenne était la maladie musculaire génétique la plus fréquente retrouvée exclusivement chez le sexe masculin, suivi de la myopathie des ceintures type gamma sarcoglycanopathie. Nous avons constaté un retard à la consultation chez la plupart des patients expliqué par le problème d'accessibilité aux soins et le manque de neurologue spécialisé.

L'ENMG permettait le diagnostic positif de l'atteinte musculaire et d'écartier les autres diagnostics différentiels de maladies de la jonction neuromusculaire, du nerf périphérique et du motoneurone périphérique.

L'étude de la biopsie musculaire avec immunohistochimie et de la génétique a permis le diagnostic positif de la plupart des cas de dystrophie musculaire.

Le diagnostic des autres dystrophies musculaires dans notre série notamment la mitochondriopathie, la myopathie oculopharyngée, et la myotonie de Steinert était basé sur la clinique et les données de l'ENMG.

La prise en charge de cette affection est multidisciplinaire, et nécessite des consultations spécialisées, l'organisation des staffs réguliers, voire la création d'une unité de myologie. Un suivi et une surveillance rapprochée sont aussi nécessaires pour améliorer le confort et la qualité de vie de ces patients.

Dans notre contexte marocain, cette maladie ainsi que sa prise en charge nécessitent encore de la recherche par des études multicentriques pour avoir des résultats épidémiologiques précises, et pour pouvoir développer de nouvelles thérapies encore plus adaptées et plus efficaces à améliorer la qualité de vie des patients.



Annexes



Annexe I :

Diagnostic positif des maladies musculaires génétiques :

1. Le tableau clinique :

Le début peut se manifester

A la naissance : Diminution des mouvements fœtaux, hypotonie, chute de la tête, détresse respiratoire, arthrogrypose, faiblesse du cri et des pleurs, troubles de la succion-déglutition...

Chez le Nourrisson : retard des acquisitions motrices: (tenue de tête, positions assise, station debout et marche); acquisitions psychologiques...

Chez l'enfant /adulte : Difficultés à marcher, courir, monter les escaliers, se relever du sol, chutes fréquentes...

1.1 L'interrogatoire :

Recherche la notion de consanguinité et cas similaires dans la famille, le déroulement de la grossesse et de l'accouchement pour la population pédiatrique, l'âge de début, l'évolution et les signes généraux.

Une enquête familiale est primordiale : arbre généalogique, programmer un rendez-vous pour examiner les autres membres de la famille ; des parents, de la fratrie, les ascendants et les collatéraux.

Préciser le mode de transmission (autosomique récessif, autosomique dominant ou lié à l'X), et le gène responsable par la biologie moléculaire.

1.2 L'examen clinique : [129]

- ❖ L'inspection :
 - Patient dévêtu en position debout (au repos, bras tendus latéralement à l'horizontale) ;
 - Analyser le volume musculaire : Amyotrophie/hypertrophie ;

- Préciser sa topographie, proximal ou distal, le caractère symétrique ou non ;
- La tenue de tête (tendance à la chute, En avant, Hyperextension) ;
- Face: normale, atone, strabisme, ptosis ;
- Rechercher un signe du tabouret ou de Gowers ; L'observer pendant la marche (si possible) ;
- Analyser la marche: dandinante, steppage, sur la pointe ou les talons ;
- Analyser la statique rachidienne (hyperlordose, scoliose, cyphose..) ;
- Analyser la dynamique des pieds (équinisme, varus, valgus) ;

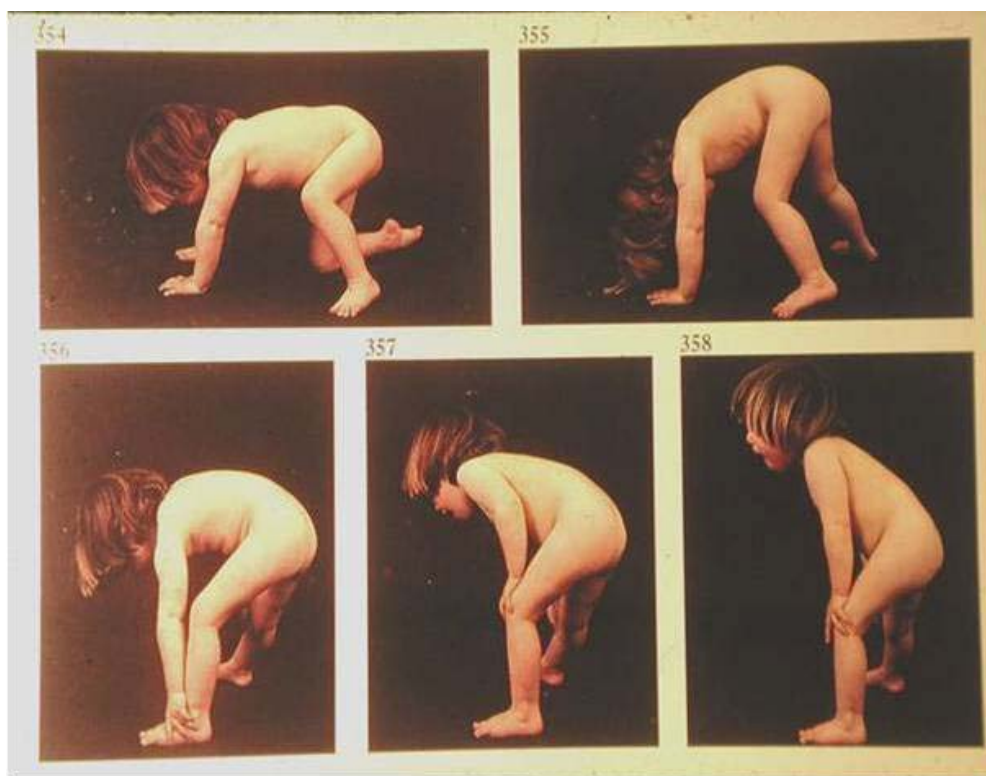


Figure 30 : Signe de Gowers

❖ La force musculaire :

- Force musculaire globale et segmentaire ;
- Testing musculaire des membres et des muscles axiaux ;

- Evaluer la fatigabilité musculaire: chronométrer: 10 accroupissements, Barré, Mingazzini ;
- Examen des muscles crâniens (face, oculomoteurs, masséters, langue, pharynx).
 - ❖ La recherche de contraction musculaire anormale :

La myotonie est un retard à la décontraction des muscles à mettre en évidence au niveau des mains, orbiculaire des paupières, releveur des paupières (Signe de Lid Lag) à la percussion des muscles.

Préciser la distribution du déficit musculaire, de l'amyotrophie et l'hypertrophie des mollets.

1.3 L'examen neurologique :

- Les réflexes tendineux : abolis dans le territoire musculaire atteint ;
- La sensibilité ;
- La coordination des mouvements ;
- L'atteinte de nerfs crâniens ;
- Les troubles cognitifs : retard mental ;
- Au terme: rechercher une association d'atteinte du SNC et SNP.

1.4 L'examen orthopédique :

- Déformation du rachis :
 - Scoliose, cyphose, hyperlordose ;
 - Rigid spine: flexion tête et du tronc.
- Rétractions tendineuses :
 - Achilles: équinisme, varus, valgus ;
 - Ischio jambiers: flessum des genoux ;
 - Psoas: Flessum des hanches, ante ou rétroversion du bassin ;
 - Coudes, mains.

1.5 L'examen général :

❖ **Cardiovasculaire** : Atteinte cardiaque fréquente :

- Dyspnée d'effort, palpitations ou pincement cardiaque, cyanose des extrémités ;
- Rythme cardiaque.

❖ **Respiratoire** : Atteinte respiratoire fréquente :

- Dyspnée d'effort, encombrement bronchique ;
- Débit expiratoire ;
- Céphalées matinales.

❖ **Autres** : hépatomégalie, signes cutanés...

Les symptômes et l'âge d'apparition de la maladie dépendent essentiellement du type de la maladie musculaire. Les symptômes des maladies musculaires génétiques incluent souvent :

- Des troubles de la coordination, de la mobilité et de la marche ;
- Difficulté à courir et à monter les escaliers ;
- Des chutes fréquentes ;
- Une impotence fonctionnelle ;
- Une faiblesse musculaire ;
- Une raideur des articulations.

2. _L'évaluation paraclinique :

2.1 La créatine kinase (CK) :

L'étude de la créatine kinase a été faite par Banga en 1943 et par Jackson et Roberts en 1975. [7]

La créatine est une substance contenant de l'azote, présente dans l'organisme et jouant un rôle dans la contraction musculaire.

Elle est présente dans la plupart des tissus, et synthétisée à partir d'acides aminés, puis transformée dans le tissu musculaire par la créatine kinase.

La créatine kinase est une enzyme que l'on trouve essentiellement dans les muscles, et qui intervient dans la mise en réserve de l'énergie par un mécanisme appelé phosphorylation de la créatine.

