



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

ANNEE 2025

THESE N°365

Aspects cliniques et génétiques de la dystrophie musculaire de Duchenne/Becker : 1ère série du service de Génétique–CHU Mohammed VI de Marrakech

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/12/2025

PAR

Mr. BOUAMAR Marouan

Né le 11 Aout 1998 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

Mots clés

Duchenne – Becker – MLPA – PCR multiplex – Gros remaniements – Mutations ponctuelles – Gène *DMD*

JURY

Mr. M. BOURROUS

Professeur de l'enseignement supérieur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. N. ABOUSSAIR

Professeur de l'enseignement supérieur de Génétique

RAPPORTEUR

Mme. N. LOUHAB

Professeur de l'enseignement supérieur de Neurologie

Mme. S. EL KARIMI

Professeur de l'enseignement supérieur de Cardiologie

Mr. N. RADA

Professeur de l'enseignement supérieur de Pédiatrie

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اللَّهُ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ الْحَيُّ الْقَيُّومُ

لَا تَأْخُذُهُ سِنَةٌ وَلَا نَوْمٌ

لَهُ مَا فِي السَّمَوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ

مَنْ ذَا الَّذِي يَشْفَعُ عِنْدَهُ إِلَّا بِإِذْنِهِ

يَعْلَمُ مَا بَيْنَ أَيْدِيهِمْ وَمَا خَلْفَهُمْ

وَلَا يُحِيطُونَ بِشَيْءٍ مِنْ عِلْمِهِ إِلَّا بِمَا شَاءَ

وَسِعَ كُرْسِيُّهُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضَ

وَلَا يَئُودُهُ حِفْظُهُمَا وَهُوَ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ ﴿٢٥٦﴾

وَقَدْ كَرَّمْنَا
مُوسَىٰ
بِأَنزَالِ
الْحَقِّ
وَالْحَقُّ
أَنَا
الْحَقُّ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صَدَقَ قَوْلُ اللَّهِ الْعَظِيمِ

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
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Said ZOUHAIR

Vice doyen de la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen des Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen Chargé de la Pharmacie

: Pr. Oualid ZIRAOUI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Liste nominative du personnel enseignants chercheurs
permanant

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialités
01	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
04	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
05	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
06	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
07	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
08	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
09	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie

17	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
18	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
19	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
20	BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
21	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
22	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
23	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
24	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
25	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
26	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
27	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
28	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
29	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
30	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
31	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
34	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
35	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
36	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
37	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
38	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
39	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
40	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
43	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
44	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie

45	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie–chimie
46	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie–réanimation
47	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
48	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
49	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie–virologie
50	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
51	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
52	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
53	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo–phtisiologie
54	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
55	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
56	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
57	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
58	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
59	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro–entérologie
60	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
61	ABOUSSAIR Nistrine	P.E.S	Génétique
62	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
63	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato–orthopédie
64	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato–orthopédie
65	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
66	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
67	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
68	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
69	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
70	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
71	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation

72	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
73	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
74	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
75	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
76	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
77	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophthalmologie
78	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
80	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
81	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
82	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
83	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
84	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
85	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
86	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
87	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
88	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
89	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
90	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
91	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
92	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
93	TAZI Mohamed Ilias	P.E.S	Hématologie clinique
94	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
95	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
96	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
97	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie

98	LOUHAB Nistrine	P.E.S	Neurologie
99	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie–obstétrique
100	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie–obstétrique
101	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie–obstétrique
102	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie–orthopédie
103	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
104	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
105	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie–réanimation
106	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
107	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
108	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
109	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
110	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
111	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
112	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio–vasculaire
113	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
114	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto–rhino–laryngologie
115	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie–orthopédie
116	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
117	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
118	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
119	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto–rhino–laryngologie
120	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo–phtisiologie
121	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie–embryologie cytogénétique
122	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
123	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
124	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie–réanimation

125	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
126	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
127	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
128	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
129	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
130	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
131	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
132	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
133	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
134	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
135	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
136	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
137	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
138	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
139	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie-réanimation
140	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
141	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
142	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
143	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
144	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
145	SEBBANI Majda	P.E.S	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
146	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
147	ABDOU Abdessamad	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
148	HAMMOUNE Nabil	P.E.S	Radiologie
149	ESSADI Ismail	P.E.S	Oncologie médicale

150	ALJALIL Abdelfattah	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
151	LAFFINTI Mahmoud Amine	P.E.S	Psychiatrie
152	RHARRASSI Issam	P.E.S	Anatomie-patologique
153	ASSERRAJI Mohammed	P.E.S	Néphrologie
154	JANAH Hicham	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
155	NASSIM SABAH Taoufik	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
156	ELBAZ Meriem	P.E.S	Pédiatrie
157	SEDDIKI Rachid	P.E.S	Anesthésie-réanimation
158	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophthalmologie
159	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
160	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
161	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et Toxicologie
162	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
163	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
164	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
165	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
166	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
167	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
168	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
169	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
170	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
171	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
172	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
173	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
174	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
175	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
176	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie

177	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
178	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
179	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
180	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
181	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
182	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
183	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
184	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
185	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
186	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
187	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
188	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
189	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
190	EL-QADIRY Rabiya	Pr Ag	Pédiatrie
191	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
192	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
193	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
194	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
195	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie
196	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
197	HAJHOUI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
198	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
199	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
200	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
201	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
202	ATMANI Noureddine	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
203	AABBASSI Bouchra	Pr Ag	Pédopsychiatrie

204	DOUIREK Fouzia	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
205	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
206	RHEZALI Manal	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
207	ABALLA Najoua	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
208	MOUGUI Ahmed	Pr Ag	Rhumatologie
209	ZOUITA Btissam	Pr Ag	Radiologie
210	HAZIME Raja	Pr Ag	Immunologie
211	SALLAHI Hicham	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
212	BENCHAFAI Ilias	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
213	EL JADI Hamza	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
214	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ag	Anatomie pathologique
215	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ag	Chirurgie générale
216	AMINE Abdellah	Pr Ag	Cardiologie
217	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ag	Cardiologie
218	ROUKHSI Redouane	Pr Ag	Radiologie
219	ARROB Adil	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
220	MOULINE Souhail	Pr Ag	Microbiologie-virologie
221	AZIZI Mounia	Pr Ag	Néphrologie
222	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ag	Dermatologie
223	YANISSE Siham	Pr Ag	Pharmacie galénique
224	KHALLIKANE Said	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
225	ZIRAOUI Oualid	Pr Ag	Chimie thérapeutique
226	IDALENE Malika	Pr Ag	Maladies infectieuses
227	LACHHAB Zineb	Pr Ag	Pharmacognosie
228	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ag	Dermatologie
229	AHBALA Tariq	Pr Ag	Chirurgie générale
230	EL AOUAME Amal	Pr Ag	Orthodontie et orthopédie dento-faciale

231	WARDA Karima	MCHab	Microbiologie
232	SBAI Asma	MCHab	Informatique
233	ABISSY Meriem	MC	Microbiologie
234	SLIOUI Badr	MC	Radiologie
235	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
236	BELARBI Marouane	MC	Néphrologie
237	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio- organique
238	LALAOUI Abdessamad	MC	Pédiatrie
239	ESSAFTI Meryem	MC	Anesthésie-réanimation
240	RACHIDI Hind	MC	Anatomie pathologique
241	FIKRI Oussama	MC	Pneumo-phtisiologie
242	EL HAMDAOUI Omar	MC	Toxicologie
243	EL HAJJAMI Ayoub	MC	Radiologie
244	BOUMEDIANE El Mehdi	MC	Traumato-orthopédie
245	RAFI Sana	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
246	JEBRANE Ilham	MC	Pharmacologie
247	LAKHDAR Youssef	MC	Oto-rhino-laryngologie
248	LGHABI Majida	MC	Médecine du Travail
249	AIT LHAJ El Houssaine	MC	Ophtalmologie
250	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	MC	Chirurgie générale
251	EL MOUHAFID Faisal	MC	Chirurgie générale
252	AHMANNA Hussein-choukri	MC	Radiologie
253	AIT M'BAREK Yassine	MC	Neurochirurgie
254	ELMASRIOUI Joumana	MC	Physiologie
255	FOURA Salma	MC	Chirurgie pédiatrique
256	LASRI Najat	MC	Hématologie clinique
257	BOUKTIB Youssef	MC	Radiologie

258	MOUROUTH Hanane	MC	Anesthésie-réanimation
259	BOUZID Fatima zahrae	MC	Génétique
260	MRHAR Soumia	MC	Pédiatrie
261	QUIDDI Wafa	MC	Hématologie
262	BEN HOUMICH Taoufik	MC	Microbiologie-virologie
263	FETOUI Imane	MC	Pédiatrie
264	FATH EL KHIR Yassine	MC	Traumato-orthopédie
265	NASSIRI Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
266	AIT-DRISS Wiam	MC	Maladies infectieuses
267	AIT YAHYA Abdelkarim	MC	Cardiologie
268	DIANI Abdelwahed	MC	Radiologie
269	AIT BELAID Wafae	MC	Chirurgie générale
270	ZTATI Mohamed	MC	Cardiologie
271	HAMOUCHE Nabil	MC	Néphrologie
272	ELMARDOULI Mouhcine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
273	BENNIS Lamiae	MC	Anesthésie-réanimation
274	BENDAOUZ Layla	MC	Dermatologie
275	HABBAB Adil	MC	Chirurgie générale
276	CHATAR Achraf	MC	Urologie
277	OUMGHAR Nezha	MC	Biophysique
278	HOUMAID Hanane	MC	Gynécologie-obstétrique
279	YOUSFI Jaouad	MC	Gériatrie
280	NACIR Oussama	MC	Gastro-entérologie
281	BABACHEIKH Safia	MC	Gynécologie-obstétrique
282	ABDOURAFIQ Hasna	MC	Anatomie
283	TAMOUR Hicham	MC	Anatomie
284	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	MC	Gynécologie-obstétrique
285	EL FAHIRI Fatima Zahrae	MC	Psychiatrie

286	BOUKIND Samira	MC	Anatomie
287	LOUKHNATI Mehdi	MC	Hématologie clinique
288	ZAHROU Farid	MC	Neurochirurgie
289	MAAROUFI Fathillah Elkarim	MC	Chirurgie générale
290	EL MOUSSAOUI Soufiane	MC	Pédiatrie
291	BARKICHE Samir	MC	Radiothérapie
292	ABI EL AALA Khalid	MC	Pédiatrie
293	AFANI Leila	MC	Oncologie médicale
294	EL MOULOUA Ahmed	MC	Chirurgie pédiatrique
295	LAGRINE Mariam	MC	Pédiatrie
296	DAFIR Kenza	MC	Génétique
297	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	MC	Neurologie
298	ABAINOU Lahoussaine	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
299	BENCHANNA Rachid	MC	Pneumo-phtisiologie
300	EL GUAZZAR Ahmed (Militaire)	MC	Chirurgie générale
301	OULGHOUL Omar	MC	Oto-rhino-laryngologie
302	AMOCH Abdelaziz	MC	Urologie
303	ZAHLAN Safaa	MC	Neurologie
304	EL MAHFOUDI Aziz	MC	Gynécologie-obstétrique
305	CHEHBOUNI Mohamed	MC	Oto-rhino-laryngologie
306	LAIRANI Fatima ezzahra	MC	Gastro-entérologie
307	SAADI Khadija	MC	Pédiatrie
308	TITOU Hicham	MC	Dermatologie
309	EL GHOUL Naoufal	MC	Traumato-orthopédie
310	BAHI Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
311	RAITEB Mohammed	MC	Maladies infectieuses
312	DREF Maria	MC	Anatomie pathologique

313	ENNACIRI Zainab	MC	Psychiatrie
314	BOUSSAIDANE Mohammed	MC	Traumato-orthopédie
315	JENDOUI Omar	MC	Urologie
316	MANSOURI Maria	MC	Génétique
317	ERRIFAIY Hayate	MC	Anesthésie-réanimation
318	BOUKOUB Naila	MC	Anesthésie-réanimation
319	OUACHAOU Jamal	MC	Anesthésie-réanimation
320	EL FARGANI Rania	MC	Maladies infectieuses
321	IJIM Mohamed	MC	Pneumo-phtisiologie
322	AKANOUR Adil	MC	Psychiatrie
323	ELHANAFI Fatima Ezzohra	MC	Pédiatrie
324	MERBOUH Manal	MC	Anesthésie-réanimation
325	BOUROUMANE Mohamed Rida	MC	Anatomie
326	IJDDA Sara	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
327	GHARBI Khalid	MC	Gastro-entérologie
328	ATBIB Yassine	MC	Pharmacie clinique
329	MOURAFIQ Omar	MC	Traumato-orthopédie
330	ZAIZI Abderrahim	MC	Traumato-orthopédie
331	HENDY Iliass	MC	Cardiologie
332	HATTAB Mohamed Salah Koussay	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
333	DEBBAGH Fayrouz	MC	Microbiologie-virologie
334	OUASSIL Sara	MC	Radiologie
335	KOUYED Aicha	MC	Pédopsychiatrie
336	DRIOUICH Aicha	MC	Anesthésie-réanimation
337	TOURAIK Mariem	MC	Chirurgie pédiatrique
338	BENNAOUI Yassine	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale

339	SABIR Es-said	MC	Chimie bio organique clinique
340	LAATITIOUI Sana	MC	Radiothérapie
341	IBBA Mouhsin	MC	Chirurgie thoracique
342	SAADOUNE Mohamed	MC	Radiothérapie
343	TLEMCANI Younes	MC	Ophthalmologie
344	SOLEH Abdelwahed	MC	Traumato-orthopédie
345	OUALHADJ Hamza	MC	Immunologie
346	BERGHALOUT Mohamed	MC	Psychiatrie
347	EL BARAKA Soumaya	MC	Chimie analytique-bromatologie
348	KARROUMI Saadia	MC	Psychiatrie
349	EL-OUAKHOUMI Amal	MC	Médecine interne
350	AJMANI Fatima	MC	Médecine légale
351	ZOUITEN Othmane	MC	Oncologie médicale
352	MENJEL Imane	MC	Pédiatrie
353	BOUCHKARA Wafae	MC	Gynécologie-obstétrique
354	ASSEM Oualid	MC	Pédiatrie
355	ELHANAFI Asma	MC	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
356	ABDELKHALKI Mohamed Hicham	MC	Gynécologie-obstétrique
357	ELKASSEH Mostapha	MC	Traumato-orthopédie
358	EL OUAZZANI Meryem	MC	Anatomie pathologique
359	HABBAB Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
360	KHAMLIJ Aimad Ahmed	MC	Anesthésie-réanimation
361	EL KHADRAOUI Halima	MC	Histologie-embryologie-cyto-génétique
362	ELKHETTAB Fatimazahra	MC	Anesthésie-réanimation
363	SIDAYNE Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
364	ZAKARIA Yasmina	MC	Neurologie

365	BOUKAIDI Yassine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
366	NABIL Mehdi	MC	Anesthésie-réanimation
367	KAAKOUA Mohamed	MC	Oncologie médicale
368	FIQHI Mohammed Kamal	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
369	BEN ELHEND Salah	MC	Radiologie
370	KHERRAB Anass	MC	Rhumatologie
371	AWATI El Mehdi	MC	Hématologie
372	HAOUANE Mohamed Amine	MC	Anatomie pathologique
373	BOUABBADI Salah eddine	MC	Ophthalmologie
374	MOUNIR Reda	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
375	AHCHOUCH Siham	MC	Hématologie clinique
376	AZRIOUIL Ouhb	MC	Traumato-orthopédie
377	CHALOUAH Badr	MC	Traumato-orthopédie
378	EL BEJJAJ latimad	MC	Anatomie pathologique
379	BABA Zineb	MC	Rhumatologie
380	OUSSAYEH Imane	MC	Anesthésie-réanimation

LISTE ARRÊTÉE LE 08/10/2025



DÉDICACES



La gratitude, c'est le secret de la vie. Celui qui ne sait pas remercier ne sait pas aimer. » Albert Schweitzer

*À toutes celles et ceux qui ont semé dans mon cœur la force de persévérer et
le courage de rêver,
À ceux qui ont éclairé mes jours de leur bienveillance et apaisé mes doutes
par leurs mots,
Je veux dire merci, du plus profond de l'âme.
Cette thèse est le fruit d'un effort personnel, mais surtout d'un amour
collectif, de gestes simples et d'un soutien sincère.
C'est avec reconnaissance et tendresse que*

Je dédie cette thèse ... 



Tout d'abord à Allah,

اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه حمد خلقك ورضى نفسك
وزنة عرشك ومداد كلماتك اللهم لك الحمد ولك الشكر حتى ترضى ولك
الحمد ولك الشكر عند الرضى ولك الحمد ولك الشكر دائماً وأبداً على
نعمتك

*Au bon Dieu tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé
dans le bon chemin, je vous dois ce que je suis devenu louanges
et remerciements pour votre clémence et miséricorde « Qu'il
nous couvre de sa bénédiction ». AMEN!*



REMERCIEMENTS



À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

PR. BOURROUS MOUNIR :

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Veuillez trouver dans ce travail, chère Maître, l'expression de notre haute considération et sincère reconnaissance.

À NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE,

PR. ABOUSSAIR NISRINE :

Vous m'avez accordé un grand honneur et privilège en acceptant de diriger ce travail de thèse. Votre disponibilité, votre sympathie et vos précieuses recommandations ont été pour moi d'une grande aide. Je vous remercie d'avoir consacré à ce travail une partie de votre temps et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance. J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes. Veuillez trouver dans ce travail, chère Maître, l'expression de ma gratitude et mon profond respect.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE,

PR. LOUHLAB NISRINE :

Nous tenons à vous exprimer nos plus sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail. Nous avons eu l'immense privilège de bénéficier de votre enseignement tout au long de nos études. Votre compétence et votre sens du devoir nous ont profondément imprégnés. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude. Veuillez croire, cher Maître, en nos sentiments les plus respectueux.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE,

PR. EL KARIMI SALOUA :

Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Votre dévouement envers l'excellence académique et votre expertise reconnue dans le domaine ont grandement enrichi cet événement crucial de notre parcours. Veuillez accepter, cher Maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre grand respect.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE,

PR. RADA NOUREDDINE :

Nous vous sommes très reconnaissants, Cher Professeur, pour la bienveillance avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Nous avons eu le privilège de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre profonde admiration. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de nos considérations les plus distinguées .



LISTE DES ABRÉVIATIONS



LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAV	: Virus Adéno-Associé
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ALAT	: Alanine Aminotransférase
AMP	: Assistance Médicale à la Procréation
AON	: Oligonucléotides Antisens
ARA II	: Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
ARN	: Acide Ribonucléique
ARNg	: ARN guide
ARNm	: Acide Ribonucléique messenger
ASAT	: Aspartate Aminotransférase
BET	: Bromure d'Éthidium
BMD	: Dystrophie Musculaire de Becker
CHMP	: Comité des médicaments à usage humain
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CPK	: Créatine Phosphokinase
CPT	: Capacité Pulmonaire Totale
CV	: Capacité Vitale
CVF	: Capacité Vitale Forcée
DEPT	: Débit Expiratoire de Pointe à la Toux
DGC	: Complexe Dystrophine-Glycoprotéine
DMD	: Dystrophie Musculaire de Duchenne
DPI	: Diagnostic Préimplantatoire
DPN	: Diagnostic Prénatal
ECG	: Électrocardiogramme
EDMD	: Dystrophie Musculaire d'Emery-Dreifuss
EMA	: Agence Européenne des Médicaments
EMG	: Électromyogramme

EMQN	: European Molecular Genetics Quality Network
ETT	: Échographie Transthoracique
FAPs	: Progéniteurs fibro-adipogéniques
FDA	: Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
FIV	: Fécondation In Vitro
GAA	: Alpha-glucosidase acide
ICSI	: Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes
IEC	: Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
IIQ	: Intervalle Interquartile
IMC	: Indice de Masse Corporelle
LGMD	: Dystrophie des Ceintures
MLPA	: Amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation
NGS	: Séquençage de Nouvelle Génération
NHEJ	: Jonction d'extrémités non homologues
NMD	: Dégradation des ARNm médiée par les codons non-sens
nNOS	: Synthase du monoxyde d'azote neuronale
NO	: Monoxyde d'azote
PCR	: Réaction de polymérisation en chaîne
PMO	: Oligomères morpholino phosphorodiamidates
QI	: Quotient Intellectuel
ROT	: Réflexes Ostéotendineux
RTC	: Composés de translecture
SA	: Semaines d'Aménorrhée
SGCG	: Gamma-sarcoglycanopathie
SMA	: Amyotrophie Spinale
TDAH	: Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TGF-β	: Facteur de croissance transformant bêta
TOC	: Troubles Obsessionnels Compulsifs
TSA	: Troubles du Spectre de l'Autisme



LISTE DES FIGURES



LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Répartition de l'âge au moment du diagnostic.
- Figure 2** : Répartition des origines géographiques des patients par région.
- Figure 3** : Répartition des médecins spécialistes référents.
- Figure 4** : Répartition des patients selon la consanguinité.
- Figure 5** : Proportion de cas familiaux et sporadiques.
- Figure 6** : Âge médian et moyen au diagnostic par groupe familial.
- Figure 7** : Répartition de l'âge d'apparition des premiers symptômes par tranches d'âge.
- Figure 8** : Répartition des motifs de référence.
- Figure 9** : Fréquence des principaux signes cliniques.
- Figure 10** : Répartition des patients selon la réalisation de l'EMG et ses résultats.
- Figure 11** : Fréquence des types de mutations.
- Figure 12** : Répartition des exons les plus fréquemment délétés.
- Figure 13** : Répartition des délétions par points chauds.
- Figure 14** : Dessins d'une tombe à Beni Hassan en Égypte (2800–2500 av. J.C.).
- Figure 15** : Relief de la Reine de Pount (vers 1500 av. J.C.).
- Figure 16** : Photos des biopsies musculaires des cas de dystrophie musculaire décrits par Meryon.
- Figure 17** : Le cas numéro 68 de Duchenne, publié en 1861.
- Figure 18** : Biopsie à l'emporte-pièce de Duchenne.
- Figure 19** : Cas d'une mère conductrice et d'un père sain.
- Figure 20** : Représentation de l'inactivation aléatoire vs biaisée chez la femme conductrice.
- Figure 21** : Structure et composition de la molécule d'ADN.
- Figure 22** : Localisation du Gène *DMD*.
- Figure 23** : Schéma simplifié de la transcription, de l'épissage et de la traduction d'un gène.
- Figure 24** : Utilisation de promoteurs alternatifs pour la transcription en différents variants d'ARN messager.
- Figure 25** : Localisation des sept promoteurs alternatifs du gène *DMD* et leurs isoformes protéiques correspondantes.
- Figure 26** : Schématisation de l'épissage alternatif.
- Figure 27** : Organisation structurale et hiérarchique du muscle strié squelettique.
- Figure 28** : Structure de la fibre musculaire squelettique.
- Figure 29** : Organisation structurale de la fibre musculaire.
- Figure 30** : Ancrage de la dystrophine aux complexes protéiques du sarcolemme et à l'actine du cytosquelette.
- Figure 31** : Les différents domaines de la dystrophine.
- Figure 32** : Schématisation du Complexe Dystrophine–Glycoprotéine.
- Figure 33** : Organisation cellulaire de la rétine.
- Figure 34** : Astrocyte périvasculaire.
- Figure 35** : Localisation de la cellule de Schwann le long de l'axone neuronal.

- Figure 36** : Expression des différentes isoformes de la dystrophine dans leurs tissus et cellules cibles.
- Figure 37** : Mutation par décalage du cadre de lecture et sa conséquence sur la protéine.
- Figure 38** : Schématisation du signe de Gowers.
- Figure 39** : Patient âgé de 3 ans atteint de DMD présentant une pseudohypertrophie des mollets, légère hyperlordose et une augmentation du polygone de sustentation.
- Figure 40** : Radiographie du rachis de face montrant une scoliose sévère chez un garçon de 16 ans atteint de DMD (angle de Cobb 79°, obliquité pelvienne 30°).
- Figure 41** : Distribution de l'âge de la perte de la marche en fonction du type et durée de traitement selon Kim et al.
- Figure 42** : Évolution de la survie des patients atteints de DMD selon la cohorte de naissance d'après Broomfield et al.
- Figure 43** : ECG d'un patient atteint de DMD : PR court, grandes ondes R précordiales droites, ondes Q inféro-latérales.
- Figure 44** : Évolution de la CVF (en litres) en fonction de l'âge (en années) chez les patients atteints de DMD (modifié d'après LoMauro et al.).
- Figure 45** : Distribution des scores de QI dans l'échantillon étudié par Hinton et al.
- Figure 46** : Répartition des scores de QI chez des patients DMD selon l'atteinte de l'isoforme Dp140.
- Figure 47** : Pseudo-obstruction colique aiguë (syndrome d'Ogilvie) dans la DMD : radiographies thoraco-abdominales de deux cas rapportés par Vianello et al.
- Figure 48** : Tracé d'EMG myogène.
- Figure 49** : Image de microscopie optique montrant un muscle squelettique normal (A) et un muscle atteint de DMD (B).
- Figure 50** : Étude de la dystrophine par immunofluorescence.
- Figure 51** : Technique d'amplification par PCR.
- Figure 52** : Gel d'électrophorèse après PCR multiplex du gène *DMD*, délétion des exons 45, 46, 47, 48, 50, 52 chez le patient B.
- Figure 53** : Schématisation du principe de la MLPA.
- Figure 54** : Profil MLPA du gène *DMD* chez une femme conductrice, montrant une délétion hétérozygote des exons 46 et 47.
- Figure 55** : Profil MLPA avec le probemix P034-DMD chez le même patient, montrant une délétion des exons 21 à 30 et 41 à 50.
- Figure 56** : Profil MLPA chez le même patient avec le probemix P035-DMD, montrant une délétion des exons 17 à 20 et 31 à 40.
- Figure 57** : Profil MLPA du gène *DMD* chez un patient, montrant une duplication hétérozygote des exons 21 à 29.
- Figure 58** : Schématisation des sarcoglycanes au sein du complexe DGC.
- Figure 59** : Arbre généalogique illustrant un cas familial de DMD.
- Figure 60** : Arbre généalogique illustrant un cas sporadique de DMD.
- Figure 61** : Formation d'un mosaïcisme germlinal au cours du développement embryonnaire.
- Figure 62** : Diagnostic Prénatal : amniocentèse (gauche) et choriocentèse (droite).

- Figure 63** : Étapes du diagnostic préimplantatoire (FIV-ICSI, biopsie embryonnaire et transfert d'un embryon non atteint).
- Figure 64** : Saut de l'exon 51 par PMO permettant la restauration du cadre de lecture.
- Figure 65** : Schématisation du principe de translecture d'un codon stop prématuré.
- Figure 66** : Principe général de la thérapie génique par vecteur viral (exemple illustré avec un vecteur adénoviral).
- Figure 67** : Principe du système CRISPR-Cas9 chez les bactéries.
- Figure 68** : Moyenne de l'âge au moment du diagnostic.
- Figure 69** : Âge moyen des premiers symptômes.
- Figure 70** : Délai moyen de diagnostic.
- Figure 71** : Pourcentage des patients ayant des CPK élevés.



LISTE DES TABLEAUX



LISTE DES TABLEAUX

- Tableau I** : Fréquences relatives des premiers symptômes rapportés.
- Tableau II** : Fréquence des manifestations cliniques des troubles de la marche.
- Tableau III** : Patients diagnostiqués selon la méthode moléculaire.
- Tableau IV** : Corrélations génotype-phénotype cardiaque dans les dystrophies musculaires de Becker et Duchenne.
- Tableau V** : Répartition des exons ciblés dans les trois mélanges d'amorces de la PCR multiplex.
- Tableau VI** : Comparaison des techniques de diagnostic moléculaire du gène *DMD*.
- Tableau VII** : Classification des différents types de SMA.



INTRODUCTION	1
Matériel et méthodes	4
I. Objectifs de l'étude	5
II. Type de l'étude	5
III. Critères d'inclusion	6
IV. Critères d'exclusion	6
V. Recueil des données	6
VI. Considérations éthiques	7
RÉSULTATS	8
I. Données Épidémiologiques	9
1. Répartition selon l'âge au moment du diagnostic :	9
2. Origine géographique des patients	9
3. Spécialité du médecin référant	11
4. Ville de référence, secteur de provenance et couverture sanitaire	11
II. Données Généalogiques	12
1. Consanguinité :	12
2. Antécédents familiaux similaires (cas familiaux vs sporadiques)	12
3. Âge au diagnostic selon le groupe familial vs sporadique	13
III. Données Cliniques	14
1. Âge d'apparition des premiers symptômes	14
2. Délai diagnostique	15
3. Délai diagnostique selon le statut familial (cas familiaux vs sporadiques)	15
4. Premier symptôme rapporté	15
5. Motif de consultation ou de référence	16
6. Troubles de la marche :	17
7. Signe de Gowers	18
8. Signe du tabouret	18
9. Pseudohypertrophie des mollets	18
10. Utilisation du fauteuil roulant au moment de la consultation	19
11. Développement psychomoteur	19
12. Autres Manifestations Cliniques	20
IV. Données Paracliniques	20
1. Valeurs des CPK	20
2. Électromyogramme	20
3. Biopsie musculaire	21
4. Échographie Transthoracique	21
5. Autres bilans :	21
V. Diagnostic génétique (moléculaire)	22
1. Méthodes de diagnostic moléculaire	22
2. Type et répartition des mutations du gène <i>DMD</i>	22
3. Exons impliqués dans les mutations génétiques	23

4. Répartition des mutations selon les points chauds :	24
5. Nombre total d'exons délétés par patient	25
DISCUSSION	26
I. Historique :	27
II. Épidémiologie :	36
III. Bases génétiques et étiopathogéniques	36
1. Mode de transmission :	36
2. Le gène <i>DMD</i>	39
3. La dystrophine :	45
4. Pathologie moléculaire :	55
IV. Diagnostic clinique :	62
1. Âge de début, délai diagnostique et circonstances de découverte :	62
2. Progression du tableau clinique	64
3. Signe de Gowers	65
4. Signe du tabouret :	66
5. Marche dandinante :	67
6. Marche sur la pointe des pieds :	67
7. Hyperlordose lombaire :	67
8. Pseudohypertrophie des mollets :	68
9. Rétractions tendineuses	69
10. Déformations rachidiennes :	70
11. Âge de perte de la marche :	72
12. Âge de décès :	74
13. Manifestations cardiaques :	76
14. Manifestations respiratoires :	79
15. Manifestations cognitives :	82
16. Autres manifestations cliniques :	85
V. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE NON GÉNÉTIQUE :	86
1. CPK :	86
2. EMG :	86
3. Biopsie musculaire :	87
VI. DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE :	90
1. PCR multiplex :	90
2. MLPA :	93
3. NGS :	99
VII. Diagnostics différentiels :	101
1. LGMD :	101
2. SMA :	104
3. EDMD :	106
4. Glycogénose de type II :	108
VIII. LE CONSEIL GÉNÉTIQUE :	109
1. Cas familial	110
2. Cas sporadique	111
IX. Le Diagnostic Prénatal :	114

X.	Le Diagnostic Préimplantatoire :	115
XI.	PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :	117
	1. Traitement pharmacologique :	117
	2. Prise en charge Rééducative :	119
	3. Thérapies innovantes :	121
	DISCUSSION DES RESULTATS	135
I.	Données Épidémiologiques	136
	1. Âge au diagnostic :	136
	2. Origine géographique des patients	137
	3. Spécialité du médecin référant	137
II.	Données Généalogiques	138
	1. Consanguinité :	138
	2. Antécédents familiaux similaires et corrélation avec l'âge au diagnostic	138
III.	Données Cliniques	139
	1. Âge d'apparition des premiers symptômes et délai diagnostique	139
	2. Premier symptôme rapporté	141
	3. Troubles de la marche :	141
	4. Signe de Gowers	142
	5. Signe du Tabouret	142
	6. La pseudohypertrophie des mollets	142
	7. Développement moteur	142
	8. Autres Manifestations Cliniques	143
IV.	Données Paracliniques	144
	1. Valeurs des CPK	144
	2. EMG	145
	3. Biopsie musculaire	145
	4. Échographie cardiaque et IRM cardiaque	145
	5. Transaminases :	146
V.	Diagnostic génétique (moléculaire)	146
	1. Méthodes de diagnostic moléculaire	146
	2. Type et répartition des mutations du gène <i>DMD</i>	147
	3. Exons impliqués dans les mutations génétiques	147
	4. Nombre total d'exons délétés par patient	148
	5. Répartition des phénotypes :	149
	CONCLUSION	151
	RÉSUMÉS	154
	ANNEXES	160
	BIBLIOGRAPHIE	164



INTRODUCTION



Les dystrophinopathies, incluant la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et la dystrophie musculaire de Becker (BMD), sont définies comme des maladies héréditaires récessives liées au chromosome X. Elles représentent la forme la plus fréquente de dystrophie musculaire progressive chez l'enfant, avec une incidence estimée entre 1 sur 3 500 et 1 sur 5 000 naissances masculines pour le phénotype Duchenne, et de 1/18 000 à 1/30 000 naissances masculines pour le phénotype Becker[1].

C'est au milieu du XIXe siècle que Guillaume–Benjamin–Amand Duchenne de Boulogne a popularisé la description de la « Paralyse Hypertrophique de l'Enfance ». Plus tard, en 1955, Peter Emil Becker a identifié une variante clinique plus bénigne, aujourd'hui connue sous le nom de dystrophie musculaire de Becker[2]. Actuellement, ces affections sont caractérisées par un déficit musculaire proximal progressif, une pseudohypertrophie des mollets et, dans la forme sévère, une perte inéluctable de la marche, associées à des complications orthopédiques, respiratoires et cardiaques[3].

En effet, ces pathologies résultent de variants pathogènes du gène *DMD*, localisé au niveau du locus Xp21, qui est le plus grand gène connu chez l'être humain. L'absence ou l'altération de la dystrophine, protéine du cytosquelette sous-membranaire, est la conséquence de l'hétérogénéité des mutations. Les grands remaniements, tels que les délétions et les duplications d'exons, représentent la majorité des anomalies, tandis que les mutations ponctuelles sont moins fréquentes. La sévérité du phénotype est généralement régie par la règle du cadre de lecture[3].

Bien que cette pathologie soit suspectée devant un tableau clinique évocateur associé à une élévation de la Créatine Phosphokinase (CPK), le diagnostic de certitude repose désormais sur l'étude génétique du gène *DMD*. L'identification de l'anomalie génétique est primordiale, non seulement pour le conseil génétique, mais aussi pour orienter la prise en charge multidisciplinaire et permettre l'accès aux thérapies innovantes, telles que le saut d'exon et la thérapie génique[3].

Aspects cliniques et génétiques de la dystrophie musculaire de Duchenne/Becker : 1ère série du service de Génétique–CHU Mohammed VI de Marrakech

Le but de cette présente étude est de rapporter les aspects cliniques, paracliniques et moléculaires des dystrophinopathies de Duchenne et de Becker à propos d'une série de 88 cas recueillie au service de génétique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Mohammed VI de Marrakech.



Matériel et méthodes



I. Objectifs de l'étude

Les objectifs généraux de notre étude sont de décrire le profil clinique, paraclinique et moléculaire des patients atteints de dystrophinopathies de Duchenne et de Becker confirmées par analyse génétique, pris en charge au service de génétique, au sein du centre de recherche clinique du CHU Mohammed VI de Marrakech entre 2017 et 2025.

Objectifs spécifiques

- Déterminer la répartition des types de mutations (délétions, duplications) observées dans le gène *DMD*.
- Identifier les exons les plus fréquemment impliqués dans les anomalies génétiques.
- Étudier la distribution des cas selon les données cliniques et paracliniques disponibles.
- Estimer la proportion relative de DMD versus BMD dans la population incluse.
- Mettre en évidence l'apport diagnostique respectif de la PCR multiplex et de la MLPA dans la détection des remaniements du gène *DMD*.

II. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur un total de 88 patients de sexe masculin, adressés au service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech pour suspicion de dystrophinopathie. La période de l'étude s'étale sur huit ans, de janvier 2017 à décembre 2025. Tous les cas inclus ont été confirmés par analyse moléculaire ciblée du gène *DMD*.

Les patients de notre série ont été référés par des pédiatres, des neurologues et des médecins généralistes, issus aussi bien du secteur public que du secteur privé, et provenaient essentiellement du sud et du centre-sud du Maroc.

III. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients de sexe masculin pour lesquels une dystrophinopathie a été confirmée par une analyse moléculaire ciblant le gène *DMD*, réalisée par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) multiplex ou amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation (MLPA), et ayant mis en évidence soit une délétion soit une duplication.

IV. Critères d'exclusion

Ont été exclus de notre étude tous les patients adressés pour suspicion de dystrophinopathie qui n'ont pas bénéficié d'une analyse moléculaire, ainsi que ceux pour lesquels l'analyse réalisée n'a pas permis de confirmer le diagnostic de DMD/BMD.

V. Recueil des données

Nous avons recueilli les données à partir des dossiers médicaux archivés au service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech. Une fiche d'exploitation a été élaborée pour recueillir les informations essentielles afin de répondre aux objectifs fixés par l'étude (voir Annexes).

L'ensemble des patients a bénéficié :

- D'une anamnèse bien détaillée
- De l'établissement de l'arbre généalogique
- D'un examen clinique complet

- D'une étude moléculaire à partir d'un échantillon de sang veineux périphérique,
- D'un conseil génétique.

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel Microsoft Excel. Les résultats ont été traités de manière descriptive.

Pour les variables qualitatives nous avons calculé les fréquences absolues et relatives.

Pour les variables quantitatives, nous avons déterminé les mesures de tendance centrale (moyenne, médiane) et de dispersion (écart-type

Des croisements entre certaines variables ont été envisagés, notamment pour explorer d'éventuelles corrélations génotype-phénotype.