La phosphorylation de la créatine, se nomme également créatine kinase ou CK.

L'organisme et plus particulièrement les muscles, nécessite des réserves d'énergie. Pour cela il utilise, quand le muscle est au repos, la créatine. Grâce à la créatine kinase qui va apporter un acide phosphorique à la créatine, provenant lui-même d'une substance appelée adénosine triphosphate, il est possible d'obtenir une substance : la créatine phosphate ou phosphagène correspondant à une réserve d'énergie à moyen terme.

En cas de besoin l'organisme va pouvoir puiser dans ces réserves, et une réaction inverse va se déclencher à partir de la créatine phosphate, permettant de reconstituer l'adénosine triphosphate qui constitue une source d'énergie immédiatement disponible pour une activité musculaire.

En cas de destruction musculaire, ou après un effort musculaire intense, on retrouve de la créatine kinase dans le sang. Cette enzyme catalyse la réaction adénosine-triphosphate + créatine adénosine-diphosphate + créatine phosphate (phosphagène).

Le taux de CK normal est de :

- Chez l'homme : 30 à 300 U/L ;
- Chez la femme : 30 à 150 U/L ;
- Chez l'enfant < 10 ans : 30 à 180 U/L ;
- Le taux de CK élevé : si > 1000 U/L : évoquent une dystrophie musculaire.

Le taux de CK s'élève essentiellement en cas d'atteinte musculaire. Une simple injection intramusculaire (piqûre dans le muscle), une activité musculaire marche intense, course à pied) ou un traumatisme plus ou moins important des muscles, suffisent pour élever le taux de CK.

La CK est fréquemment élevée dans les formes de maladies musculaires génétiques à début précoce, alors qu'elle est habituellement normale dans les autres cas.

Le dosage des CK ne doit être réalisé qu'après 48 heures de repos physique et doit être répété. Il n'est significatif que s'il révèle des valeurs à plus de deux à trois fois la normale. [130]

un résultat normal de CK ne constitue pas un argument pour éliminer le diagnostic.

2.2 L'électroneuromyogramme ENMG :

L'électroneuromyogramme ENMG, encore appelé électromyogramme, EMG, a pour objectif d'analyser l'influx nerveux dans les nerfs moteurs, les nerfs sensitifs et les muscles.

En pratique, l'examen consiste à la contraction du muscle soit en piquant une aiguille dans le muscle, soit en collant une électrode sur la peau si le muscle est superficiel. L'activité électrique est analysée au repos, après stimulation électrique artificielle ou par effort de contraction volontaire du patient.

A l'aide d'électrodes (des petits patches) posées sur la peau, il permet de stimuler électriquement les fibres nerveuses en envoyant des chocs électriques très brefs (de un dixième à une milliseconde) et de faible intensité (quelques millièmes d'ampère). Ce courant nerveux est propagé jusqu'au muscle, qui va alors se contracter et bouger. Des capteurs collés sur la peau permettent d'enregistrer l'activité électrique du muscle. Celle-ci est ensuite retranscrite sur l'appareil et analysée sur écran sous forme de tracés.

L'examen comprend deux parties : l'étude de la conduction nerveuse des nerfs sensitifs (responsables de la sensibilité) et celle des nerfs moteurs (responsables de la contraction musculaire) se fait en stimulant un nerf en différents points de son trajet par des impulsions électriques de très faible intensité.

Aucune préparation n'est nécessaire. L'examen, sans risque, dure 45 à 90 minutes selon le protocole utilisé.

généralement ce n'ai pas un examen déterminant dans le diagnostic de myopathie, et reste opérateur dépendant.

Dans la dystrophie musculaire, le tracé électroneuromyographique oriente vers une atteinte musculaire (tracé myopathique).



Figure 31 : Tracé ENMG montrant une contraction musculaire chez un patient atteint de DM.

2.3 La biopsie musculaire :

La biopsie musculaire est un acte invasif qui consiste en le prélèvement de tissu musculaire squelettique en vue de son examen histologique et parfois biochimique et moléculaire. Ce prélèvement est relativement simple. En revanche, sa rentabilité diagnostique est considérable.

l'indication de l'examen doit être bien posée. La confirmation de l'indication de la biopsie par un clinicien spécialiste des maladies musculaires est souhaitable car de nombreuses pathologies peuvent mimer des pathologies musculaires et certaines pathologies musculaires ne nécessitent pas de biopsie musculaire pour leur confirmation diagnostique. Le muscle à biopsier doit être bien choisi.

une partie de l'échantillon musculaire prélevé doit être immédiatement préparé pour son étude anatomopathologique selon des techniques qui sont propres au tissu musculaire squelettique. La proximité avec un laboratoire d'histopathologie ayant une expérience dans ce domaine est donc indispensable. La congélation directe dans l'azote ou la carboglace stockage de l'autre partie du prélèvement musculaire en vue d'éventuelles analyses biochimiques et/ou de biologie moléculaire nécessite un centre de ressource biologique agréé.

La lecture des lames histologiques nécessite l'expérience d'un anatomopathologiste expérimenté qui doit disposer de l'ensemble des données cliniques et des résultats des autres examens complémentaires réalisés. En effet, ces éléments orientent la lecture des lames histologiques colorées avec les techniques systématiquement réalisées et orientent la réalisation de techniques diagnostiques complémentaires qui sont non systématiques mais dépendent de la pathologie suspectée.

Son indication devant la suspicion de maladie musculaire est réalisée devant des signes cliniques ayant une bonne sensibilité pour le diagnostic de myopathie à savoir : la présence d'une faiblesse musculaire, une augmentation du taux de créatine kinase $> 1\ 000$ UI/L et la présence de signe myogène à l'électromyogramme.

De plus, plusieurs myopathies génétiques peuvent être facilement suspectées sur la base de la clinique et diagnostiquées par l'étude moléculaire d'un prélèvement sanguin alors que la biopsie musculaire ne permet pas leur diagnostic. C'est notamment le cas des dystrophies myotoniques de type 1 et 2, de la dystrophie fascio scapulohumérale qui sont parmi les myopathies génétiques plus fréquentes de l'adulte. Ces pathologies doivent donc être considérées avant d'envisager la réalisation d'une biopsie musculaire.

Le patient doit être informé des bénéfices et des risques de la biopsie. Des douleurs au site de la biopsie sont présentes dans les jours qui suivent. Les complications théoriques sont l'hématome, la désunion de cicatrice, l'infection, la hernie musculaire qui restent rares.

Le muscle sélectionné doit être suffisamment atteint pour montrer des lésions en rapport avec la pathologie et suffisamment préservé pour encore comporter du tissu musculaire. Les muscles traditionnellement choisis pour la biopsie sont le deltoïde et le quadriceps (vaste latéral). L'intérêt de ces muscles est d'être proximaux (la plupart des affections musculaires sont sélectives pour les muscles proximaux) et leur aspect normal a été décrit. [131]

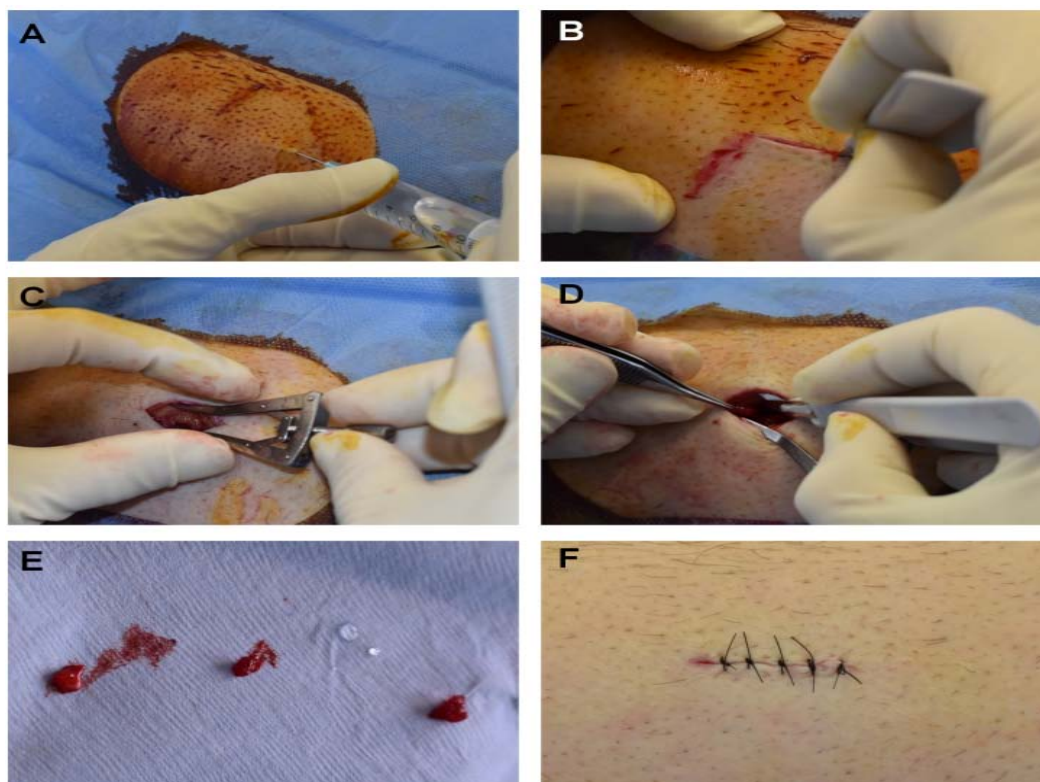


Figure 32 : Procédure de la biopsie à ciel ouvert. [131]