VI. Considérations éthiques

L'ensemble des données utilisées dans cette étude a été recueilli de manière rétrospective à partir des dossiers archivés au service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech. Aucune donnée nominative n'a été enregistrée dans notre base de travail, garantissant ainsi l'anonymat et la confidentialité des patients.



RÉSULTATS



I. Données Épidémiologiques

1. Répartition selon l'âge au moment du diagnostic :

Dans notre série, l'âge au moment du diagnostic variait de 1 à 26 ans. L'âge moyen était de 8,46 ans avec un écart-type de $\pm 3,88$ ans. La médiane était de 8 ans. La majorité des patients ont été diagnostiqués entre 5 et 10 ans.

La distribution des patients selon les tranches d'âge est la suivante (n=88)

- 0 - <5 ans : 4 cas (4,5 %)
- 5 - <10 ans : 68 cas (77,3 %)
- 10 - <15 ans : 12 cas (13,6 %)
- ≥ 15 ans : 4 cas (4,5 %)

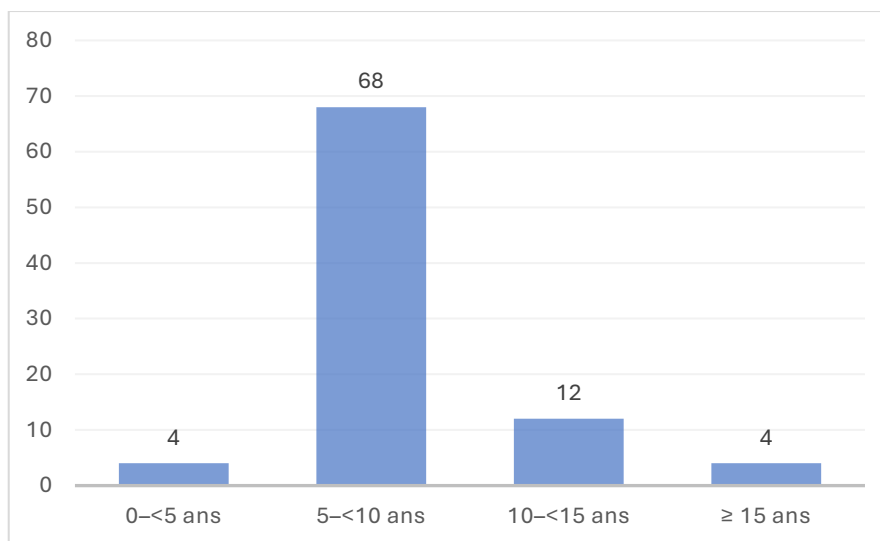


Figure 1 : Répartition de l'âge au moment du diagnostic.

2. Origine géographique des patients

Les patients inclus provenaient de différentes régions du Maroc. La majorité est originaire de la région de Marrakech–Safi, avec 43 cas (50,0 %). La région de Souss–Massa

Aspects cliniques et génétiques de la dystrophie musculaire de Duchenne/Becker : 1ère série du service de Génétique–CHU Mohammed VI de Marrakech

occupe la deuxième position avec 13 patients (15,1 %), suivie de la région de Drâa–Tafilalet avec 13 cas (15,1 %). La région de Béni Mellal–Khénifra est représentée par 8 patients (9,3 %).

Les régions de Casablanca–Settat et de Guelmim–Oued Noun comptent respectivement 2 (2,3 %) et 3 patients (3,5 %). Enfin, les régions de Laâyoune–Sakia El Hamra, de Dakhla–Oued Ed–Dahab et de Tanger–Tétouan–Al Hoceïma sont représentées par 2 (2,3 %), 1 (1,2 %) et 1 patient (1,2 %).

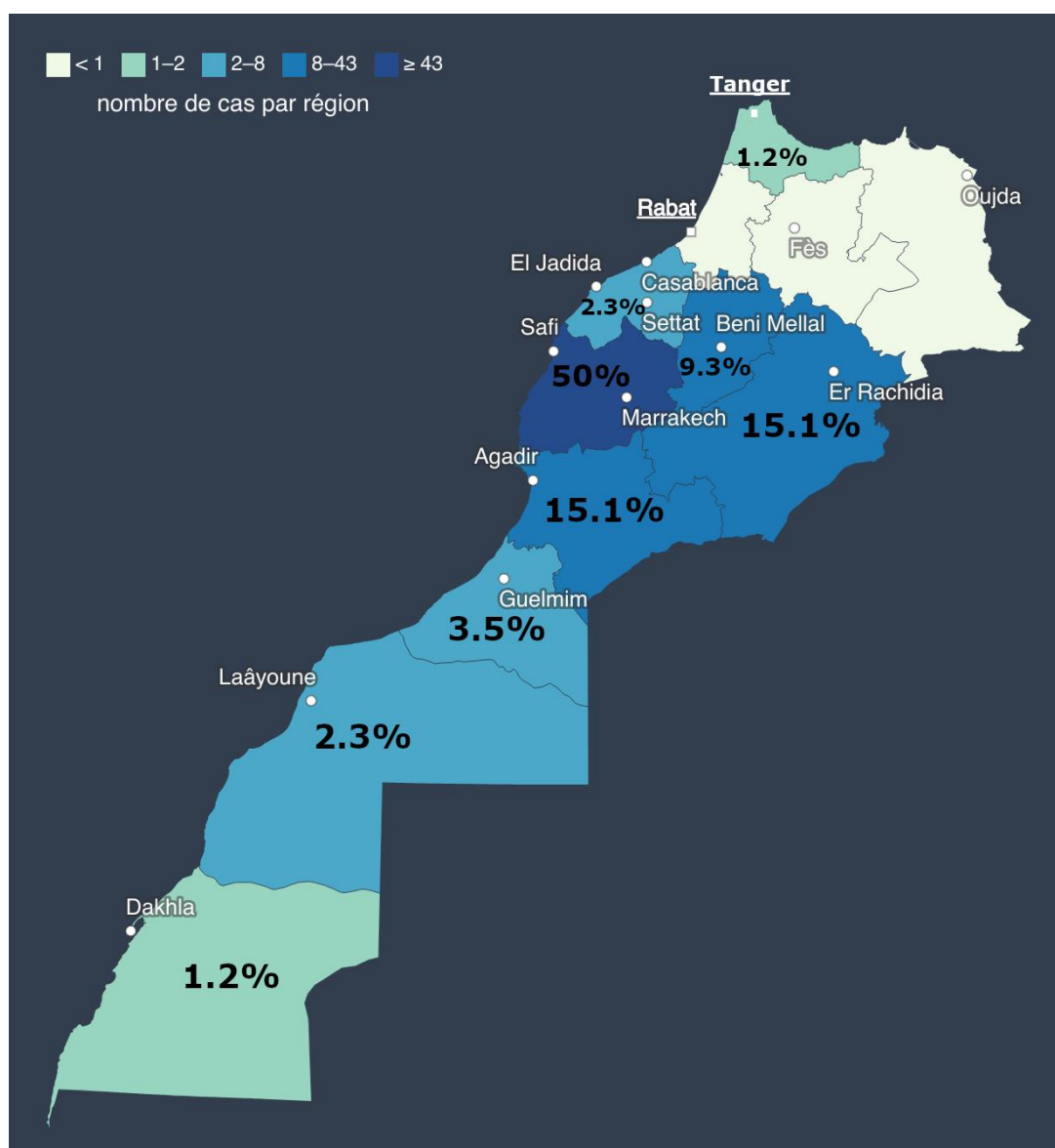


Figure 2 : Répartition des origines géographiques des patients par région.

3. Spécialité du médecin référant

La majorité des patients avait été adressée par un pédiatre, avec 68 cas (78,2 %). Les neurologues étaient à l'origine de 18 demandes de consultation (20,7 %), tandis qu'un seul patient (1,1 %) avait été référé par un médecin généraliste.

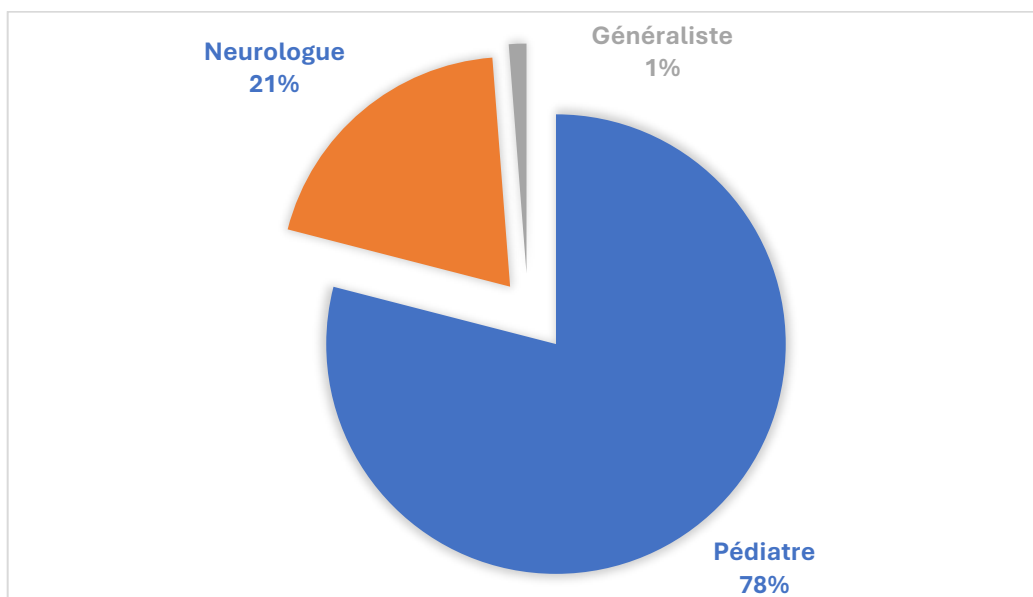


Figure 3 : Répartition des médecins spécialistes référants.

4. Ville de référence, secteur de provenance et couverture sanitaire

La très grande majorité a été adressée depuis la ville de Marrakech, avec 77 cas (88,5 %). Les autres patients ont été référés depuis différentes localités, notamment Agadir (4 cas, soit 4,6 %), Taroudant (2 cas, 2,3 %), EL Kelaâ des Sraghna (1 cas, 1,1 %), Benguézir (1 cas, 1,1 %), Casablanca (1 cas, 1,1 %) et Tata (1 cas, 1,1 %).

En ce qui concerne le secteur de provenance, la majorité des patients avait été adressée depuis une structure publique, représentant 74 cas (86,0 %). Le secteur privé comptait 13 cas (14,0 %).

La grande majorité de ces patients, soit 79 sur 87 (90,8 %), bénéficiaient d'une couverture sanitaire, tandis que 8 (9,2 %) n'en disposaient pas.

II. Données Généalogiques

1. Consanguinité :

Dans notre série, une consanguinité a été rapportée chez 21 patients (23,9 %), tandis qu'elle n'a pas été retrouvée chez 67 patients (76,1 %). Parmi les cas de consanguinité, on distinguait 15 mariages de 4e degré, 4 mariages de 5e degré et 1 mariage de 2e degré

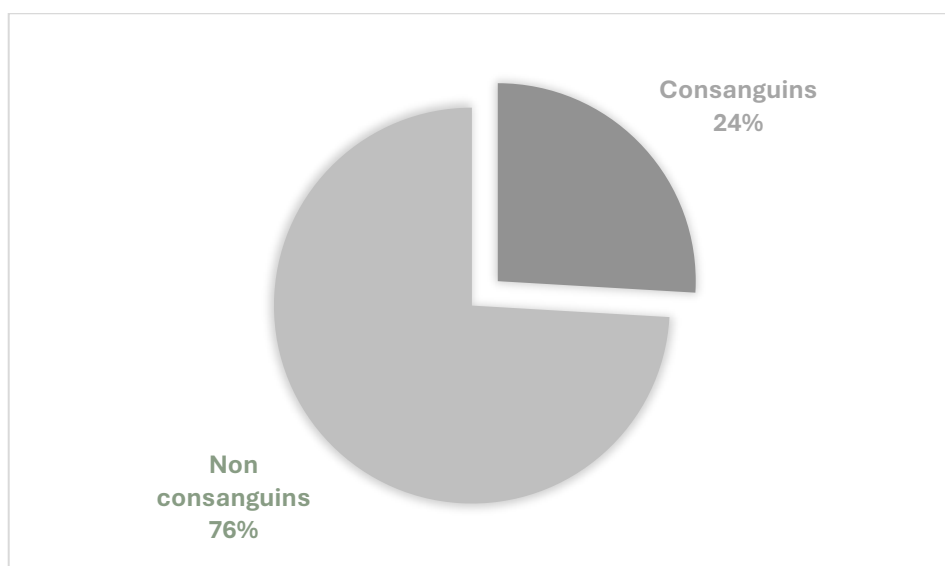


Figure 4 : Répartition des patients selon la consanguinité.

2. Antécédents familiaux similaires (cas familiaux vs sporadiques)

Par ailleurs, 16 patients (18,2 %) présentait des antécédents familiaux similaires, suggérant une forme familiale. Les 71 autres cas (81,8 %) ont été considérés comme sporadiques, en l'absence de membre atteint connu dans la famille.

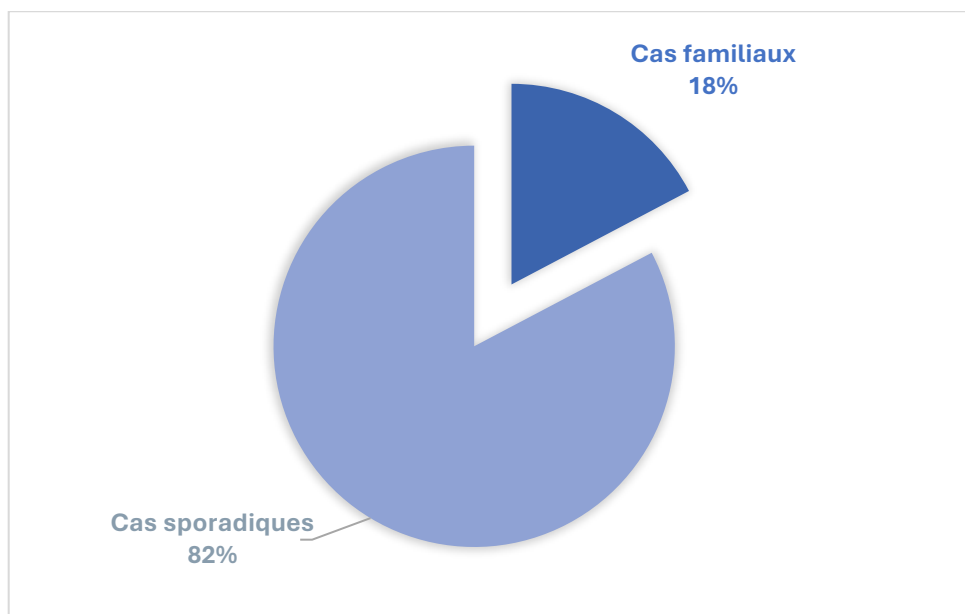


Figure 5 : Proportion de cas familiaux et sporadiques.

3. Âge au diagnostic selon le groupe familial vs sporadique

L'âge moyen au moment du diagnostic dans le groupe familial était de $7,4 \pm 4,5$ ans, avec une médiane de 6,5 ans (Intervalle Interquartile (IIQ): 5,0 – 8,0). En comparaison, chez les patients classés comme cas sporadiques, l'âge moyen était de $8,7 \pm 3,7$ ans, avec une médiane de 8,0 ans (IIQ : 6,0 – 10,0).

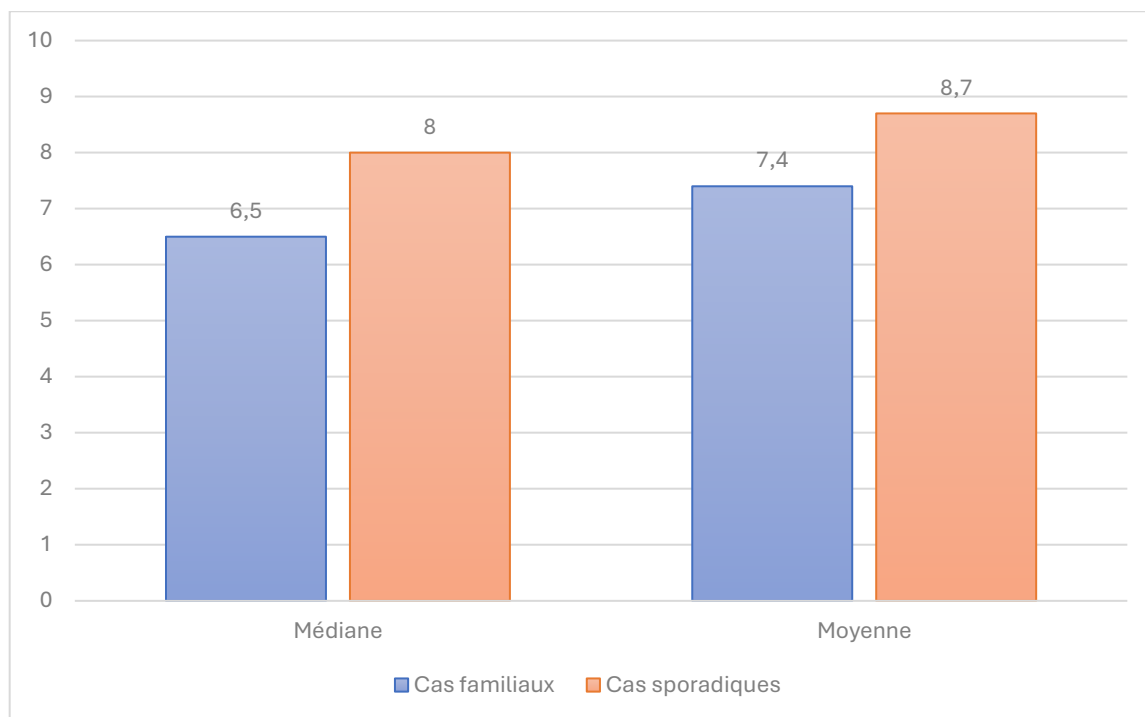


Figure 6 : Âge médian et moyen au diagnostic par groupe familial.

III. Données Cliniques

1. Âge d'apparition des premiers symptômes

L'âge d'apparition des premiers symptômes était exploitable chez 85 patients de notre série. Il variait de 1 à 18 ans, avec une moyenne de $5,47 \pm 2,94$ ans. La médiane était de 5,0 ans (IIQ : 3,0 – 7,0 ans).

La répartition selon les tranches d'âge suivantes met en évidence que 40,0 % des patients ont présenté leurs premiers symptômes avant l'âge de 5 ans, 50,6 % entre 5 et 8 ans et 9,4 % à partir de 9 ans.