L'histologie du muscle dite dystrophique se caractérise par une grande variation dans la taille des fibres ; des fibres en nécrose/régénération groupées ou disséminées, des centralisations nucléaires et des segmentations, associées à une involution fibroadipeuse du muscle. C'est ce dernier qui permet d'affirmer ou non le caractère dystrophique, les autres éléments pouvant être communs aux autres affections myogènes non dystrophiques. Pour un grand nombre de DM, en particulier celles en rapport avec une anomalie de la dystrophine ou une protéine en rapport avec le complexe membranaire de la dystrophine. Il est vrai semblable que la membrane sarcoplasmique, non reliée correctement au cytosquelette subisse des contraintes mécaniques trop importantes au moment de la contraction, dans un premier temps une régénération est possible puis un remplacement des cellules musculaires lésées par un tissu fibroadipeux cicatriciel. [8]

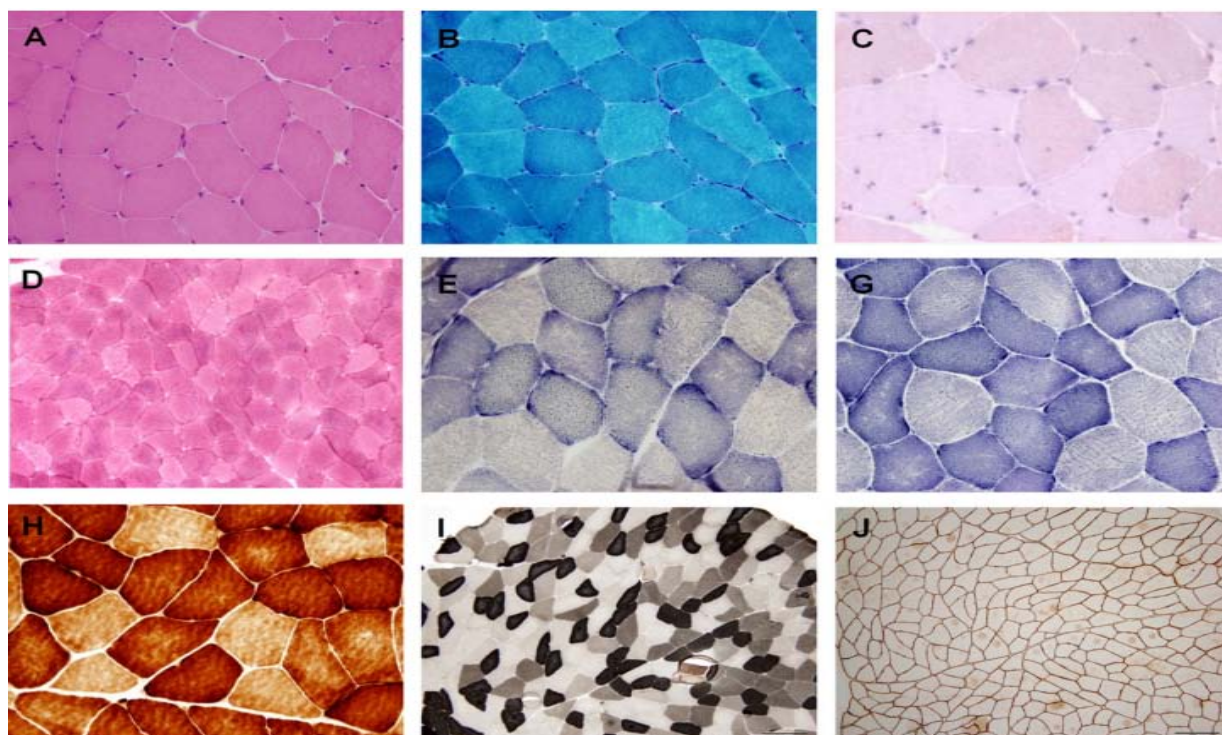


Figure 33 : Histologie normale du muscle squelettique. [131]

2.4 L'étude génétique :

L'étude génétique est un moyen de compréhension des mécanismes responsables de la maladie, ainsi c'est un outil de diagnostic avant d'être dans le futur un outil de traitement.

Un test génétique est toujours nécessaire même si la maladie musculaire est confirmée au préalable par une biopsie musculaire. Différents types de tests génétiques fournissent des informations précises et détaillées sur la mutation ou la modification de l'ADN. Il est important d'obtenir la confirmation génétique du diagnostic, et ce pour plusieurs raisons. D'une part, connaître l'anomalie génétique permet de savoir si le patient peut participer à des études cliniques spécifiques à un type de mutation. D'autre part cela permettra d'aider la famille à prendre une décision concernant le diagnostic prénatal et les grossesses futures.

Le développement de la génétique a permis à la fois de confirmer le diagnostic et de préciser le type par l'analyse génétique sur un prélèvement sanguin ou plus récemment par l'analyse de la protéine codée par le gène défaillant à partir d'un fragment musculaire: anomalies de la dystrophine dans la dystrophie musculaire de Duchenne ou de Becker dont l'étude moléculaire du gène permet de confirmer le diagnostic clinique ; Le gène de la dystrophine peut être altéré par deux types de lésions. Les plus fréquentes sont des délétions (65% des patients) ou des duplications (5%). Les mutations ponctuelles sont suspectées dans les 30% restants.

Dans certaines formes de myopathie (dystrophie musculaire des ceintures), le gène est déjà identifié, pour d'autres, les gènes sont localisés (on connaît l'endroit où ils se trouvent sur tel chromosome), mais ils ne sont pas encore identifiés.

Les avancées de la biologie moléculaire ont permis de découvrir que des maladies qui se présentent de la même façon (dystrophies musculaires touchant les ceintures des membres, la ceinture scapulaire : épaules et omoplates ; la ceinture pelvienne : hanches et bassin) sont liées à des anomalies génétiques différentes, précisant et faisant évoluer ainsi la classification des maladies.

Annexe 2 :

FICHE D'EXPLOITATION DES DOSSIERS DES MALADIES MUSCULAIRES GENETIQUES

Cas N° :

Identité

Nom et prénom :

IP :

Sexe : Masculin Féminin

Age :

Profession :

Origine géographique : Rurale Urbaine

Couverture sanitaire : Oui Non

Numéro de téléphone :

Antécédents

Consanguinité : Oui Non

Cas similaires dans la famille : Oui Non

Si oui préciser le lien de parenté :

Développement psychomoteur : Normal Anormal

Age de début des symptômes

Premier symptôme

Mode d'installation des symptômes : Brutal Progressif

Rapidement progressif

Examen clinique :

1) Examen neurologique :

Troubles de la marche : Oui Non

Si oui, décrire :

L'amyotrophie : Oui Non

Si oui : préciser la topographie Droite Gauche

Hypertrophie des mollets : Oui Non

Atrophie musculaire : Oui Non

Si oui : Proximale Distale

Signe du tabouret : Présent Absent

Signe de Gowers : Présent Absent

Réflexes ostéotendineux (ROT) :

MS : Présents Abolis

MI : Présents Abolis

Hypotonie : Oui Non

Si oui : MS MI

Force musculaire : (coté sur 5)

Normale : Diminuée :
Si diminué préciser la topographie Droite Gauche
Déficit moteur : oui non
Si oui : MS MI
Examen des muscles crâniens :

2) Manifestations extra-neurologiques :

Atteinte orthopédique :

Rachis : Normal Hyperlordose Scoliose Cyphose

Rétraction tendineuse : Oui Non

Si oui préciser

Déformations articulaires : Oui Non

Si oui : MS MI Rachis

Atteinte cardiaque : Oui Non Type d'atteinte

Atteinte respiratoire : Oui Non Type d'atteinte

Atteinte endocrinienne : Oui Non Type d'atteinte

Examens paracliniques:

Enzyme musculaire CK : Normal Peu élevée Très élevée

Résultat :

ENMG : Normal Pathologique montrant

Biopsie musculaire : réalisé non réalisé

Résultat :

Étude génétique : réalisé non réalisé

Résultat :

Autres examens complémentaires :

Diagnostic retenu :

Décision thérapeutique :

Traitement non médical/ fonctionnel :

Kinésithérapie : Oui Non

Auto-rééducation : Oui Non

Orthèse de posture : Oui Non

Appareillage : Oui Non

Chirurgie : Oui Non

Prise en charge cardiaque : Oui Non

Prise en charge respiratoire : Oui Non

Soutien psychologique : Oui Non

Traitement médical :

Corticothérapie : Oui (la dose) : Non

IEC : Oui Non

Thérapie génique : Oui

Non

Autres :

Evolution :

Décès : oui

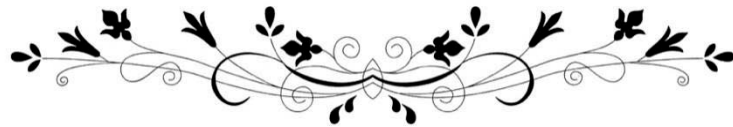
Non

Si oui, préciser l'âge et la cause :

Autres :



Résumé



Résumé

Titre : Les maladies musculaires génétiques : Expérience du service de neurologie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Rapporteur : Professeur N. Louhab

Auteur : Khyari Hajar

Mots clés : Maladie musculaire – Epidémiologie – Diagnostic – Prise en charge – Evolution.

Introduction : Les maladies musculaires génétiques (MMG) constituent un groupe hétérogène de pathologies rares qui touchent moins de 1 cas sur 2000. La myopathie de Duchenne est la plus fréquente. Ces maladies concernent aussi bien les enfants que les adultes et peuvent être diagnostiquées à différents moments de la vie. Leurs impact est très important sur la vie familiale, sociale et professionnelle des patients.

Objectif : Décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques, et évolutifs des patients atteints de maladies musculaires génétiques, prise en charge au service de neurologie au CHU Mohammed VI de Marrakech, puis comparer ces données avec celles de la littérature.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive d'une série des patients atteints de maladies musculaires génétiques suivi à la consultation spécialisée du nerf et de muscle, et au service de neurologie du

centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une période allant de janvier 2012 à décembre 2022.

Résultats : Le nombre des patients était de 85 patients, leur répartition est comme suit : 38% DMD, 6% DMB, 27% LGMD, 9% DMFSH, 5% MC, 3% MD, 5% présentaient la maladie de Steinert, 5% présentaient une myopathie mitochondriale et 2% avaient une myopathie oculopharyngée. Le sexe ratio était de H/F=2,1 avec une prédominance masculine. Les MMG étaient prédominantes entre 16 et 30 ans avec une moyenne d'âge de 20 ans. 41% des malades avaient consulté dans un délai de 0 à 6 ans, Le délai moyen de consultation était de 9 ans. La majorité de nos patients (65%) étaient d'origine rurale. Le taux de consanguinité était de 36%. 29% des patients avaient des cas similaires dans leurs familles. Parmi les premiers symptômes les plus fréquents nous retrouvons des troubles de la marche constatés chez 40% des malades, une difficulté à monter les escaliers (32%), une fatigabilité musculaire (22%), et une difficulté à courir (19%). Concernant les examens paracliniques, Le dosage de la CK a été réalisé chez tous les patients montrant un taux très élevé chez 38% des cas de DMD, et 27% des cas de LGMD, un taux élevé chez 22% de l'ensemble des cas, et normal chez 13% des patients. L'ENMG a été réalisé chez tous les patients confirmant une atteinte musculaire. La biopsie musculaire (BM) avec étude immunohistochimique était réalisée chez (56%), confirmant une DMD chez (23,5%) des cas, une sarcoglycanopathie chez (9%) des patients et une dysferlinopathie chez 1% des malades. 29% des patients de notre série avaient bénéficié d'une étude génétique revenue positive chez 18% des cas pour le gène DMD, et 7% pour le gène SGCG. Le bilan cardiaque était normal au moment du diagnostic, 7% des patients suivis pour DMD présentait une cardiomyopathie dilatée. l'EFR a montré un syndrome restrictif chez 12% des patients suivis pour DMD. La RX du rachis a été faite pour 7% des cas montrant une scoliose dorso lombaire.

La PEC est multidisciplinaire, et le traitement médical curatif n'existe pas. La corticothérapie a été prescrite chez 18% des cas de DMD. Les IEC ont été administrés chez tous les cas de DMD (38%) . La kinésithérapie était réalisée

chez tous les patients de notre série. Les orthèses de posture ont été utilisées chez 59% des cas. L'évolution a montré que 60% des patients atteints de DMD étaient devenus non ambulants. 50 % des cas atteints de sarcoglycanopathie étaient confinés au fauteuil roulant. Le décès est survenu chez 7% des patients par atteinte respiratoire et cardiaque.

Conclusion : A l'issue de cette étude, les résultats étaient globalement concordants avec les données de la littérature et avec les caractéristiques connues des maladies musculaires génétiques. La myopathie de Duchenne est la plus fréquente suivie de la myopathie des ceintures type Gamma Sarcoglycanopathie et la dystrophie musculaire facioscapulohumérale. Cependant, dans notre contexte marocain, cette maladie ainsi que sa prise en charge nécessitent encore de la recherche par des études multicentriques pour avoir des résultats épidémiologiques précises et pour pouvoir développer de nouvelles thérapies encore plus adaptées et plus efficaces à améliorer la qualité de vie des patients.

Abstract

Title : Genetic muscle diseases: Experience of the neurology department at the Mohammed VI University Hospital of Marrakech.

Thesis reporter : Professor N. Louhab

Author : Khyari Hajar

Key words : Muscle disease- Epidemiology - Diagnosis - Medical care - Evolution

Introduction : Genetic muscle diseases are an heterogeneous group of rare pathologies which affect less than 1 in 2000 cases. Duchenne muscular dystrophy is the most common. These diseases affect both children and adults and can be diagnosed at different times in life. They have a big impact on the familial, social and professional sides of patients life.

Objective : To describe the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic, and evolutionary aspects of patients with genetic muscle diseases, cared for in the neurology department at the Mohammed VI University Hospital of Marrakech, and then to compare these data with the literature.

Patients et methods : It's a retrospective and descriptive study of a range of patients with genetic muscle diseases attending the specialized consultation of nerve and muscle, at the department of neurology of the Mohammed VI University Hospital of Marrakech over a period from January 2012 to December 2022.

Results : The number of patients was 85, their distribution is as follows: 38% Duchenne muscular dystrophy, 6% Becker muscular dystrophy, 27% Girdle

muscular dystrophy, 9% Facio–scapulo–humeral muscular dystrophy, 5% Congenital myopathy, 3% Distal myopathy, 5% had Steinert’s disease, 5% had mitochondrial myopathy and 2% had Oculopharyngeal myopathy. The sex ratio was Male/Female=2.1 with a male predominance. The genetic muscle diseases were predominant between 16 and 30 years old with an average age of 20 years. 41% of the patients had consulted within 0 to 6 years, the average consultation time was 9 years. The majority of our patients (65%) were of rural origin. The rate of consanguinity was 36%. 29% of patients had similar cases in their family. Among the most frequent first symptoms we find walking disorders observed in 40% of the patients, difficulty in climbing stairs (32%), muscular fatigability (22%), and difficulty in running (19%). Concerning paraclinical examinations, The Creatine kinase measurement was performed in all patients showing a very high level in 38% of Duchenne muscular dystrophy cases and 27% of girdle muscular dystrophy cases, a high level in 22% of all cases, and normal in 13% of patients. The Electroneuromyogram was performed in all patients having muscle involvement. Muscle biopsy with immunohistochemical study was performed in (56%), confirming Duchenne muscular dystrophy in (23.5%) of cases, sarcoglycanopathy in (9%) of patients and dysferlinopathy in 1% of patients. 29% of the patients in our range had benefited from a genetic study which came back positive in 18% of the cases for the Duchenne muscular dystrophy gene, and 7% for the SGCG gene. The cardiac work–up was normal at the time of diagnosis, 7% of the patients cared for Duchenne muscular dystrophy had a dilated cardiomyopathy. The respiratory function exploration showed a restrictive syndrome in 12% of the patients caredfor Duchenne muscular dystrophy. Spinal X–ray was performed in 7% of cases showing dorsolumbar scoliosis.

The medical care is multidisciplinary, and there is no curative medical treatment. The Corticosteroid therapy was prescribed for 18% of Duchenne muscular dystrophy cases. The ACE inhibitor were administered in all cases of Duchenne muscular dystrophy (38%). Physical therapy was done for all the patients in our range. Postural orthoses were used in 59% of cases. The evolution showed that 60% of the patients with Duchenne muscular dystrophy had become non-ambulatory. 50% of the cases with sarcoglycanopathy were confined to a wheelchair. Death occurred in 7% of patients due to respiratory and cardiac impairment.