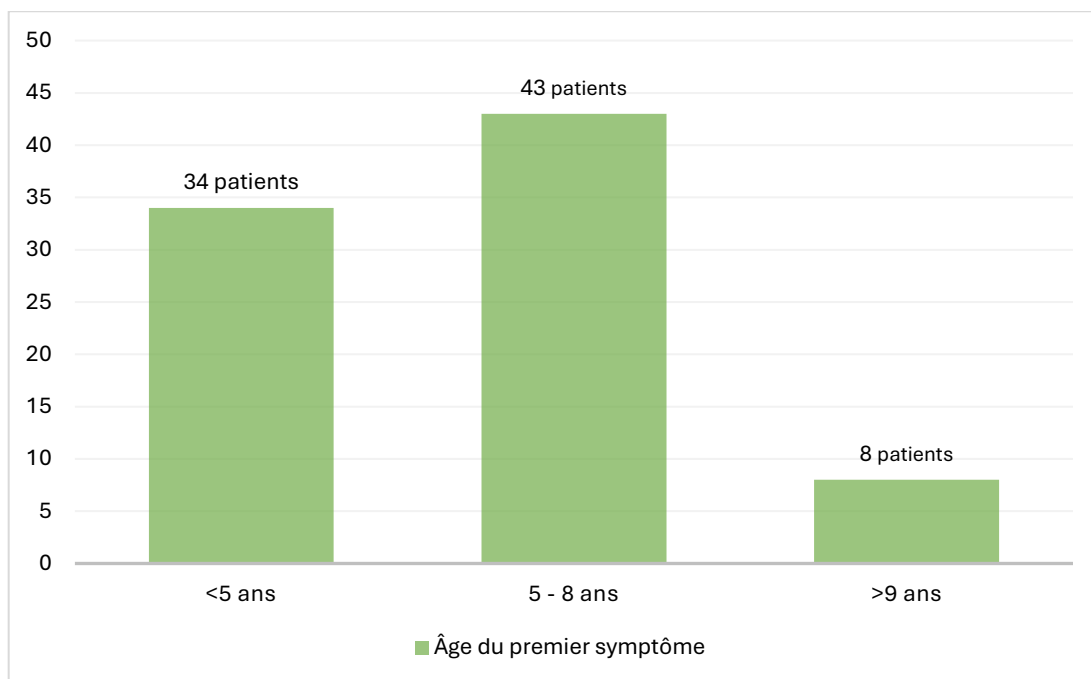


Figure 7 : Répartition de l'âge d'apparition des premiers symptômes par tranches d'âge.

2. Délai diagnostique

Le délai diagnostique a pu être calculé pour 78 patients. Dans l'ensemble, il était de 2.5 ans en médiane [IIQ 1-5], avec une moyenne de $3,3 \pm 2,6$ ans et des extrêmes de 0 à 11 ans.

3. Délai diagnostique selon le statut familial (cas familiaux vs sporadiques)

Chez les 16 cas familiaux, le délai diagnostique était de 2,5 ans en médiane [IIQ 1-4], avec une moyenne de $2,9 \pm 2,3$ ans et des extrêmes de 0 à 9 ans. Chez les 68 cas sporadiques il était de 2,5 ans en médiane [IIQ 1 - 5], avec une moyenne de $3,3 \pm 2,6$ ans et des extrêmes de 0 à 11 ans.

4. Premier symptôme rapporté

Dans notre série, certains patients ont rapporté un seul symptôme inaugural, tandis que d'autres présentaient plusieurs manifestations simultanées dès les premiers signes. Notre

analyse a donc pris en compte l'ensemble des symptômes rapportés, sans limitation à un seul symptôme par patient.

Le symptôme le plus fréquemment retrouvé était un trouble de la marche, noté dans 48 cas, soit 56,5 % des patients. La fatigabilité musculaire a été rapportée dans 42 cas (49,4 %). La faiblesse musculaire a été mentionnée dans 6 cas (7,1 %), tandis qu'un cas d'hypotonie généralisée (1,2 %) a été noté de manière isolée. Enfin, un seul patient (1,2 %) (référé dans le cadre d'une enquête familiale) a été évalué sans symptomatologie inaugurale à la consultation.

Tableau I : Fréquences relatives des premiers symptômes rapportés

Symptôme	Nombre de cas	Fréquence (%)
Trouble de la marche	48	56,5 %
Fatigabilité musculaire	42	49,4 %
Faiblesse musculaire	6	7,1 %
Hypotonie généralisée	1	1,2 %
Sans symptomatologie inaugurale	1	1,2 %

5. Motif de consultation ou de référence

Le motif principal de référence au service de génétique était, dans la grande majorité des cas, une suspicion de myopathie de Duchenne/Becker dans un contexte de syndrome myogène évolutif (détaillé dans la section suivante). Ce motif a été retrouvé chez 82 patients, représentant 93,1 % de la cohorte.

Chez les 6 patients restants (6,9 %), le diagnostic a été évoqué dans le cadre d'une enquête familiale.

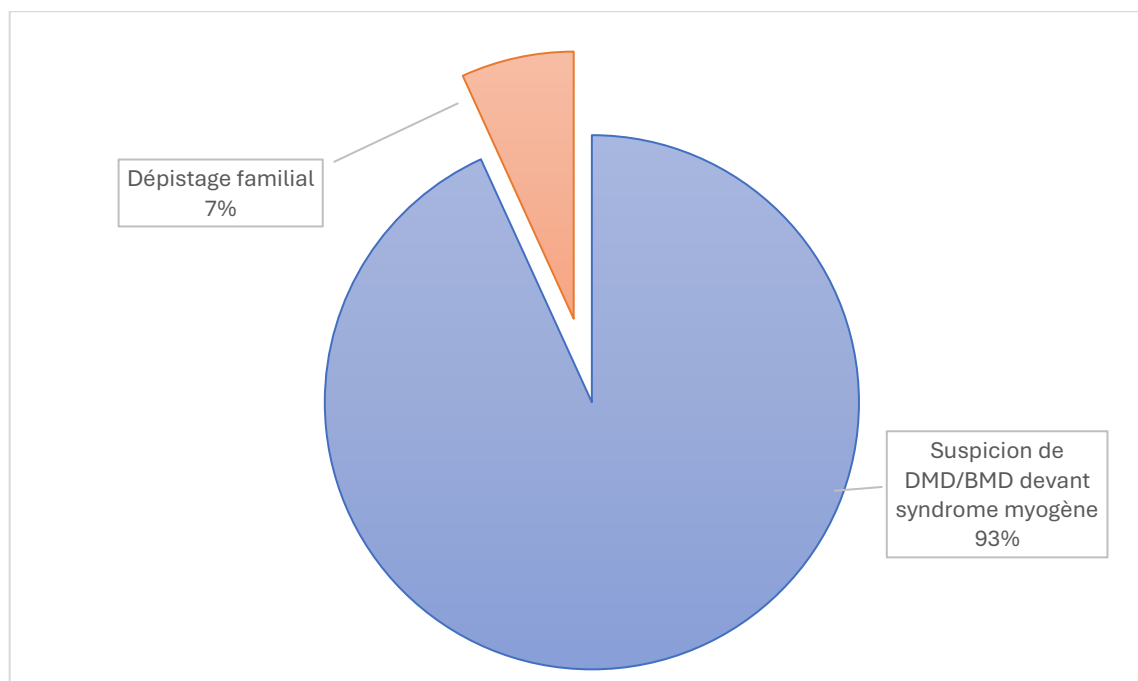


Figure 8 : Répartition des motifs de référence

6. Troubles de la marche :

Parmi les 48 patients présentant des troubles de la marche au moment du diagnostic, plusieurs manifestations cliniques ont été rapportées, souvent en association. L'analyse qualitative des descriptions permet de distinguer plusieurs signes.

La marche dandinante était la présentation la plus fréquemment rapportée, observée chez 21 patients (43,8 %). Les chutes répétées occupaient la seconde place, retrouvées chez 20 patients (41,7 %). La difficulté à monter les escaliers a été mentionnée dans 17 cas (35,4 %).

D'autres signes moins fréquents ont également été observés : la marche sur la pointe des pieds dans 5 cas (10,4 %), ainsi qu'une baisse (rarement chiffrée) du périmètre de marche dans 6 cas, soit 12,5 %. Enfin, des signes plus rares comprennent une difficulté à courir retrouvée chez 1 patient (2,1 %), des douleurs musculaires également chez 1 patient (2,1 %).

Tableau II : Fréquence des manifestations cliniques des troubles de la marche.

Manifestation clinique	Nombre de cas	Fréquence (%)
Marche dandinante	21	43,8 %
Chutes répétées	20	41,7 %
Difficulté à monter les escaliers	17	35,4 %
Baisse du périmètre de marche	6	12,5 %
Marche sur la pointe des pieds	5	10,4 %
Difficulté à courir	1	2,1 %
Douleurs musculaires	1	2,1 %

7. Signe de Gowers

Le signe de Gowers a été noté comme présent chez 38 patients sur 88, soit 43,2 % de la cohorte.

8. Signe du tabouret

Le signe du tabouret était celui le plus fréquemment retrouvé. Il a été noté comme présent chez 69 patients sur 88, soit 78,4 % des cas.

9. Pseudohypertrophie des mollets

La pseudohypertrophie des mollets a été retrouvée chez 76 patients sur 88, soit 86,4 % des cas. Parmi les 12 patients ne présentant pas ce signe, 3 présentaient une amyotrophie des mollets et 1 patient grabataire présentait une amyotrophie généralisée.

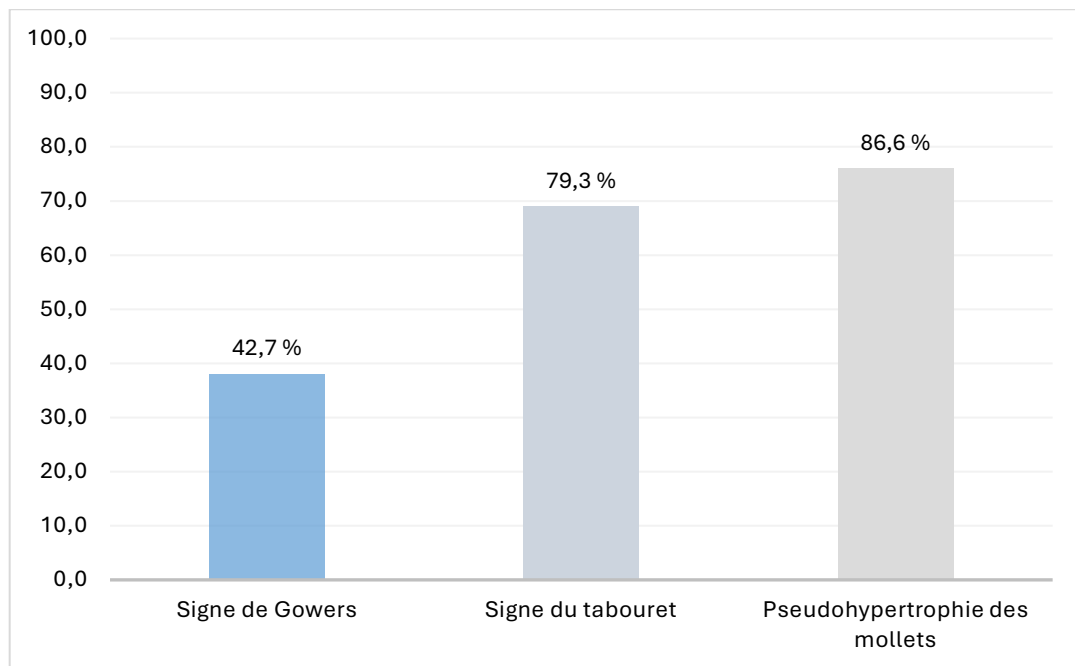


Figure 9 : Fréquence des principaux signes cliniques

10. Utilisation du fauteuil roulant au moment de la consultation

Au moment de la première consultation au service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech, 16 patients sur 88 utilisaient déjà un fauteuil roulant, soit 18,2 % de la cohorte. Parmi eux, 3 patients (3,4 %) étaient âgés de 8 ans, 7 patients (8,0 %) avaient 10 ans, 4 patients (4,5 %) avaient 11 ans, et un seul patient avait respectivement 12 ans (1,1 %), 14 ans (1,1 %) et 15 ans (1,1 %).

11. Développement psychomoteur

Un retard du développement psychomoteur a été rapporté chez 7 patients sur 88, soit 8,0 % de la cohorte. Parmi eux, 5 patients (5,7 %) ont marché à l'âge de 3 ans, 1 patient (1,1 %) à 2 ans, et 1 patient (1,1 %) présentait un retard isolé du langage, avec une acquisition de la parole après l'âge de 5 ans. Un des cas avec retard de la marche présentait également un retard de la parole associé.

12. Autres Manifestations Cliniques

- **Déficit du membre supérieur**

Un déficit moteur du membre supérieur a été observé chez 8 patients sur 88, soit 9,1 % de la cohorte. Ce signe était systématiquement associé à une atteinte motrice des membres inférieurs. Ce déficit était noté lors de l'examen clinique comme une perte de force ou une limitation fonctionnelle affectant les gestes usuels.

- **Autres signes cliniques retrouvés**

Parmi les signes cliniques notés en dehors du tableau moteur principal, une abolition des réflexes ostéotendineux (ROT) a été rapportée chez 8 patients (9,1 %), et une diminution des ROT chez 2 patients (2,3 %). Une rétraction tendineuse a été mentionnée dans 5 cas (3,4 %). Certains signes plus isolés ont été rapportés chez un seul patient chacun : ROT vifs, hyperlordose lombaire, pseudohypertrophie des deltoïdes, et hypotonie généralisée.

IV. Données Paracliniques

1. Valeurs des CPK

Les valeurs de la CPK variaient de 638 à 173 146 UI/L, avec une moyenne de 12 471,9 UI/L \pm 20 200,0 UI/L et une médiane de 8 335,0 UI/L, IIQ compris entre 5 121,5 et 14 372,8 UI/L.

2. Électromyogramme

Un Électromyogramme (EMG) a été réalisé chez 45 patients sur 88, soit 51,1 % de la cohorte. Parmi ces examens, un tracé compatible avec une atteinte myogène a été retrouvé dans 44 cas (97,8 %).

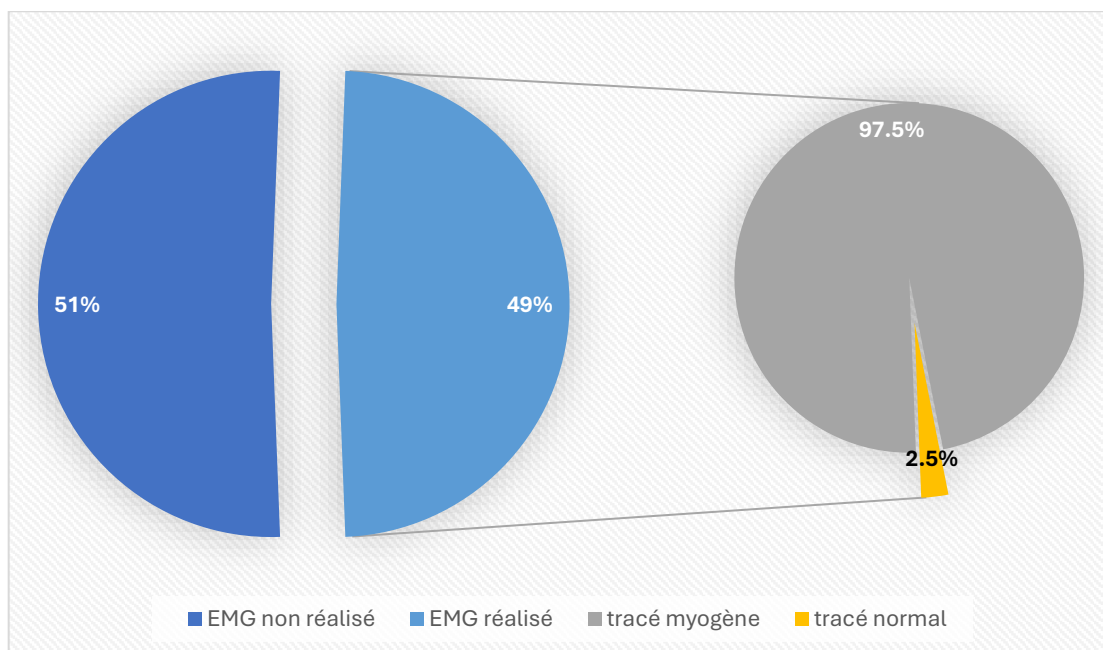


Figure 10 : Répartition des patients selon la réalisation de l'EMG et ses résultats

3. Biopsie musculaire

Une biopsie musculaire a été réalisée chez 9 patients sur 88, soit 10,2 % de la cohorte. Parmi ces examens, un aspect de dystrophie non spécifique a été retrouvé dans 4 cas (44,4 %), un aspect en faveur d'une dystrophie de Duchenne dans 4 cas (44,4 %), et une myopathie inflammatoire a été mentionnée dans 1 cas (11,2 %).

4. Échographie Transthoracique

Une Échographie Transthoracique (ETT) a été réalisée chez 29 patients sur 88, soit 33,0 % de la cohorte. L'examen était strictement normal chez 28 patients (96,6 %). Une fuite mitrale minimale a été rapportée dans un seul cas (3,4 %), sans altération de la fonction systolique.

5. Autres bilans :

Une élévation des Aspartate Aminotransférases (ASAT) et Alanine Aminotransférases (ALAT) a été rapportée chez 4 patients sur 88, soit 4.54% de la cohorte.

V. Diagnostic génétique (moléculaire)

1. Méthodes de diagnostic moléculaire

Dans notre série, 77 patients sur 88 (soit 87,5 %) ont bénéficié d'un diagnostic moléculaire par PCR multiplex, qui représentait, jusqu'en 2024, la seule technique disponible au service de Génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech pour l'étude génétique des dystrophinopathies. À partir de cette date, la MLPA a été progressivement introduite dans la stratégie diagnostique.

Ainsi, 11 patients (12,5 %) ont bénéficié d'une MLPA, réalisée soit en seconde intention après une PCR multiplex antérieure, soit directement en première intention dans le cadre du nouveau protocole.

Tableau III : Patients diagnostiqués selon la méthode moléculaire.

Méthode de diagnostic	Nombre de patients (n=88)	Pourcentage (%)
PCR multiplex	77	87,5 %
MLPA	11	12,5 %

2. Type et répartition des mutations du gène *DMD*

Dans notre série, l'analyse moléculaire a permis d'identifier des anomalies de type délétion d'exons dans la grande majorité des cas, soit chez 86 patients (97,7 %). Les duplications d'exons étaient beaucoup plus rares, observées uniquement chez 2 patients (2,3 %).