Conclusion : At the end of this study, the results were globally concordant with the data in the literature and with the known characteristics of genetic muscle diseases. Duchenne myopathy is the most frequent, followed by limb-girdle myopathy of the Gamma Sarcoglycanopathy type and facioscapulohumeral muscular dystrophy. However, in our Moroccan context, this disease as well as its management still requires research through multicenter studies to have precise epidemiological results and to be able to develop new therapies that are even more adapted and more efficient to improve the life's quality of the patients.

ملخص

العنوان: الأمراض العضلية الوراثية : تجربة قسم الأعصاب بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش .

المقرر: البروفيسور ن. الوهاب.

المؤلف: هاجر خياري.

الكلمات الدالة: الأمراض العضلية - علم الأوبئة - التشخيص - العلاج - التطور.

مقدمة : تشكل الأمراض العضلية الوراثية مجموعة غير متجانسة من الأمراض النادرة التي تصيب أقل من حالة واحدة من بين 2000 حالة ، وضمور دوشين العضلي هو الأكثر شيوعاً. تؤثر هذه الأمراض على كل من الأطفال والبالغين ويمكن تشخيصها في فترات مختلفة من العمر. وهي تؤثر بشكل كبير على الحياة الأسرية ، الاجتماعية ، والمهنية للمرضى.

الهدف: وصف الجوانب الوبائية، السريرية، العلاجية والتطورية للمرضى المصابين بأمراض عضلية وراثية ، والذين تم تتبع مرضهم بمصلحة طب الأعصاب بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش، ثم مقارنة هذه البيانات مع تلك الموجودة في الانتاجات الفكرية العلمية السابقة .

المنهج: هذه دراسة وصفية بأثر رجعي لسلسلة من المرضى المصابين بأمراض عضلية وراثية، المتتبعة حالاتهم بالاستشارة المتخصصة للأعصاب والعضلات ، بمصلحة طب الأعصاب بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش منذ يناير 2012 الى يونيو 2022.

النتائج: بلغ عدد المرضى 85 مريضاً، وتوزيعهم كالتالي: 38% مرضى حثل دوشين العضلي ، 6% مرضى حثل بيكر العضلي ، 27% مرضى الحثل العضلي للحزام ، 9% مرضى الحثل العضلي الوجهي الكتفي العضدي ، 5% لديهم اعتلال عضلي خلقي ، 3% اعتلال عضلي بعيد ، 5% يعانون من مرض شتاينرت ، 5% لديهم اعتلال عضلي ميتوكوندريا و 2% لديهم اعتلال عضلي في العين والبلعوم. بلغت نسبة الجنس ذكور/إناث = 2.1 ، مع غلبة الذكور. كانت الأمراض العضلية الوراثية سائدة بين 16 و 30 عاماً بمتوسط عمر 20 عاماً. 41% من المرضى قاموا بالاستشارة الطبية بين 0 و 6 سنوات وكان متوسط وقت الاستشارة 9 سنوات. غالبية مرضانا (65%) من أصول قروية ، مع نسبة زواج الأقارب تعادل 36%. 29% من المرضى لديهم حالات مماثلة في عائلاتهم. من بين الأعراض الأولى الأكثر شيوعاً نجد اضطرابات المشي التي لوحظت في 40% من المرضى ، وصعوبة صعود السلالم (32%) ، وإرهاق العضلات (22%) ، وصعوبة الجري (19%). فيما يتعلق بالفحوصات السريرية ، إجراء فحص الكرياتين كيناز لدى جميع المرضى أظهر نسبة جد عالية في 38% من حالات حثل دوشين العضلي ، 27% من حالات الحثل العضلي للحزام ، نسبة عالية في 22% من جميع الحالات ، نسبة طبيعية في 13% من المرضى. إجراء مخطط العضل الكهربائي لدى جميع المرضى أكد تلف العضلات. إجراء خزعة العضلات مع دراسة كيميائية مناعية لدى (56%) أكد تفشي حثل دوشين العضلي لدى (23.5%) من الحالات ، تفشي الساركوغليكوباثيا لدى (9%) من المرضى و خلل التنسج لدى 1% من المرضى.

استفاد 29% من المرضى في سلسلتنا من دراسة وراثية أظهرت نتائج إيجابية في 18% من حالات جين حثل دوشين العضلي ، و 7% لجين SGCG . كان تقييم القلب طبيعياً في وقت التشخيص ، 7% من المرضى المصابين بحثل دوشين العضلي يعانون من اعتلال عضلة القلب التوسعي. أظهر فحص وظائف الجهاز التنفسي متلازمة تقييدية لدى 12% من حالات حثل دوشين العضلي. أظهر الفحص بالأشعة السينية للعمود الفقري لدى 7% من الحالات وجود جنف ظهراني قطني.

الرعاية الطبية متعددة الاختصاصات ، ولا وجود لعلاج طبي. تم وصف العلاج بالكورتيكوستيرويد لدى 18% من حالات حثل دوشين العضلي ، تم إعطاء مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين لجميع حالات حثل دوشين العضلي (38%). تم إجراء العلاج الطبيعي لجميع المرضى، تم استخدام دعائم الموقف في 59% من الحالات. أظهر التطور أن 60% من مرضى حثل دوشين العضلي أصبحوا غير متنقلين. 50% من حالات اعتلال الساركوجليكوانوباتيا أصبحوا على كرسي متحرك. سجلت وفاة 7% من المرضى بسبب إصابة الجهاز التنفسي والقلب.

الخلاصة: في نهاية هذه الدراسة، كانت النتائج متوافقة بشكل عام مع بيانات الانتاجات الفكرية العلمية ومع الخصائص المعروفة للأمراض العضلية الوراثية. الحثل العضلي لدوشين هو الأكثر شيوعاً يليه الحثل العضلي الحزام من نوع كاما الساركوجليكوانوباتيا و الحثل العضلي الكتفي الوجهي. ومع ذلك ، في سياقنا المغربي ، لا يزال هذا المرض بالإضافة إلى إدارته يتطلب المزيد من البحث عن طريق دراسات متعددة المراكز للحصول على نتائج وبائية دقيقة أجل القدرة على تطوير علاجات جديدة أكثر مناسبة وفعالية لتحسين حياة المرضى.



Bibliographie



1. **B.Eymard.**
génétique et maladies musculaires. EMC-neurologie. 2015;17-001-A-90
doi : 10.1016/S0246-0378(15)50913-5
2. : **Perry B. Shieh, MD.**
Muscular Dystrophies and Other Genetic Myopathies.
Neurol Clin 31:1009-1029 ;2013
3. **Nuria Carrillo, May C. Malicdan, Marjan Huizing.**
GNE Myopathy: Etiology, Diagnosis, and Therapeutic Challenges,
2018-[doi :10.1007/s13311-018-0671-y](https://doi.org/10.1007/s13311-018-0671-y).
4. **J.-A. Urtizbera, W. Boucharef, et M. Frischmann,**
Maladies neuromusculaires : évolution des concepts médicoscientifiques et des pratiques de soins.
Neuropsychiatr. Enfance Adolesc, 2008;56:51-57, doi: 10.1016/j.neurenf.2007.12.003.
5. **Y. ELHADRAMI,** les myopathies inflammatoires, expérience de service de médecine interne au CHU mohamed VI de Marrakech, 2022.
6. **BOYER François.**
Interet et validité des mesures rapportés par les malades en médecine physique et de réadaptation : une illustration a partir des personnes atteintes de myopathies héréditaires, Thèses de médecine, Université de Reims 2005.
7. **Inmaculada Pagola, Esther Vicente, Berta Ibanez, Laura Torné, Itsaso Elizalde-Beiras, Virginia Garcia, Fermin Garcia, et al.**
Epidemiological study and genetic characterization of inherited muscle diseases in a northern Spanish region
2019;14:276, doi.org/10.1186/s13023-019-1227-x.
8. **Zoubida ALAOUI BELGHITI,** Les dystrophies musculaires a propos de 63 cas, thèses de médecine, Univercité Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculté de médecine et de pharmacie de Fes, 2014.
9. **ABABOU Salma,** les maladies neuromusculaires d'origine génétique expérience de l'unité de génétique du CHU Hassan II Fes, thèses de médecine, Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, 2022.

- 10. A. P. Monaco, C. J. Bertelson, S. Liechti-Gallati, H. Moser, et L. M. Kunkel.**
An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics*, 1988;1:90-95, doi:10.1016/0888-7543(88)90113-9.
- 11. M. Koenig, A. P. Monaco, et L. M. Kunkel.**
The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein, *Cell*, 1988;53:219-228, doi: 10.1016/0092-8674(88)90383-2.
- 12. Joe N. Kornegay.**
The golden retriever model of Duchenne muscular dystrophy Kornegay *Skeletal Muscle*. 2017;7:9. doi : 10.1186/s13395-017-0124-z.
- 13. Abdallah Fayssoil, David Orlikowski, Olivier Nardi, Djillali Annane.**
Atteintes cardiaques au cours de la myopathie de Duchenne.
Presse Med. 2008; 37: 648-653, doi: 10.1016/j.lpm.2007.07.010.
- 14. J. K. Mah, L. Korngut, J. Dykeman, L. Day, T. Pringsheim, et N. Jette.**
A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy.
2014;24:482-491, doi: 10.1016/j.nmd.2014.03.008.
- 15. Kai Ivar Müller, Marijke Van Ghelue, Irene Lund, Christoffer Jonsrud, Kjell Arne Arntzen.**
The prevalence of hereditary neuromuscular disorders in Northern Norway
2020 The Authors. *Brain and Behavior* doi: 10.1002/brb3.1948
- 16. Seung Ha , Jung Hwan, Kyung-A, Young-Chul**
Clinical and genetic characterization of female Dystrophinopathy. 2015;11:248-251
doi.org/10.3988/jcn.2015.11.3.248.
- 17. D. Dimitri, B. Eymard.**
Inflammatory myopathies, autoimmune necrotizing myopathies and adult-onset genetic myopathies: Differential diagnosis.
La Revue de médecine interne 2012;33 134-142.
- 18. J. Jeppesen, A. Green, B. F. Steffensen, et J. Rahbek,**
The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark: prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use, 2003 ;13 : 804-812.
doi: 10.1016/S0960-8966(03)00162-7.

19. **J. K. Mah, L. Korngut, J. Dykeman, L. Day, T. Pringsheim, et N. Jette,**
A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy, 2014 ; 24 : 482-491,
doi: 10.1016/j.nmd.2014.03.008.
20. **M. Rasmussen, K. Risberg, A. Vøllø, et O. Skjeldal,**
Neuromuscular disorders in children in South-Eastern Norway, *Pediatr. Neurol*, 2015 ;10 :
095-100, doi: 10.3233/JPN-2012-0542.
21. **P. A. Romitti et al.**
Prevalence of Duchenne and Becker Muscular Dystrophies in the United States,
Pediatrics, 2015 ;135 :513-521, doi:10.1542/peds.2014-2044.
22. **E. Ramos, J. G. Conde, R. A. Berrios, S. Pardo, O. Gómez, et M. F. Mas Rodríguez.**
Prevalence and Genetic Profile of Duchene and Becker Muscular Dystrophy in Puerto Rico.2016;
3 :261-266. doi: 10.3233/JND-160147.
23. **V. Humbertclaude et al.**
Variabilité phénotypique et corrélations génotypephénotype des dystrophinopathies :
contribution des banques de données.
Revue Neurologie, 2013 ;169 : 583-594, doi:10.1016/j.neurol.2013.04.004.
24. **Leroy ten, Wendy S, Wim Linssen, Chiara S, Erik H, Karin Faber, Annemari F, et al**
Autosomal recessive limb-girdle and Miyoshi muscular dystrophies in the Netherlands: The
clinical and molecular spectrum of 244 patients.
Clinical Genetics. 2019;96:126-133. doi: 10.1111/cge.13544.
25. **A. D'Amico et al.**
Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy in Italy in the
last decade: Critical issues and areas for improvements . 2017 ;27 : 447451 , doi:
10.1016/j.nmd.2017.02.006.
26. **Lukas Filli, Sebastian Winklhofer, Gustav Andreisek, Filippo Del Grande.**
Imaging of Myopathies - *Radiologie Clin N Am* ;2017.
doi : 10.1016/j.rcl.2017.04.010

- 27. Hui-Ting, Xiao L, Wei Zhang, Jing Liu¹, Yue-Huan, Jiang-Xi, et al**
Muscle Magnetic Resonance Imaging in Patients with Various Clinical Subtypes of LMNARelated Muscular Dystrophy.
2018 Chinese Medical Journal– doi:10.4103/0366-6999.233957
- 28. V. L. Gowda et al.**
Prediagnosis pathway benchmarking audit in patients with Duchenne muscular dystrophy.
2020-321451, doi: 10.1136/archdischild-2020-321451.
- 29. Fiona L. M. Norwood, Chris Harling, Patrick F. Chinnery, Michelle Eagle, Kate Bushby and Volker Straub.**
Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population.
Brain 2009;132; 3175-3186.doi:10.1093/brain/awp236.
- 30. Samya Chakravorty, Babi Ramesh, Satish Vasant Khadilkar, Madhu Bala Singla, Ashish Bhutada, Rashna Dastur, Pradnya Satish Gaitonde, Laura E Rufibach, Logan Gloster, and Madhuri Hegde.**
Inherited Myopathies in the Indian Subcontinent
2020;Volume 11,Article 559327. doi: 10.3389/fneur.2020.559327.
- 31. Katharine Bushby, Richard Finkel, David J Birnkrant, Laura E Case, Paula R Clemens, Linda Cripe, Ajay Kaul, Kathi Kinnett, Craig McDonald.**
Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management, 2010; 9: 77-93. doi:10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
- 32. E. M. Yiu et A. J. Kornberg.**
Duchenne muscular dystrophy: Duchenne muscular dystrophy.
J. Paediatr. Child Health, 2015; 51 : 759-764. doi: 10.1111/jpc.12868
- 33. M. Zatz et al.**
Serum creatine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in Duchenne (DMD) as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy.
Neurol. Sci, 1991 ;102 : 190-196, doi: 10.1016/0022-510X(91)90068-I.

34. Y.-R. Tong et al.

A Comprehensive Analysis of 2013 Dystrophinopathies in China: A Report From National Rare Disease Center. Front. Neurol, vol. 11, p. 572006, 2020, doi: 10.3389/fneur.2020.572006.

35. A. Nalini et al.

Duchenne muscular dystrophy: A clinical, histopathological and genetic study at a neurology tertiary care center in southern India. 2009 ; Neurol. India, vol 57, n 6, p 734. doi: 10.4103/0028-3886.59468.

36. Fiora L.M. Norwood, Chris Harling, Patrick F . Chinnery, Michelle Eagle, et Volker Straub.

prévalence des maladies musculaires génétiques dans le nord de l'Angleterre : analyse approfondie d'une population de cliniques musculaires, 2009. doi: 10. 1093/brain/awp236

37. Stela Lefter, Orla Hardiman, Aisling M. Ryan.

A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland ,American Academy of Neurology, 2016.

38. Jean K. Mah, Lawrence Korngut, Kirsten M. Fiest, Jonathan Dykeman, Lundy J. Day, Tamara Pringsheim, Nathalie Jette.

A Systematic Review and Meta-analysis on the Epidemiology of the Muscular Dystrophies, THE CANADIAN JOURNAL OF NEUROLOGICAL SCIENCE, 2015 doi:10.1017/cjn.2015.31.

39. Alice Theadom, Miriam Rodrigues, Richard Roxburgh, Shivanthi Balalla, Chris Higgins et al.

Prevalence of Muscular Dystrophies: A Systematic Literature Review, Neuroepidemiology 2014;43:259-268 Doi : 10.1159/000369343

40. J. Vry et al.

European Cross-Sectional Survey of Current Care Practices for Duchenne Muscular Dystrophy Reveals Regional and Age-Dependent Differences. J. Neuromuscul. Dis. vol 3, no 4, p 517-527, doi: 10.3233/JND160185.

41. Alan H. Beggs, M. Koenig, Frederick M. Boyce, et Louis M. Kunkel.

Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction. Hum. Genet, vol 86, no 1, 1990, doi: 10.1007/BF00205170.

42. J. R. Mendell et al.

Diagnosis of Duchenne dystrophy by enhanced detection of small mutations.
Neurology, 2001;57 :645-650, doi:10.1212/WNL.57.4.645.

43. K. M. Flanigan et al.

Mutational Spectrum of DMD Mutations in Dystrophinopathy Patients: Application of Modern Diagnostic Techniques to a Large Cohort.
2009;30 :1657-1666, doi:10.1002/humu.21114.

44. V. Gatta et al.

Identification of deletions and duplications of the DMD gene in affected males and carrier females by multiple ligation probe amplification (MLPA).
2005;117:92-98, doi:10.1007/s00439-005-1270-7.

45. L. F. Ivan, L. K. Kent, M. Tony, et L. T. Stephen.

A different spectrum of DMD gene mutations in local Chinese patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy.
2006;119:1079-1087, doi: 10.1097/00029330-200607010-00004

46. C. Cunniff et al.

Mutation Analysis in a Population-Based Cohort of Boys With Duchenne or Becker Muscular Dystrophy.
2009;24:425-430, doi: 10.1177/0883073808324770.

47. V. Straub et al.

229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies – Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands.
2018;28:702-710, doi: 10.1016/j.nmd.2018.05.007.