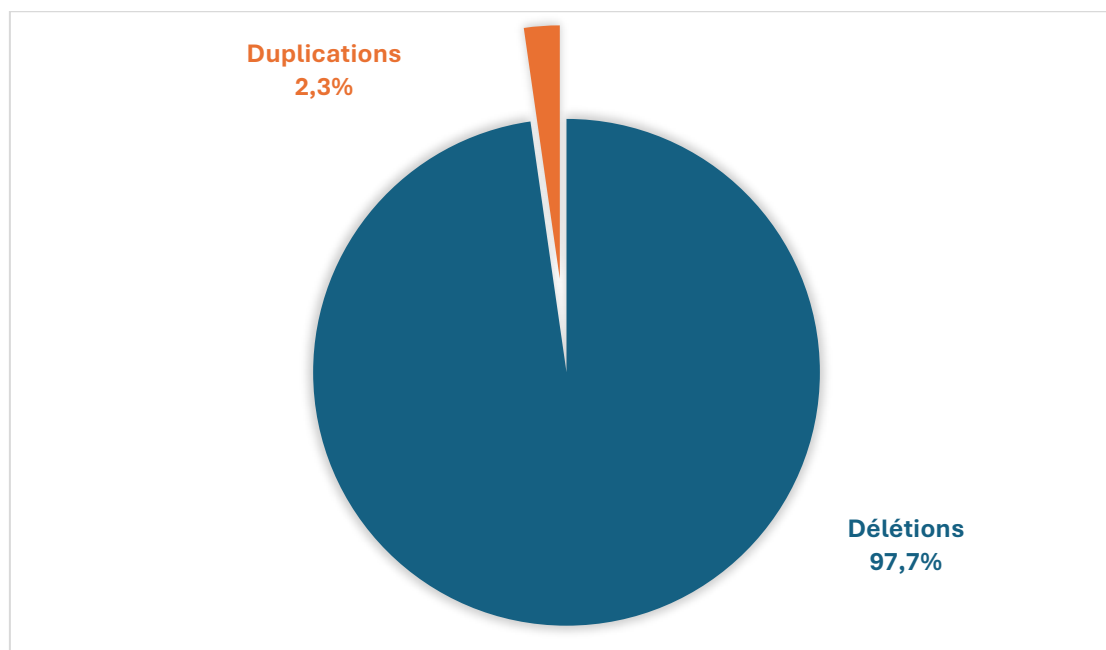


Figure 11 : Fréquence des types de mutations.

3. Exons impliqués dans les mutations génétiques

Dans notre cohorte, certains exons ont été retrouvés délétés de manière particulièrement fréquente. L'exon 50 était le plus souvent impliqué, avec une atteinte observée chez 35 patients (39,8 %), représentant 12,4 % de l'ensemble des délétions. Venaient ensuite les exons 51 et 46, retrouvés chacun chez 30 patients (34,1 %, soit 10,6 % des délétions), puis l'exon 48 chez 29 patients (33,0 %, soit 10,3 %), l'exon 47 chez 28 patients (31,8 %, soit 9,9 %) et l'exon 45 chez 24 patients (27,3 %, soit 8,5 %). L'exon 52 était concerné chez 21 patients (23,9 %, soit 7,4 %). D'autres exons comme les exons 17, 3 et 8 étaient atteints chacun chez 9 patients (10,2 %, soit 3,2 %), tandis que les exons 12, 13, 4 et 44 l'étaient chez 8 patients (9,1%, soit 2,8 %). Les autres exons étaient retrouvés plus rarement, chacun avec une fréquence inférieure à 7 %.

Parmi l'ensemble des anomalies identifiées, la grande majorité correspondait à des délétions continues d'exons. Cependant, des délétions non contiguës ont été observées chez 6 patients, soit 6.8% de notre série.

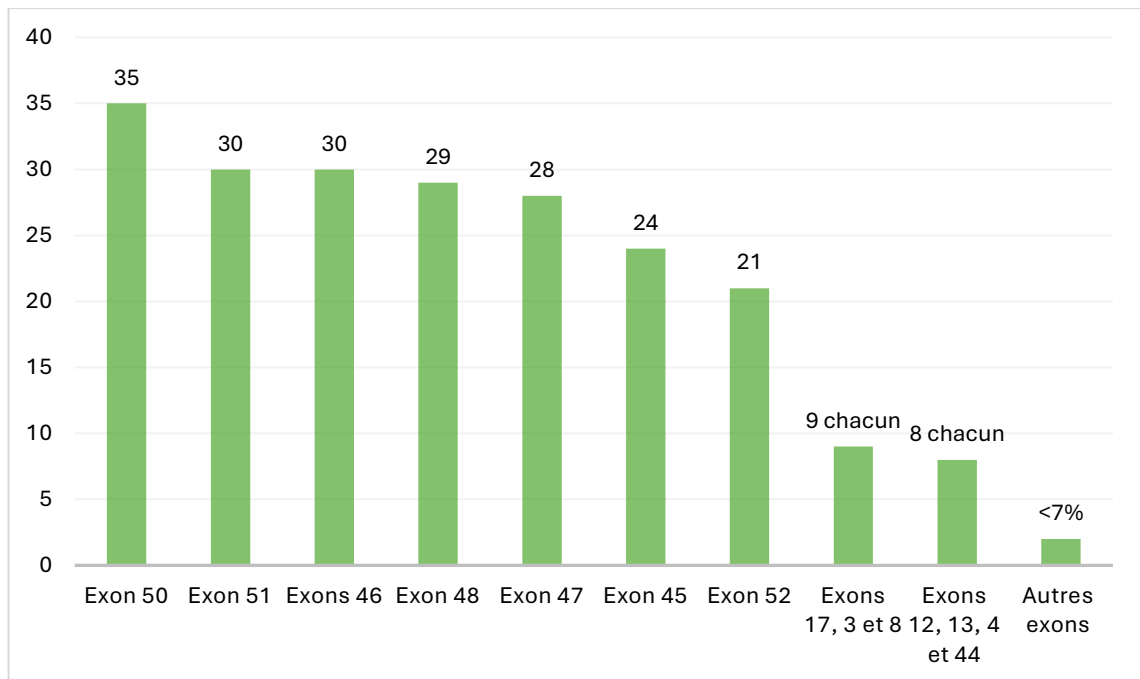


Figure 12 : Répartition des exons les plus fréquemment délétés.

4. Répartition des mutations selon les points chauds :

Dans notre série de 86 patients porteurs de délétions, l'analyse de la répartition des anomalies selon les zones classiquement reconnues comme points chauds mutationnels a mis en évidence une nette prédominance de la région distale. Une délétion touchant au moins un exon compris entre les exons 45 et 55 a été retrouvée chez 63 patients, soit 73,3 % de notre cohorte. En comparaison, une atteinte de la région proximale (exons 2 à 20) a été observée chez 19 patients (22,1 %). Deux patients (2,3 %) présentaient des délétions touchant simultanément les deux régions.

Dans une autre approche, nous avons examiné la contribution respective de chaque point chaud mutationnel au total des délétions observées dans notre série, indépendamment

du nombre de patients affectés. Cette méthode permet de localiser les régions du gène *DMD* où les événements de délétion sont les plus fréquemment rapportés. En agrégeant les pourcentages de délétions de chaque exon, il apparaît que la région distale (exons 45 à 55) regroupe à elle seule environ 72,3 % des délétions identifiées. La région proximale (exons 2 à 20) en représente quant à elle 22,0 %.

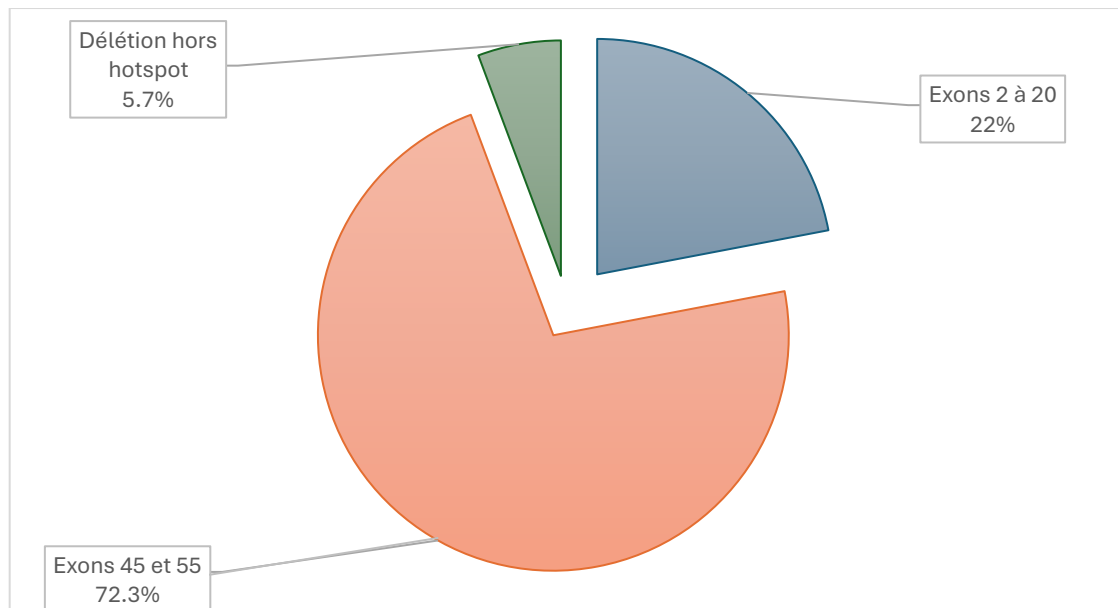


Figure 13 : Répartition des délétions par points chauds.

5. Nombre total d'exons délétés par patient

Le nombre d'exons délétés variait considérablement d'un patient à l'autre dans notre cohorte. Nous avons observé une délétion de 1 seul exon chez 22 patients, soit 25,6 % des cas. Les délétions portant sur 2, 3, 4 ou 5 exons concernaient respectivement 15 (17,4 %), 17 (19,8 %), 9 (10,5 %) et 7 patients (8,1 %). Les délétions plus étendues, impliquant 6, 7 ou 8 exons, ont été retrouvées chez 8 (9,3 %), 4 (4,7 %) et 4 patients (4,7 %), respectivement. Globalement, 48 patients (55,8 %) présentaient une délétion de 2 à 5 exons, 16 patients (18,6 %) présentaient une délétion de plus de 5 exons. La moyenne du nombre d'exons délétés par patient de notre série était de 3,2.



DISCUSSION



I. Historique :

Certains historiens de la médecine ont exploré la possibilité d'identifier des cas de la maladie dans l'art ancien. Des dessins trouvés dans une tombe à Beni Hasan (datant d'environ 2800–2500 av. J.C.) et un relief égyptien de la XVIIIe Dynastie (vers 1500 av. J.C.) ont été suggérés comme pouvant représenter des individus atteints de dystrophie musculaire, bien que ces identifications restent spéculatives. Le relief de la Reine de Pount, par exemple, montre une lordose lombaire et un possible élargissement des mollets. La première description en langue anglaise a été attribuée à Charles Bell dans son livre « The Nervous System of the Human Body » publié en 1830. Conformément à ses domaines d'intérêt et à l'état des connaissances de l'époque, Bell classifiait cette maladie comme neurologique[2].

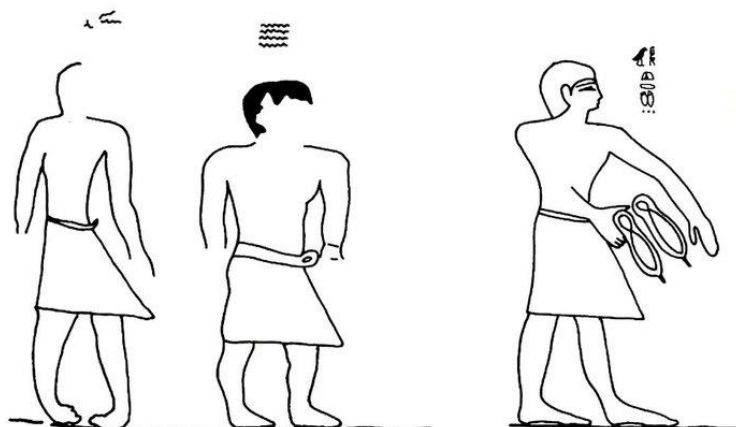


Figure 14 : Dessins d'une tombe à Beni Hasan en Égypte (2800–2500 av. J.C.)[2]



Figure 15 : Relief de la Reine de Pount (vers 1500 av. J.C.)[2]

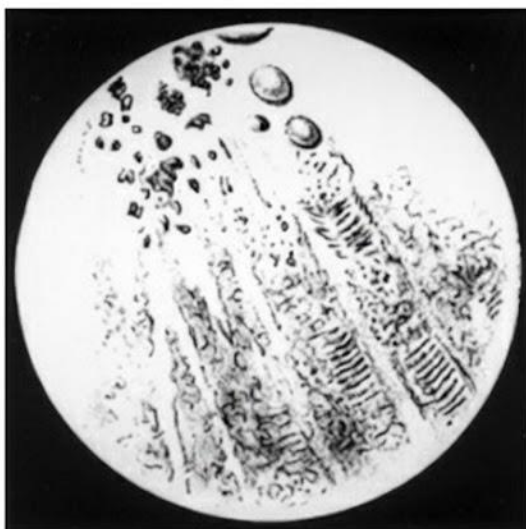
Le changement de paradigme, passant d'une origine neurologique à une origine musculaire, a été initié en Italie, en 1836. Gaetano Conte, avec L. Gioja, a publié dans les « *Annali degli Ospedali degli Incurabili* » l'observation de deux frères présentant un début précoce, une faiblesse progressive et des mollets volumineux, sans troubles sensitifs ; un tableau hautement évocateur d'une dystrophie musculaire progressive. Cette publication, redécouverte et réimprimée en 1986, est considérée comme une des toutes premières descriptions cliniques structurées[2].

Dès 1847, à Londres, Richard Partridge a présenté à la « Pathological Society » le cas d'un garçon atteint depuis l'âge de 9 ans, décédé à 14 ans. L'autopsie a montré une « dégénérescence adipeuse » diffuse des muscles deltoïdes, sterno-cléido-mastoïdien et gastrocnémiens. La même année, William J. Little a étudié deux frères de 12 et 14 ans présentant une faiblesse musculaire, des rétractions tendineuses, des mollets élargis et dont l'autopsie a révélé une infiltration graisseuse des muscles jumeaux et soléaire[2].

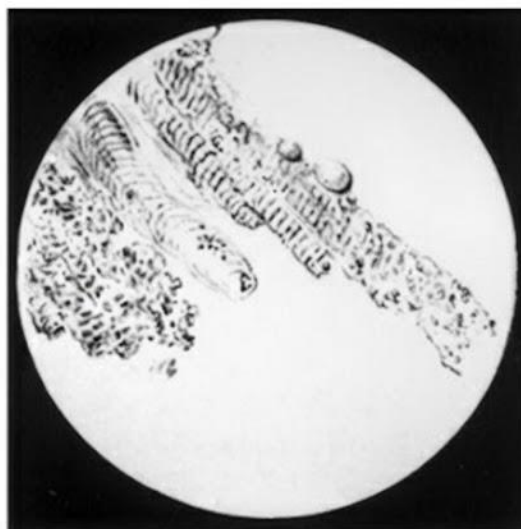
Entre 1851 et 1852, Edward Meryon a réalisé la première étude systématique, clinique et anatomopathologique, d'une myopathie progressive touchant 9 garçons issus de trois familles et épargnant les sœurs. Il y a documenté une faiblesse musculaire progressive et une

pseudohypertrophie des mollets. La majorité de ces cas présentait une perte de la marche entre 10 et 14 ans, néanmoins une des familles montrait une présentation plus bénigne, avec le maintien de la marche au-delà de 20 ans, suggérant une forme qui serait plus tard identifiée comme la dystrophie musculaire de Becker[2].

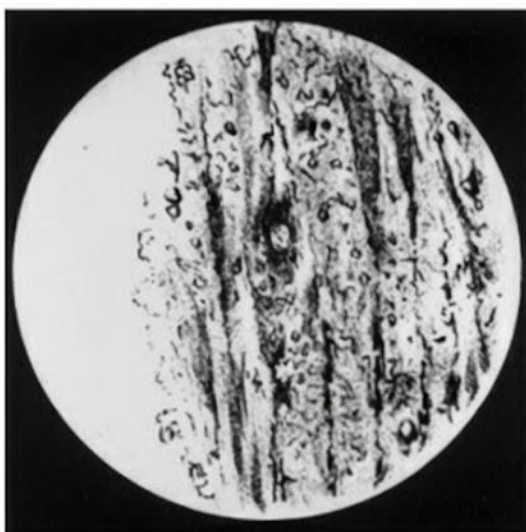
Meryon a été également le premier à fournir une description de l'aspect microscopique des muscles des patients, publiée en 1852. Cette description montrait une atteinte pathologique caractéristique de la DMD : une destruction du cytosquelette musculaire, une perte des fibres musculaires, et une infiltration consécutive par du tissu fibreux et lipidique. Meryon a alors désigné cette affection sous le terme de « dégénérescence granuleuse des muscles volontaires »[2]



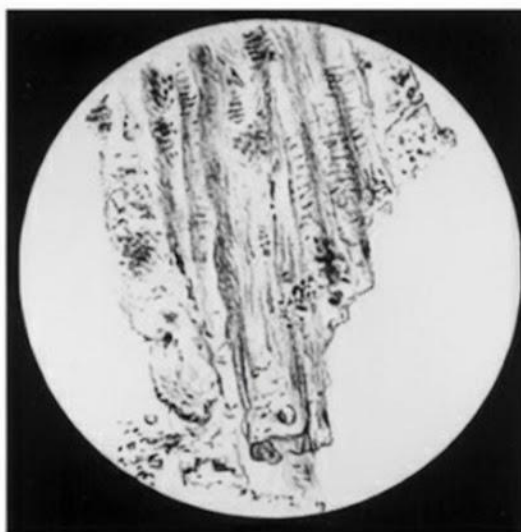
Muscles pathologiques, les stries transversales n'apparaissent que faiblement par endroits.
Dessiné d'après la préparation.



Muscle pathologique issu des membres supérieurs ; les stries transversales commencent à disparaître, remplacées par des granulations.



Muscle pathologique issu des membres inférieurs, les stries transversales ayant disparu.



Muscle pathologique issu des membres inférieurs, ne montrant guère plus qu'une matière granulaire.

Figure 16 : Photos des biopsies musculaires des cas de dystrophie musculaire décrits par Meryon [4]

Meryon a également été le premier à suggérer que le défaut fondamental de la maladie était une rupture de la membrane de la fibre musculaire (le sarcolemme). Cette hypothèse s'est avérée exacte plus d'un siècle plus tard avec la découverte de la dystrophine[2].

En 1864, Meryon a recensé quinze patients dans six familles dans sa monographie intitulée « Practical and Pathological Research on the Various Forms of Paralysis ». Il a conclu au caractère familial, à la prédilection masculine et à l'hérédité passant par la lignée maternelle, formulation très précoce du mode de transmission lié à l'X. Compte tenu de ses nombreuses contributions, plusieurs auteurs ont suggéré a posteriori que l'affection devrait être nommée la « Maladie de Meryon »[2].