48. Prevalence of Neuromuscular Diseases in Chinese Children : A Study in Southern China.

Journal of Child Neurology : Volume 18, Number 3, 2015.

49. Sylvia Adele Husebye, Camilla Bratt Rebne, Ann-Elin Stokland, Petter Schandl Sanaker, Laurence Bindoff.

A hospital based epidemiological study of genetically determined muscle disease in south western Norway, Neuromuscular Disorders, 2020 ;30:181-185.
doi.org/10.1016/j.nmd.2020.01.006.

50. **B. Chabrol, J. Mancini, O. Dulac, M. Arthuis, et G. Ponsot,**
Neurologie pédiatrique. Flammarion médecine–sciences, 2010.
51. **Y. Péréon, S. Mercier, et A. Magot.**
Physiopathologie de la dystrophie musculaire de Duchenne,
Arch. Pédiatrie, 2015;22:12S18–12S23, doi: 10.1016/S0929–693X(16)300045.
52. **Samya Chakravorty, Babi Ramesh, Satish Khadilkar et al.**
Clinical and Genomic Evaluation of 207 Genetic Myopathies in the Indian Subcontinent, 2020,
doi: 10.3389/fneur.2020.559327
53. **Elena Tzvetanova.**
Serum Creatine Kinase Isoenzymes in Progressive Muscular Dystrophy
University of Exeter. 2020; 144–173.
54. **Dr. BENTABAK.**
Les myopathies, siteweb https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_3710.pdf.
55. **M. Filosto, P. Tonin, G. Vattermi, et al.**
The role of muscle biopsy in investigating isolated muscle pain. Neurology 2007;68 :181–186,
doi :10.1212/01.wnl.0000252252.29532.
56. **Fanny Thuriot, Elaine Gravel, Caroline Buote, Marianne Doyon, Elvy Lapointe et al.**
Molecular diagnosis of muscular diseases in out patient clinics A Canadian perspective.
Neurologie génétique. 2020;6:408
doi:10.1212/NXG.0000000000000408
57. **K.R.MILLS and R.H.T EDWARDS**
Investigative strategies for muscle pain. Journal of the neurological science, 2017; 58 :73–88.
58. **E. Campana– Salorta, J. Franquesa, S. Attariana, A. Verschuerena,
A. Maues de Paulab, B. Eymardc, et al.**
Myopathies distales : à propos d’une étude rétrospective.
Revue neurologique, 2012, 168 S15.
59. **Penisson–Besnier.**
Revue générale :Myopathies distales, Revue Neurologie (Paris) 2004;160:2,211–216.

60. G. Solé

Myopathies des ceintures. EMC-Neurologie. 2010;17-175-C-10.

61. Wijmenga C, Padberg GW, Moerer P, Wiegant J, Liem L, Brouwer OF, et al.

Mapping of facioscapulohumeral muscular dystrophy gene to chromosome 4q35-qter by multipoint linkage analysis and in situ hybridization. *Genomics*, 1991;9:570-5 ;

62. Bakker E, Wijmenga C, Vossen RH, Padberg GW, Hewitt J, van der Wielen M, et al.

The FSHD-linked locus D4F104S1 (p13E-11) on 4q35 has a homologue on 10qter, *Muscle Nerve* 1995;2:39-44.

63. S. S. Murugan, C. Arthi, N. Thilothammal, et B. R. Lakshmi.

Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy using molecular methods . 2013;137, no 6, p. 1102.

64. Eugenio Mercuri, Francesco Muntoni.

Muscular dystrophies, *Lancet*. 2013;381:845-60, doi :10.1016/S0140-6736(12)61897-2

65. Jean-Marie Gillis.

Guérir la myopathie de Duchenne par l'utrophine.
2004;20:442-7, doi.org/10.1051/medsci/2004204442.

66. V. NIGRO et M. SAVARESE.

Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update.
2014;33:1-12.

67. F. El Kerch, I. Ratbi, A. Sbiti, F.-Z. Laarabi, A. Barkat, et A. Sefiani.

Carrier Frequency of the c.525delT Mutation in the SGCG Gene and Estimated Prevalence of Limb Girdle Muscular Dystrophy Type 2C Among the Moroccan Population. 2014; 18:25256, doi: 10.1089/gtmb.2013.0326.

68. I. Dalichaouche et al.

γ -sarcoglycan and dystrophin mutation spectrum in an Algerian cohort: Muscular Dystrophies in Algeria. -120,17;doi:10.1002/mus.25443

69. M. Kefi et al.

Phenotype and sarcoglycan expression in Tunisian LGMD 2C patients sharing the same del521-T mutation.

2003;13:779-787, doi: 10.1016/S0960-8966(03)00136-6.

70. J. Alonso-Pérez et al.

New genotype-phenotype correlations in a large European cohort of patients with sarcoglycanopathy.

2020;143:2696-2708, doi: 10.1093/brain/awaa228.

71. R. Guimarães-Costa et al.

Clinical correlations and long-term follow-up in 100 patients with sarcoglycanopathies.

2021;28:660-669, doi: 10.1111/ene.14592.

72. Z. Xie et al.

Clinical and genetic spectrum of sarcoglycanopathies in a large cohort of Chinese patients.

2019;14,p. 43, doi: 10.1186/s13023-019-1021-9.

73. Pablo Winckler, André da Silva, Antônio R, Elmano Carvalho, Cláudia Sobreira, et al

Clinicogenetic lessons from 370 patients with autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy

2019- doi: 10.1111/cge.13597.

74. savoir & comprendre, avancées de la recherche Avancées dans les myopathies congénitales, 2022.

75. Professeur Y.Sifi et A.Mennour.

Le syndrome myogène, neurologie 2011.

76. P. Cherin.

Myopathies in the elderly.

NPG Neurologie – Psychiatrie – Gériatrie 2014;14, 4–10.

77. G. Tasca et al.

MRI in sarcoglycanopathies: a large international cohort Study.

J. Neurol. 2018;89:72-77, doi: 10.1136/jnnp-2017-316736.

78. S. A. Al-Zaidy et al.

A slowly progressive form of limb-girdle muscular dystrophy type 2C associated with founder mutation in the SGCG gene in Puerto Rican Hispanics.

2015;3:92-98, doi: 10.1002/mgg3.125.

79. Y. EL Kadiri et al.

Molecular diagnosis of dystrophinopathies in Morocco and report of six novel mutations.

2020; 506 :28-32, doi: 10.1016/j.cca.2020.03.018.

80. J. Marsolier et al.

1st International Workshop on Clinical trial readiness for sarcoglycanopathies 15-16 November 2016, Evry, France.

2017;27:683-692, doi: 10.1016/j.nmd.2017.02.011.

81. Graig M.Mcdonald, Richard T Abresch et al.

Profiles of neuromuscular diseases, Becker's muscular dystrophy, 2018.

82. E. Salort-Campana a, K. Nguyen, N. Lévy, J. Pouget, S. Attarian.

Clinical and molecular diagnosis of facioscapulohumeral dystrophy type 1.

Revue neurologique, 2013;169:573-582, doi.org/10.1016/j.neurol.2013.07.001.

83. M. Bisciglia a, E. Malfatti b.

Diagnostic approach of congenital myopathies,

Journal de pédiatrie et de puériculture, 33,260—267;2020; doi:10.1016/j.jpp.2020.09.007.

84. La dystrophie myotonique de Steinert a propos de 6 cas, thèses en médecine, service de neurologie, CHU Hassan II fès, 2008

85. J. Finsterer, C. Stöllberger, et C. Maeztu,

Sudden cardiac death in neuromuscular disorders, Int. J. Cardiol., vol. 203, p. 5085, janv. 2016,

doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.176.

86. Padberg GW, Frants RR, Brouwer OF et al

Facioscapulohumeral muscular dystrophy in Dutch population. *Muscle Nerve* 1995;2:S81-S84.

- 87. N.Louhab,**
neurologie, les myopathies de l'enfants, 6 ème congrès de neurophysiologie clinique, Novembre 2022.
- 88. S. Sacconi, G. Serratrice, C. Desnuelle.**
Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. EMC-Neurologie. 2011;17-173-B-10.
- 89. Johanna C.W, Hisse Arnts, Silvère M. van Maarel, et al.**
Population-based incidence and prevalence of facioscapulohumeral dystrophy. *Neurology* 2014, doi:10.1212/WNL.0000000000000797
- 90. Leo H.Wang & Rabi Tawil.**
Facioscapulohumeral Dystrophy. *Neurologie & Neuroscience*, 2016;16:66,doi : 10.1007/s11910-016-0667-0.
- 91. Savoir & comprendre :Principales maladies neuro-Musculaires 2017,**
8 ème édition.
- 92. L. Politano et al.**
Evaluation of cardiac and respiratory involvement in sarcoglycanopathies. *Neuromuscul. Disord*, 2001;11:178-185, doi: 10.1016/S0960-8966(00)00174-7.
- 93. D. Héron.**
Genetic counselling in neuromuscular diseases, *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*, 56-110-116;2008.
- 94. H. Graveline,**
Évolution des patients atteints de dystrophinopathie de Duchenne de Boulogne du centre de référence des maladies neuromusculaires du CHRU de Lille de 1975 à 2019, p. 93.
- 95. P W Lunt, P S Harper**
Genetic counselling in facioscapulohumeral muscular dystrophy *Med Genet* 2015;28: 655-664.
- 96. J.U. Regula, L. Jestaedt, F. Jende, A. Bartsch et al.**
Clinical Muscle Testing Compared with Whole-Body Magnetic Resonance Imaging in Facio-scapulo-humeral Muscular Dystrophy, 2015, doi:10.1007/s00062-015-0386-y.