Bien qu'il n'ait pas été le premier à décrire la maladie, Guillaume–Benjamin–Amand Duchenne de Boulogne a été celui qui a popularisé l'affection en France et en Allemagne, la nommant la Paralyse Hypertrophique de l'Enfance. En 1861, il publia dans la seconde édition de « L'Electrisation Localisée » son premier cas, un garçon de 9 ans, puis publia une seconde fois en 1868, une série plus étendue de treize cas, détaillant la présentation clinique et l'aspect microscopique de manière très précise. Il a largement diffusé la connaissance de la maladie en publiant de nombreux dessins et photographies (par exemple le Cas Numéro 68) illustrant les aspects caractéristiques, tels que la pseudohypertrophie des mollets et la lordose[2].

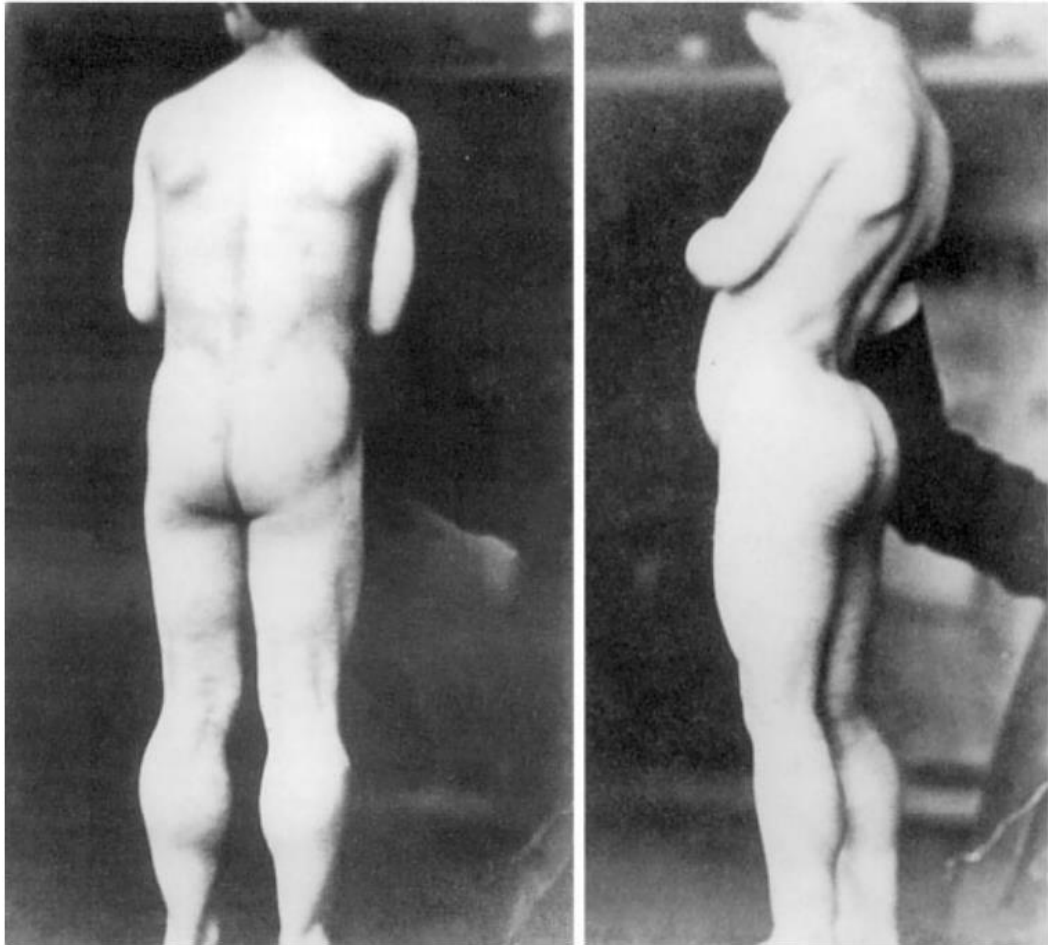


Figure 17 : Le cas numéro 68 de Duchenne, publié en 1861 [4]

La contribution la plus significative de Duchenne réside dans sa volonté d'étudier le tissu musculaire sur des patients vivants. Refusant la biopsie ouverte en raison des risques d'anesthésie et d'infection, il a conçu et a mis au point son propre instrument : « l'emporte-pièce histologique ». Son invention lui permettait d'obtenir des échantillons in vivo avec une morbidité réduite, constituant une révolution technique pour son époque et un précurseur des aiguilles de biopsie modernes[2].

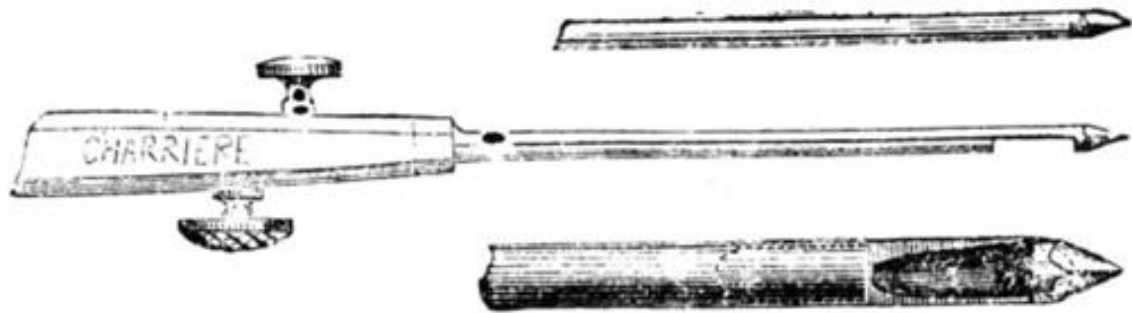


Figure 18 : Biopsie à l'emporte-pièce de Duchenne [5]

La description exhaustive et la diffusion des travaux de Duchenne ont été rapidement suivies par une étude de grande envergure menée par le neurologue anglais Sir William Richard Gowers. Entre 1879 et 1909, il a publié plusieurs articles et un ouvrage de référence, Pseudo-hypertrophic muscular paralysis, basé sur l'analyse approfondie de 220 cas de la maladie, un nombre sans précédent pour l'époque. La contribution la plus célèbre de Gowers reste la description du signe clinique qui porte son nom. En outre, Gowers a consolidé les critères diagnostiques précis concernant l'évolution de la maladie tels que l'âge de début, de perte de la marche et de décès. Il a également confirmé la transmission héréditaire maternelle, la forte prédilection pour le sexe masculin et le caractère non significatif de la consanguinité. Ainsi les travaux de Gowers ont contribué à fixer définitivement le tableau clinique de l'affection[2].

La période s'étendant de 1876 jusqu'au milieu du XXe siècle a marqué l'entrée dans l'ère de la nosologie des dystrophies musculaires, caractérisée par la reconnaissance de leur hétérogénéité clinique et la nécessité de distinguer des entités pathologiques distinctes de la DMD. L'accumulation des observations, notamment après les travaux de Duchenne et de Gowers, rendait le concept d'une maladie unique intenable. Les premières tentatives de classification visant à résoudre ce problème d'hétérogénéité ont été attribuées aux médecins allemands Ernst von Leyden et Paul Möbius, qui ont tenté de distinguer une forme atrophique

de la ceinture pelvienne connue sous le nom de « Leyden–Mobius ». Les neurologues français Landouzy et Dejerine quant à eux ont distingué en 1884 la Dystrophie Facio–Scapulo–Humérale[2].

En 1955, le médecin allemand Peter Emil Becker a identifié et déterminé formellement que les formes bénignes de dystrophie liées à l'X constituaient en réalité une pathologie distincte. Son travail s'est axé sur l'étude d'une grande famille où l'on observait une transmission récessive liée à l'X, un début de la maladie autour de l'adolescence, une perte de la marche survenant des années plus tard, et une évolution relativement bénigne avec une survie fréquente jusqu'à un âge mature. Cette entité, plus bénigne que la DMD, s'est imposée dans la nosologie sous le nom de Dystrophie Musculaire de Becker. Toutefois, il a émis l'hypothèse qu'en raison de leur similarité clinique et de leur mode de transmission lié à l'X, les deux maladies devaient être dues à des mutations différentes au niveau du même locus. Ce postulat a été validé par les travaux d'Helen Kingston plus tard dans les années 80 [2].

L'Ère pré-moléculaire (1950–1985) a été marquée par des avancées significatives dans le diagnostic biochimique et dans la compréhension de la pathogénie de la maladie. L'identification d'enzymes sériques comme marqueurs de la maladie a révolutionné la capacité à diagnostiquer la DMD et à identifier les femmes conductrices. En 1953, Jean–Claude Dreyfus, Georges Schapira et Fanny Schapira ont confirmé et reconnu l'élévation des taux d'Aldolase sérique chez les patients myopathes. Cette découverte a marqué la première anomalie biochimique constante et détectable dans le sang pour la maladie. L'Aldolase a présenté l'élévation la plus significative parmi les enzymes sériques étudiées initialement, atteignant près de 10 fois la normale. Par la suite, Setsuro Ebashi et Hideo Sugita ont ensuite rapporté en 1958 que le dosage des CPK sériques était le test le plus sensible pour la DMD avec des niveaux parfois cent fois supérieurs à la normale dès la naissance[2].

Les années 80 ont marqué un tournant décisif avec l'avènement du clonage positionnel, permettant d'identifier le gène sans connaître la protéine. Dès 1982, Kay Davies et Peter Harper ont réussi à lier le gène de la DMD à un marqueur d'ADN polymorphe (variation de séquence d'ADN spécifique qui sert de repère fixe sur le génome), localisant le locus morbide sur le bras court du chromosome X. Cette localisation a été confirmée en 1985 par Uta Francke grâce à la mise en évidence d'une délétion cytogénétique au niveau locus Xp21 chez un patient atteint. Sur la base de ces repères, Louis Kunkel et Ronald Worton ont isolé indépendamment, en 1985, ce gène gigantesque de 2,4 millions de paires de bases. L'année suivante, il a été établi que la dystrophie de Duchenne et celle de Becker sont des affections alléliques, résultant majoritairement de délétions au sein de ce même locus [2].

L'aboutissement de ces travaux est survenu en 1987, lorsque Eric P. Hoffman a identifié le produit protéique du gène, qu'il a baptisé « Dystrophine ». Face à la variabilité clinique observée entre la DMD et la BMD, A. P. Monaco a alors formulé l'hypothèse du « cadre de lecture » : la sévérité du phénotype dépend du respect (BMD) ou de la rupture (DMD) du cadre de lecture de l'Acide Ribonucléique messager (ARNm), et non de la simple taille de la délétion. Enfin, la compréhension physiopathologique s'est affinée en 1989 lorsque Kevin P. Campbell démontre que la dystrophine est une protéine du sarcolemme, essentielle à l'ancrage du Complexe Dystrophine–Glycoprotéine (DGC), assurant ainsi la stabilité mécanique de la fibre musculaire[2].

Ces découvertes fondamentales ont marqué le point de départ de l'ère thérapeutique moderne. Depuis les années 1990, l'évolution technologique a permis d'affiner considérablement le diagnostic moléculaire (MLPA, PCR multiplex, NGS), rendant le conseil génétique plus précis. Plus encore, la compréhension des mécanismes moléculaires a fait basculer la recherche d'une approche purement symptomatique vers des stratégies curatives ciblées. Aujourd'hui, les travaux pionniers sur le gène *DMD* ont abouti au développement de

thérapies innovantes, telles que le saut d'exon et la thérapie génique, ce qui a concrétisé l'espoir de modifier l'histoire naturelle de la maladie.

II. Épidémiologie :

Dans la littérature, la DMD présente une incidence estimée entre 1 sur 3 500 et 1 sur 5 000 naissances masculines vivantes[1]. Le phénotype Becker est nettement plus rare, avec des estimations situées aux alentours de 1 sur 18 000 à 1 sur 30 000 naissances masculines[6]. En regroupant l'ensemble des dystrophinopathies DMD et BMD, plusieurs revues récentes indiquent une fréquence globale de 1 sur 5 000 à 1 sur 6 000 naissances de garçons[7]

La prévalence mondiale selon les méta-analyses disponibles est d'environ 4,8 pour 100 000 personnes pour la DMD et de l'ordre de 1,5 à 1,6 pour 100 000 pour la BMD[8]. La DMD apparaît ainsi comme la dystrophie musculaire progressive la plus fréquente chez l'enfant et l'une des principales causes de handicap moteur d'origine génétique au cours de l'enfance[7].

III. Bases génétiques et étiopathogéniques

1. Mode de transmission :

Dans la littérature, les dystrophinopathies de Duchenne et de Becker sont classées parmi les maladies héréditaires récessives liées au chromosome X, secondaires à des variants pathogènes du gène *DMD* localisé en Xp21 (bande 1 de la région 2 du bras court du chromosome X) [3]. En génétique, l'allèle désigne une version possible d'un même gène occupant le même locus sur un chromosome. Pour un gène donné, chaque individu possède en principe deux allèles (un hérité de chaque parent), sauf dans le cas des gènes portés par le chromosome X chez le garçon : celui-ci ne possède qu'un seul chromosome X et donc un seul allèle pour le gène considéré, on parle alors d'état hémizygote. S'il reçoit un chromosome X portant un allèle pathogène du gène *DMD*, il ne dispose d'aucun allèle normal pour compenser et développera une dystrophinopathie. À l'inverse, une fille possède deux chromosomes X ; si

Aspects cliniques et génétiques de la dystrophie musculaire de Duchenne/Becker : 1ère série du service de Génétique–CHU Mohammed VI de Marrakech

un seul des deux porte un allèle muté du gène *DMD*, elle est en général hétérozygote, cliniquement indemne ou paucisymptomatique, et est qualifiée de femme conductrice[9].

Dans le scénario classique d'une mère conductrice et d'un père indemne, la transmission du chromosome X maternel est aléatoire : à chaque grossesse, la mère a 50 % de probabilité de transmettre son chromosome X muté et 50 % de probabilité de transmettre son chromosome X sain. Ainsi, si l'enfant est un garçon, il a 50 % de risque d'être atteint et 50 % de probabilité d'être indemne. Si l'enfant est une fille, elle a 50 % de risque d'être conductrice et 50 % de probabilité d'être indemne. Il n'existe pas de transmission père-fils pour une maladie liée à l'X, le père transmettant son chromosome Y et non le chromosome X à ses garçons ; une transmission paternelle n'est donc possible que vers les filles[9].

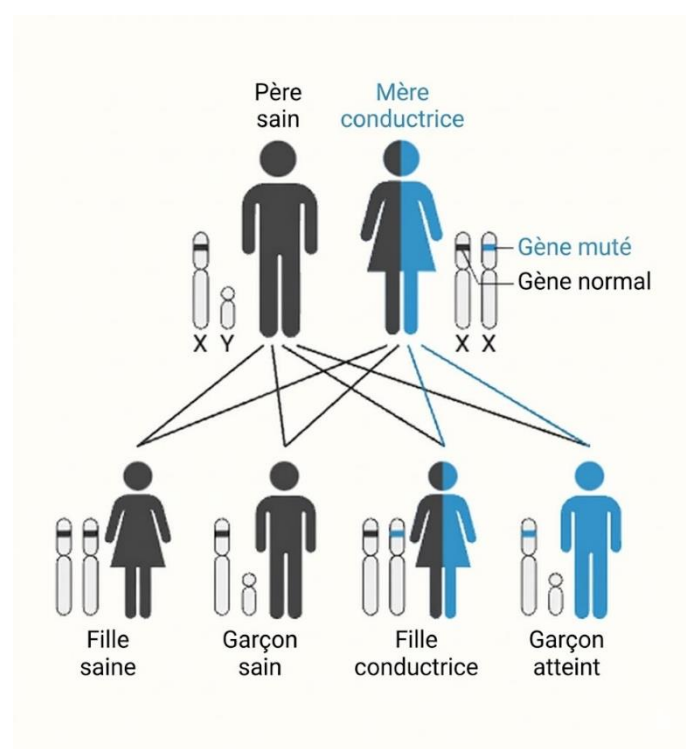


Figure 19 : Cas d'une mère conductrice et d'un père sain[10].

Sur le plan populationnel, il est décrit qu'environ deux tiers des garçons atteints héritent de la mutation d'une mère conductrice, alors qu'environ un tiers des cas résulte d'une

mutation de novo apparue dans la lignée germinale ou précocement après la fécondation[11]. La plupart des garçons atteints du phénotype Duchenne n'atteignent pas ou peu l'âge de procréer, ou sont trop affaiblis pour envisager cela, et n'auront donc pas de descendance, ce qui rend la transmission paternelle exceptionnelle ; tandis que les patients atteints du phénotype Becker dont l'évolution est en général plus lente et la survie plus prolongée, peuvent le plus souvent procréer[3].

La question de la consanguinité se pose classiquement pour l'ensemble des maladies génétiques. Cependant, elle constitue surtout un facteur de risque pour les maladies autosomiques récessives, car un autosome, tout chromosome non sexuel, est présent en deux copies chez chaque individu. Si deux apparentés ont en commun un même allèle muté sur un autosome, leurs enfants ont un risque accru de recevoir ces deux copies mutées, une de chaque parent, et de devenir homozygotes pour cet allèle, ce qui suffit à exprimer la maladie[9]. Ce n'est pas le cas des maladies récessives liées à l'X, où l'expression clinique chez le garçon ne dépend pas de la combinaison de deux allèles sur une paire de chromosomes homologues, mais simplement de la présence ou non d'un allèle muté sur l'unique chromosome X maternel. Dans ce contexte, la consanguinité ne modifie pas la probabilité qu'une femme soit conductrice ni la probabilité qu'elle transmette son chromosome X muté à chacun de ses fils. Elle n'entraîne donc pas, à la différence des maladies autosomiques récessives, une augmentation de l'incidence dans les populations à forte consanguinité[12].

Bien que la majorité des femmes hétérozygotes pour un variant pathogène du gène *DMD* restent asymptomatiques, plusieurs travaux ont montré qu'une proportion non négligeable de conductrices peut présenter des manifestations musculaires ou cardiaques, justifiant de les considérer comme une population à risque et non comme de simples conductrices de la maladie[13,14]. Le mécanisme le plus souvent invoqué pour expliquer ces formes conductrices symptomatiques est une inactivation biaisée du chromosome X. En temps normal, l'un des

deux chromosomes X chez la femme est inactivé précocement au cours du développement embryonnaire afin d'éviter une « double » expression des gènes portés par le chromosome X par rapport aux hommes. Cette inactivation se fait selon un processus aléatoire qui aboutit à la coexistence de deux populations cellulaires, certaines exprimant préférentiellement l'X d'origine maternelle, d'autres l'X d'origine paternelle. On parle d'inactivation biaisée lorsque ce processus devient nettement asymétrique, avec une proportion plus importante de cellules inactivant l'X sain au profit de l'X porteur de la mutation. Ce déséquilibre conduit à une expression préférentielle de l'allèle muté dans le muscle squelettique et le myocarde[15].

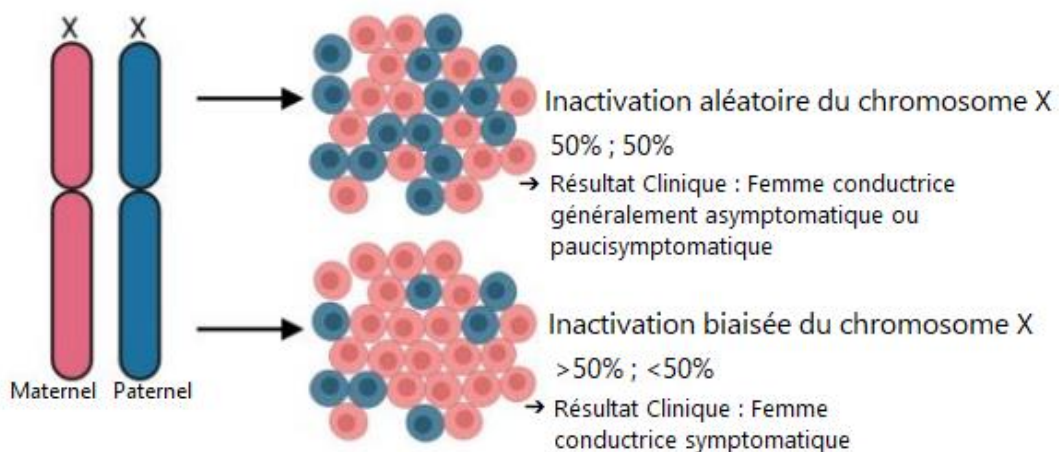


Figure 20 : Représentation de l'inactivation aléatoire vs biaisée chez la femme conductrice[9].

2. Le gène *DMD*

L'information génétique de l'être humain est portée par l'ADN, une longue molécule organisée en double hélice. Chaque brin d'ADN est constitué d'un enchaînement de petites unités répétées, les nucléotides. Chaque nucléotide comprend un sucre, un groupement phosphate et l'une des quatre bases azotées classiques : adénine (A), thymine (T), guanine (G) ou cytosine (C). Les deux brins de la double hélice sont maintenus ensemble par des liaisons hydrogène entre ces bases : l'adénine s'apparie avec la thymine et la guanine avec la cytosine.

Structurellement, l'ADN est compacté dans le noyau des cellules nucléées sous forme de chromosomes ; chaque chromosome correspond à une longue molécule d'ADN enroulée autour de protéines, les histones, puis progressivement condensée. Le long de cette molécule, certaines portions de séquence, définies par l'ordre précis des nucléotides, constituent des gènes. Les gènes portent l'information nécessaire à la synthèse de produits fonctionnels, le plus souvent des protéines, ce qui leur confère le titre d'unité fonctionnelle de l'ADN. C'est la succession des bases au sein d'un gène donné, et les variations pouvant affecter cette succession, qui sont au cœur de la pathologie moléculaire des dystrophinopathies.

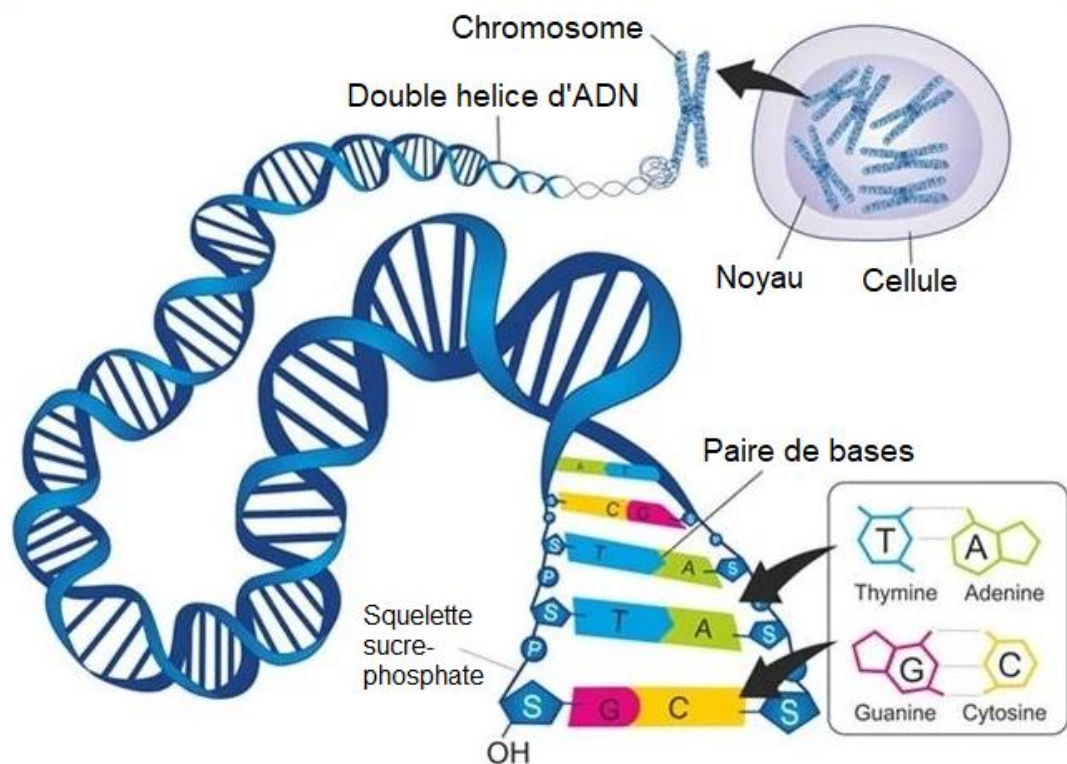


Figure 21 : Structure et composition de la molécule d'ADN[16].

Dans la littérature, le gène *DMD* est décrit comme le plus grand gène actuellement connu chez l'être humain, avec une taille estimée entre 2,2 et 2,5 mégabases, localisé sur le locus Xp21 du chromosome X. Le terme locus désigne la position précise occupée par un gène sur un chromosome donné ; dans le cas présent, il s'agit d'une région du bras court du chromosome X.

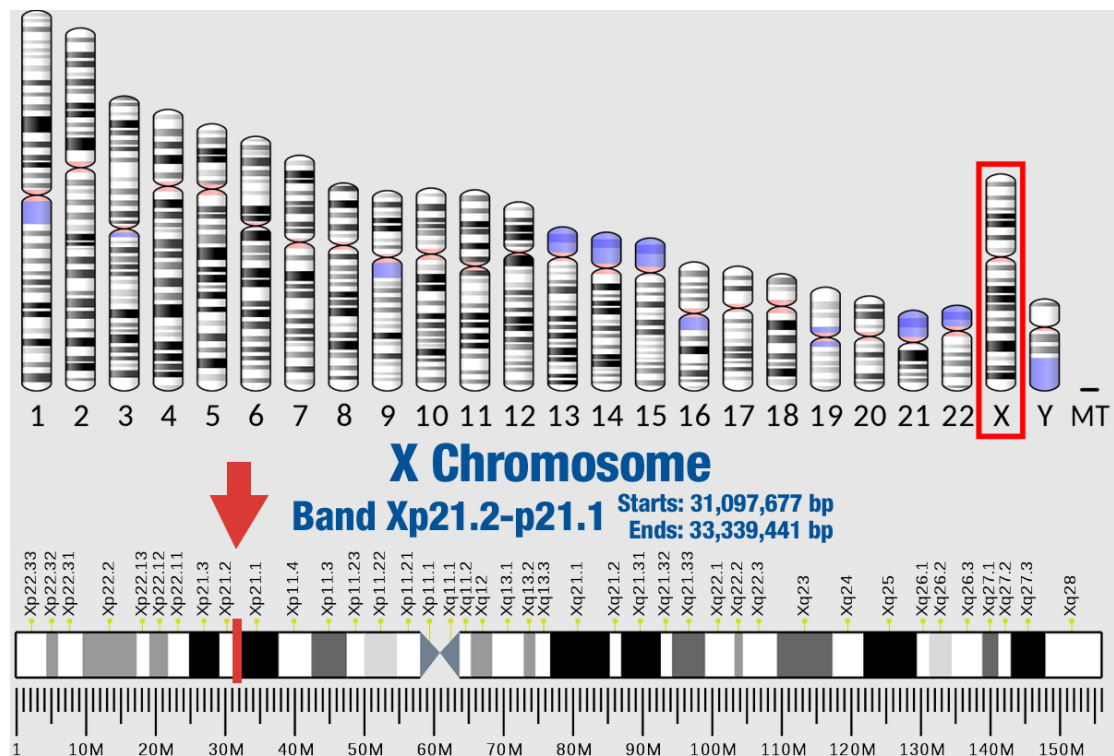


Figure 22 : Localisation du gène *DMD* [17]

Dans sa structure, le gène *DMD* est constitué de 79 exons séparés par de longs introns. Les exons correspondent aux portions codantes du gène, ce sont les segments d'ADN dont la séquence est destinée à être traduite en acides aminés et à participer directement à la structure de la dystrophine. À l'inverse, les introns sont des séquences intercalaires non codantes insérées entre les exons. La juxtaposition d'un grand nombre d'exons et d'introns sur plusieurs mégabases confère au gène *DMD* une architecture particulièrement étendue et complexe, ce qui contribue à sa vulnérabilité aux mutations[3,12].

Sur le plan fonctionnel, l'expression du gène *DMD* suit plusieurs étapes successives. Dans le noyau, la première étape est la transcription. Au cours de cette étape, la séquence d'ADN est copiée sous forme d'ARN pré-messager par l'enzyme ARN polymérase. Cet ARN pré-messager contient donc à la fois les exons et les introns. Il est ensuite transformé en ARN messager mature au cours d'une phase de maturation. Celle-ci comprend notamment l'épissage, pendant lequel les introns sont retirés et les exons assemblés bout à bout pour former une séquence continue. Elle inclut également d'autres modifications, comme l'ajout d'une coiffe et d'une queue polyadénylée. L'ARN messager, désormais mature, quitte le noyau et est pris en charge par les ribosomes dans le cytoplasme, où il sert à son tour de matrice à la synthèse des acides aminés qui forment la dystrophine. Cette étape est appelée traduction [9].

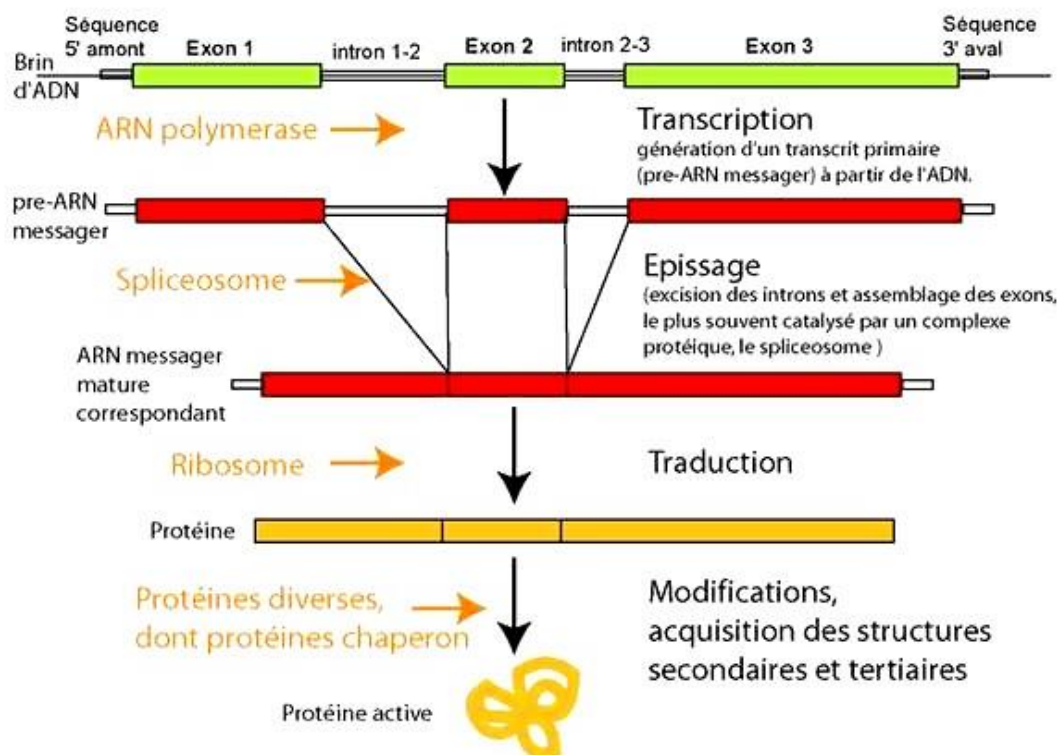


Figure 23 : Schéma simplifié de la transcription, de l'épissage et de la traduction d'un gène [18]

Le gène *DMD* ne se distingue pas seulement par sa taille, mais aussi par l'organisation de ses régions régulatrices. Le promoteur désigne une séquence d'ADN située en amont du gène (ou parfois à l'intérieur), qui constitue le point de départ de la transcription et participe à déterminer où et à quel niveau ce gène sera exprimé.

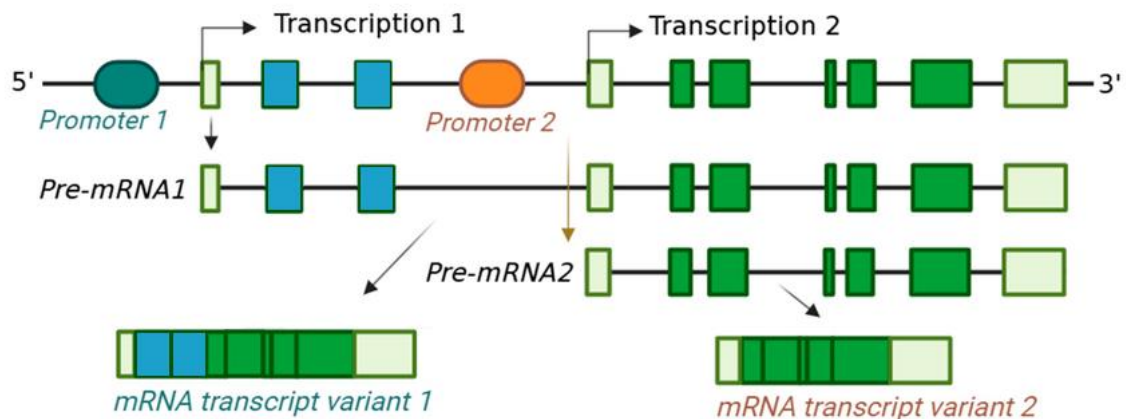


Figure 24 : Utilisation de promoteurs alternatifs pour la transcription en différents variants d'ARN messenger[19]

Dans le cas du gène *DMD*, trois promoteurs principaux (M, B ou C et P) initient la production de la dystrophine de pleine longueur (Dp427) : le promoteur M (musculaire) cible le muscle squelettique et le myocarde, tandis que les promoteurs B/C (cerveau) et P (Purkinje) génèrent des isoformes spécifiques au cortex cérébral et au cervelet. Le gène *DMD* utilise également des promoteurs internes qui permettent la synthèse d'isoformes plus courtes, tronquées de leur partie N-terminale. Parmi elles, on distingue la Dp260 (exprimée dans la rétine), la Dp140 (système nerveux central et rein), la Dp116 (cellules de Schwann du système nerveux périphérique) et enfin la Dp71, retrouvée dans de nombreux tissus non musculaires y compris le cerveau[15].

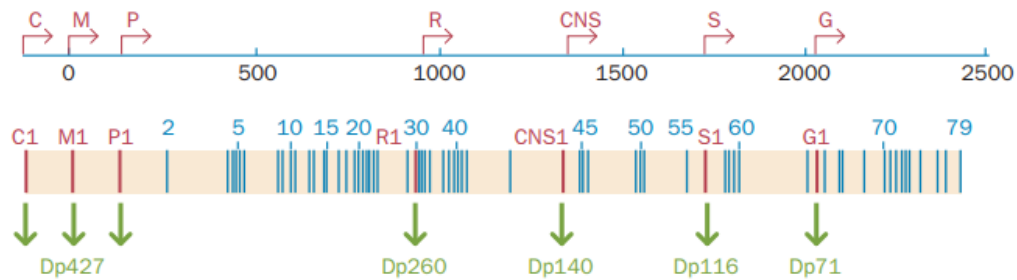


Figure 25 : Localisation des sept promoteurs alternatifs du gène *DMD* et leurs isoformes protéiques correspondantes[15]

Ce système illustre le fait qu'un même gène peut coder pour plusieurs protéines apparentées, dites isoformes, qui diffèrent par certaines régions de leur séquence d'acides aminés et par leur répartition dans les différents tissus[15]. L'épissage alternatif joue également un rôle important. Il s'agit d'une variante de l'épissage au cours de laquelle certains exons de l'ARN pré-messager peuvent être retenus ou, au contraire, exclus. Ainsi, un même transcrit initial peut donner naissance à plusieurs ARN messagers légèrement différents. D'autres niveaux de régulation interviennent encore après la transcription. C'est le cas, par exemple, de l'utilisation de sites de polyadénylation alternatifs, qui modifient la stabilité ou la durée de vie de l'ARN messager. Les modifications post-traductionnelles jouent également un rôle en ajoutant ou en retirant certains groupes chimiques à la protéine une fois synthétisée. L'ensemble de ces mécanismes, contribue à élargir la gamme des isoformes de dystrophine et explique la diversité des manifestations musculaires, cardiaques et neurocognitives décrites dans les dystrophinopathies[12].