- 97. J. Lütschg.**
Neuropédiatrie: La dystrophie musculaire de Duchenne: la lumière au bout d'un tunnel sombre.
Forum Méd, 2018;18,no 0102, doi: 10.4414/fms.2018.03133.
- 98. M. Biscigliaa, E. Malfattib.**
Congénitales Diagnostic approach of congenital myopathies.
Journal de pédiatrie et de puériculture (2020), doi.org/10.1016/j.jpp.2020.09.007.
- 99. Référentiel National – Collège des Enseignants de Neurologie – Version du 30/08/02.**
- 100. B. J. Boland, P. L. Silbert, R. V. Groover, P. C. Wollan, et M. D. Silverstein.**
Skeletal, cardiac, and smooth muscle failure in Duchenne muscular dystrophy.
1996;14:7-12, doi:10.1016/0887-8994(95)00251-0.
- 101. J. R. Bach, J. O'Brien, R. Krotenberg, et A. S. Alba.**
Management of end stage respiratory failure in Duchenne muscular dystrophy.
1987;10:177-182, doi: 10.1002/mus.880100212.
- 102. D. Gozal**
Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy.
2000;29:141-150, doi: 10.1002/(SICI)1099-0496(200002)29:2<141::AID-PPUL9>3.0.CO;2-Y.
- 103. D.-N. Wang et al.**
Clinical and mutational characteristics of Duchenne muscular dystrophy patients based on a comprehensive database in South China.
2017;27:715-722, doi:10.1016/j.nmd.2017.02.010.
- 104. A. Fayssoil et al.**
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.
2016;11,p. e0153095, doi: 10.1371/journal.pone.0153095.
- 105. S. J. Goldberg, L. Z. Stern, L. Feldman, H. D. Allen, D. J. Sahn, et L. M. Valdes-Cruz.**
Serial two-dimensional echocardiography in Duchenne muscular dystrophy.
Neurology,1982;32, no 10, p. 1101-1105, oct. 1982, doi: 10.1212/wnl.32.10.1101.

106. **J. Himbert, R. Benrubi, et J. Demos.**
THE ELECTROCARDIOGRAM IN PROGRESSIVE MUSCULAR DYSTROPHY.
Arch. Mal. 1964;57:998-1018.
107. **J. Finsterer, C. Stöllberger, et C. Maeztu**
Sudden cardiac death in neuromuscular disorders.
J. Cardiol, 2016; 203:508-515. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.176.
108. **Finsterer, C. Stöllberger, et C. Maeztu,**
Sudden cardiac death in neuromuscular disorders
Int. J. Cardiol., vol. 203, p. 508-515, janv. 2016,doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.176.
109. **J. Alonso-Pérez et al.**
New genotype-phenotype correlations in a large
European cohort of patients with sarcoglycanopathy .
2020;143:2696-2708, doi: 10.1093/brain/awaa228.
110. **D. Verhaert, K. Richards, J. A. Rafael-Fortney, et S. V. Raman.**
Cardiac Involvement in Patients with Muscular Dystrophies: Magnetic Resonance Imaging
Phenotype and Genotypic Considerations.
2011;4:67-76, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.960740.
111. **A. J. Skalsky et C. M. McDonald.**
Prevention and Management of Limb Contractures in Neuromuscular Diseases.
2012;23 : 675-687, doi: 10.1016/j.pmr.2012.06.009.
112. **Y.-A. Choi, S.-M. Chun, Y. Kim, et H.-I. Shin.**
Lower extremity joint contracture according to ambulatory status in children with Duchenne
muscular dystrophy.
2018;19,p. 287, doi: 10.1186/s12891-018-2212-6.
113. **Craig M.McDonald, MD, Richard T Abresch, MS, Gregory T.Carter et al.**
American journal of physical medicine and rehabilitation profiles of neuromuscular diseases
« duchenne muscular dystrophy » 1995.

114. **L. Martigne et al.**
P060 Expérience de la nutrition entérale par gastrostomie dans la maladie de Duchenne de Boulogne.
2007;21,p75, doi: 10.1016/S0985-0562(07)78862-3.
115. **P. Ma et al.**
Comprehensive genetic characteristics of dystrophinopathies in China.
Orphanet J. Rare Dis., vol. 13, no 1, p. 109, déc. 2018, doi: 10.1186/s13023-018-0853-z.
116. **E. Ciafaloni et al.**
Delayed Diagnosis in Duchenne Muscular Dystrophy: Data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network.
2009;155:380-385, doi:10.1016/j.jpeds.2009.02.007.
117. **V. Ricotti et al.**
Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations.
2016;58:77-84, doi:10.1111/dmcn.12922.
118. **11M. Thangarajh et al.**
Neurodevelopmental Needs in Young Boys with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD): Observations from the Cooperative International Neuromuscular Research Group.
2018;10, doi: 10.1371/currents.md.4cdeb6970e54034db2bc3dfa54b4d987.
119. **S. A. Al-Zaidy et al.**
A slowly progressive form of limb-girdle muscular dystrophy type 2C associated with founder mutation in the SGCG gene in Puerto Rican Hispanics.
2015;3:92-98, doi: 10.1002/mgg3.125.
120. **G. Diniz et al.**
Concomitant Alpha- and Gamma-Sarcoglycan Deficiencies in a Turkish Boy with a Novel Deletion in the Alpha-Sarcoglycan Gene.
2014, p. 248561, doi: 10.1155/2014/248561.

121. **D. J. Birnkrant et al.**
Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management 2018;17:347-361, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5.
122. **M. Zatz, R. de C. M. Pavanello, M. Vainzof, et M. R. Passos-Bueno.**
Steroids in duchenne muscular dystrophy. 1992;2:p. 59, doi: 10.1016/0960-8966(92)90028-5.
123. **E. Matthews, R. Brassington, T. Kuntzer, F. Jichi, et A. Y. Manzur.**
Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. 2016,no 5,p CD003725, doi: 10.1002/14651858.CD003725.pub4.
124. **L. C. McADAM, A. L. MAYO, B. A. ALMAN, et W. D. BIGGAR.**
The Canadian experience with long term deflazacort treatment in Duchenne muscular dystrophy..2012;31:16-20.
125. **B. Balaban, D. J. Matthews, G. H. Clayton, et T. Carry.**
Corticosteroid Treatment and Functional Improvement in Duchenne Muscular Dystrophy: Long-Term Effect. 2005;84:843-850, doi: 10.1097/01.phm.0000184156.98671.d0.
126. **W. D. Biggar, V. A. Harris, L. Eliasoph, et B. Alman,**
Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade », 2006;16:249-255, doi: 10.1016/j.nmd.2006.01.010.
127. **W. M. King et al.**
Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. 2007;68:1607-1613, doi:10.1212/01.wnl.0000260974.41514.83.
128. **J.-A. Urtizbera a, W. Boucharef b,M. Frischmann.**
Neuromuscular disorders: Changes in medical and scientific concepts, and in patient care, Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence 56,2008; doi:10.1016/j.neurenf.2007.12.003.

129. **N.Louhab**, neurologie, les myopathies, 2021.
130. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Dystrophie musculaire de Duchenne, Consulté le: déc. 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/pnds_duchenne_vlongue_final_20_nov_2019_.pdf
131. **Alain Meyera**.
Biopsie musculaire, Revue du rhumatisme monographies. 2020; 87 : 105-110
doi.org/10.1016/j.monrhu.2019.12.009.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون اتخا لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

الأمراض العضلية الوراثية : تجربة قسم الأعصاب بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/05/15
من طرف

السيدة هاجر خياري

المزودة بتغيير في 22 دجنبر 1995

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الأمراض العضلية - علم الأوبئة - التشخيص - العلاج - التطور

اللجنة

الرئيس

ن . كيساني

أستاذ في أمراض الدماغ والجهاز العصبي

المشرفة

ن . لوهاب

أستاذة في أمراض الدماغ والجهاز العصبي

ن . أبو السائر

أستاذة في علم الجينات

الحكام

س . الكريمي

أستاذة في أمراض القلب