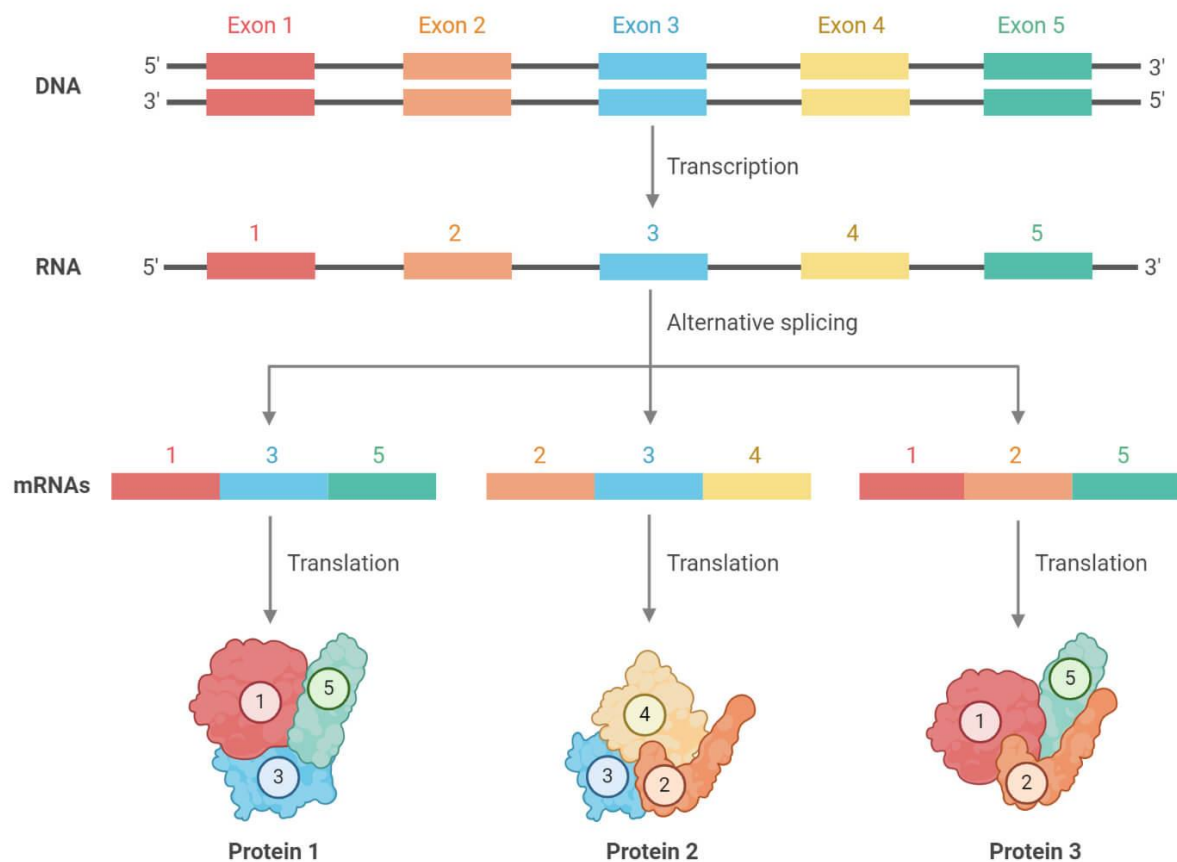


Figure 26 : Schématisation de l'épissage alternatif[20]

3. La dystrophine :

Au niveau macroscopique, un muscle squelettique apparaît comme un organe entouré par une gaine conjonctive dense appelée épimysium, qui le sépare des structures adjacentes. À l'intérieur, son architecture est hiérarchisée : il est constitué de faisceaux musculaires distincts, individualisés par une cloison de tissu conjonctif plus lâche, le pérимыsium. Chaque faisceau regroupe un ensemble de fibres musculaires striées, aussi appelées cellules musculaires ou myocytes. Chaque fibre est individuellement entourée par une fine couche de tissu conjonctif : l'endomysium. La fibre elle-même est délimitée par sa propre membrane plasmique, le sarcolemme, qui assure la séparation entre le compartiment intracellulaire et l'espace interstitiel[21].

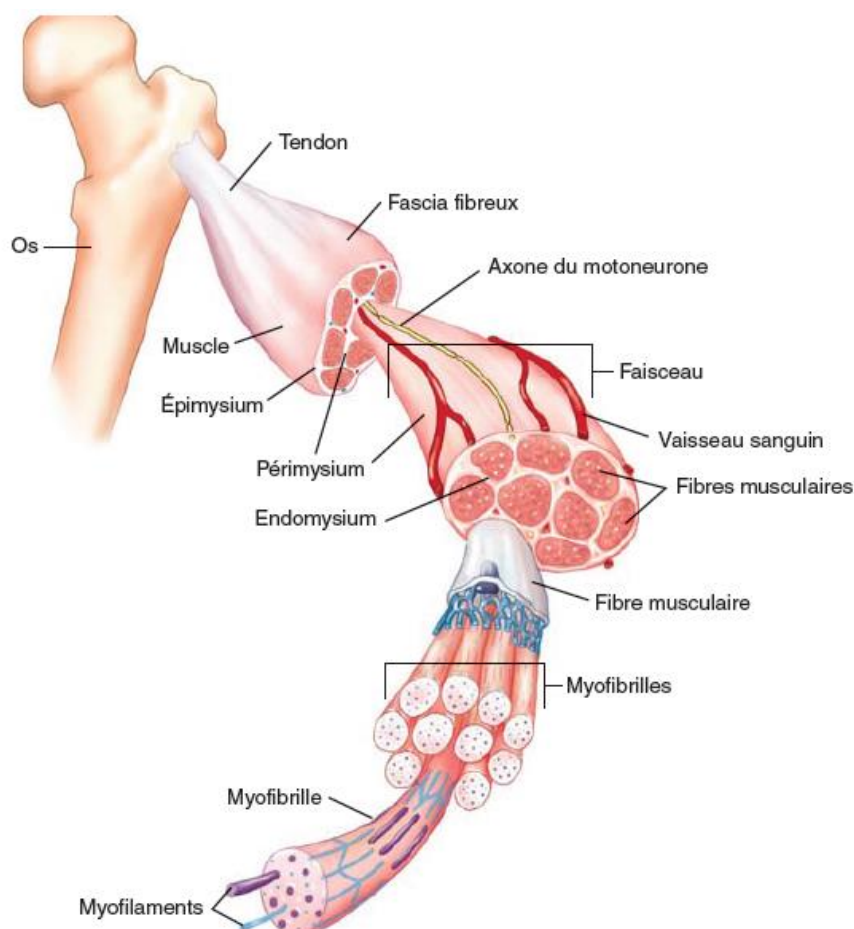


Figure 27 : Organisation structurelle et hiérarchique du muscle strié squelettique[22]

La fibre musculaire est une cellule très allongée et plurinucléée. Son cytoplasme, appelé sarcoplasme, est occupé en grande partie par des structures cylindriques parallèles à l'axe de la fibre, les myofibrilles. Celles-ci correspondent à l'empilement longitudinal d'unités répétitives, les sarcomères, qui représentent l'unité contractile du muscle squelettique. Chaque sarcomère est formé principalement de filaments fins d'actine et de filaments épais de myosine, organisés de manière à permettre le glissement des uns par rapport aux autres lors de la contraction[21].

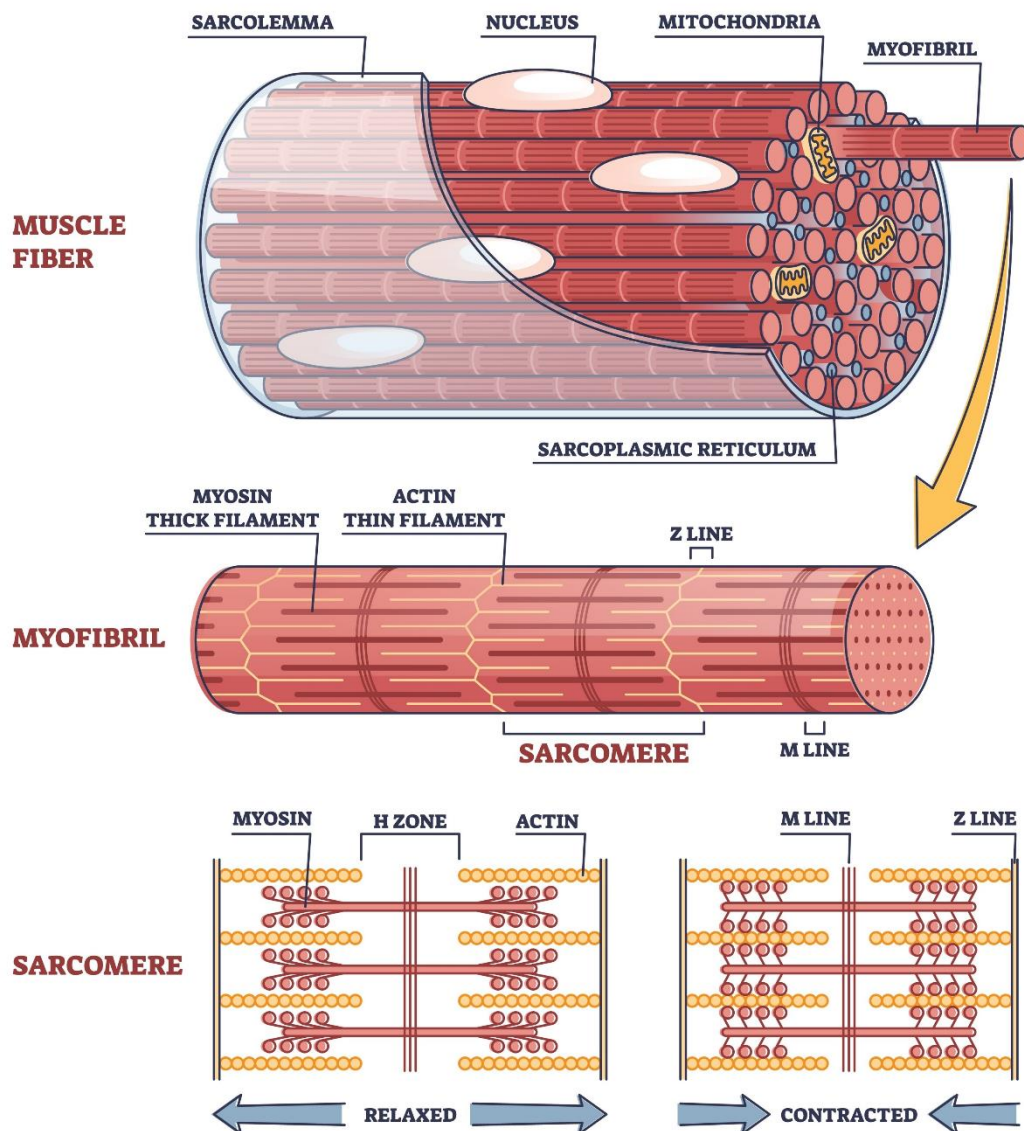


Figure 28 : Structure de la fibre musculaire squelettique[23]

Autour des myofibrilles, le réticulum sarcoplasmique assure le stockage et la libération du calcium nécessaire au déclenchement de la contraction. À la périphérie de la fibre, juste sous le sarcolemme, se dispose un réseau de filaments appartenant au cytosquelette sous membranaire. Le cytosquelette désigne l'armature interne de la cellule, structurée en trois réseaux complémentaires : les microtubules, qui servent de rails pour le transport et l'organisation globale des organites ; les filaments intermédiaires tels que la desmine, qui

assurent l'ancrage des myofibrilles entre elles et au sarcolemme ; et les microfilaments d'actine, les plus fins, qui forment un maillage dense sous la membrane. Le cytosquelette contribue à la forme et à la résistance mécanique de la fibre[12,15].

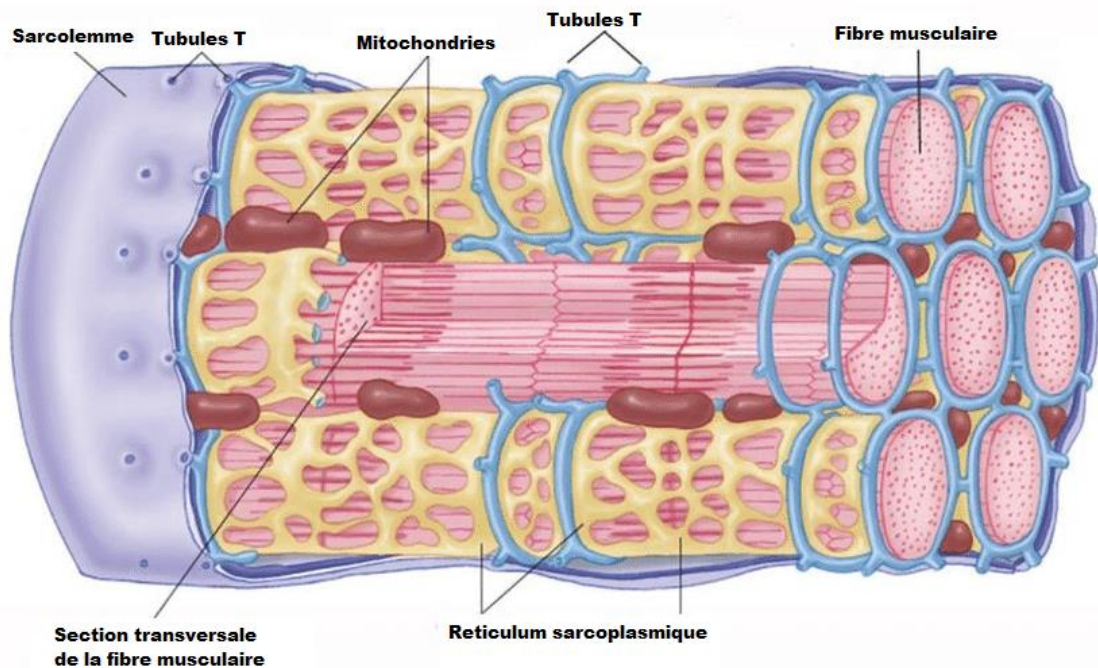


Figure 29 : Organisation structurale de la fibre musculaire[24]

La dystrophine est une protéine de très grande taille, d'environ 427 kDa (isoforme Dp427m), localisée à la face interne du sarcolemme des fibres musculaires squelettiques et cardiaques. Du point de vue fonctionnel, elle joue un rôle de charpente en assurant la connexion entre les filaments d'actine du cytosquelette sous membranaire et des complexes protéiques transmembranaires. Par sa position, elle participe de manière déterminante au maintien de l'intégrité du sarcolemme lors des cycles répétés de contraction et de relaxation[15].

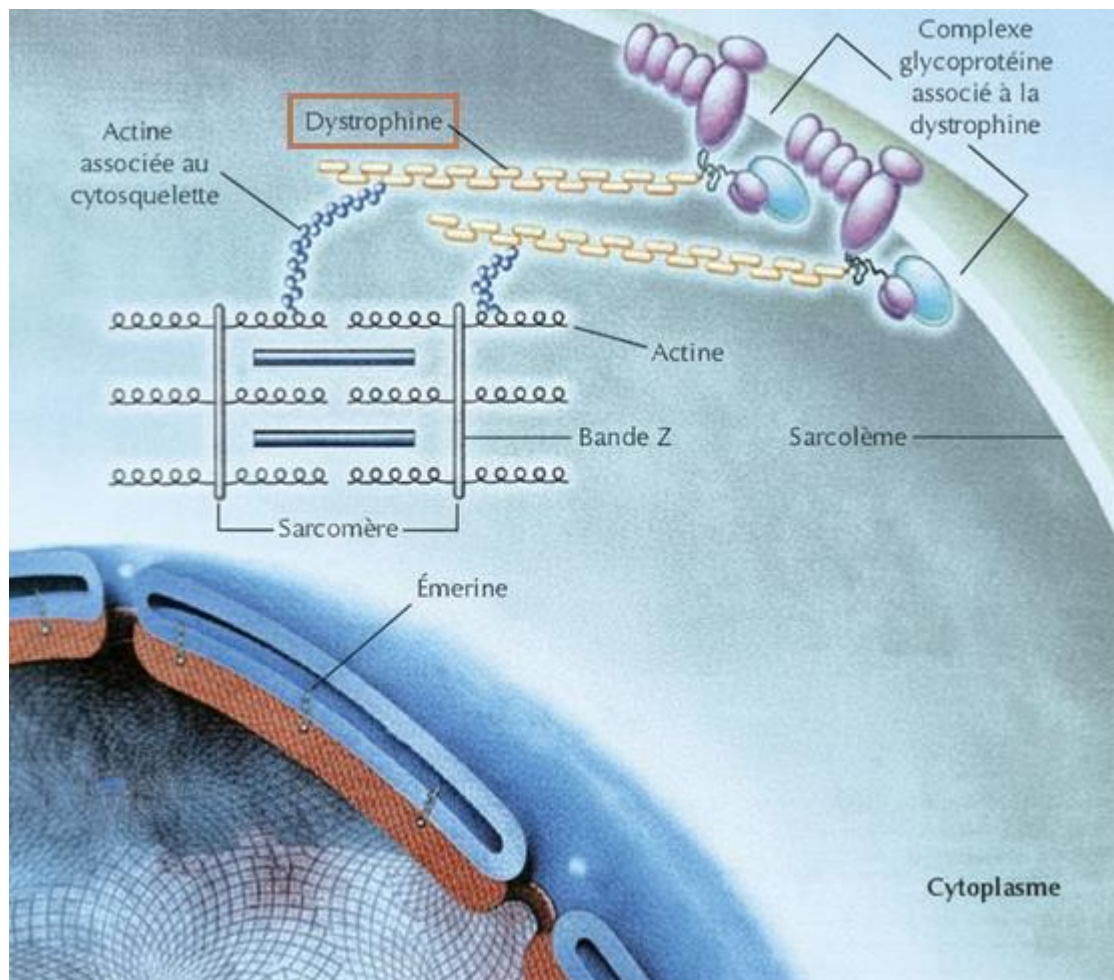


Figure 30 : Ancrage de la dystrophine aux complexes protéiques du sarcolemme et à l'actine du cytosquelette[25]

Comme de nombreuses protéines de grande taille, la dystrophine est organisée en plusieurs domaines structuraux, chacun interagissant avec des protéines partenaires spécifiques. L'extrémité N-terminale comporte des motifs de liaison à l'actine du cytosquelette. Elle est suivie d'un long domaine central, souvent décrit comme un domaine en bâtonnet « Rod domain », constitué d'une succession de modules répétitifs de type spectrine. Ces répétitions confèrent à la molécule une forme allongée et une certaine flexibilité, de sorte que ce segment se comporte comme une tige semi élastique capable d'absorber et de répartir les contraintes mécaniques. Plus distalement, une région riche en cystéine, associée à une courte séquence adjacente, assure l'interaction avec la β -dystroglycane, une protéine transmembranaire clé.

Enfin, l'extrémité C terminale de la dystrophine sert de plateforme d'ancrage pour d'autres protéines du côté sarcoplasmique, en particulier les syntrophines et les dystrobrevines, qui stabilisent l'ensemble et recrutent des molécules de signalisation[9,12].

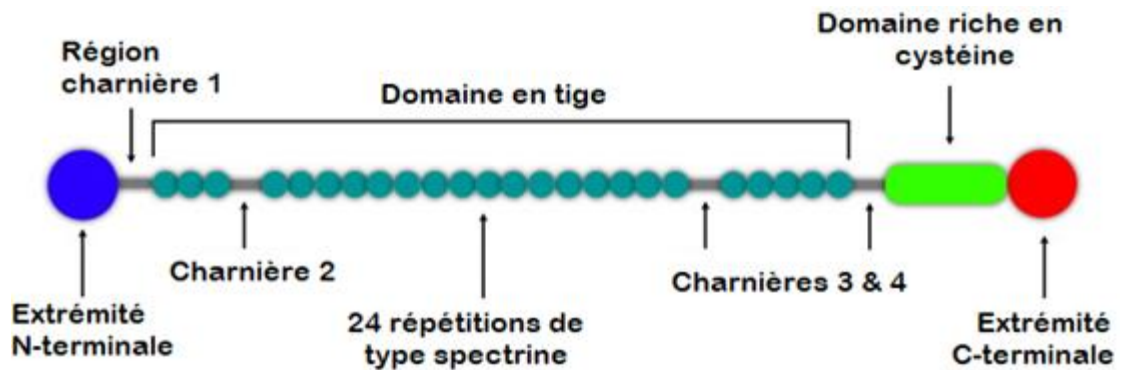


Figure 31 : Les différents domaines de la dystrophine[26]

La dystrophine ne fonctionne pas de manière isolée. Elle s'intègre au sein d'un ensemble macromoléculaire plus vaste, le DGC. Ce complexe correspond à un ensemble organisé de protéines transmembranaires et intracellulaires qui relie le cytosquelette d'actine à la matrice extracellulaire. La β -dystroglycane traverse le sarcolemme et se connecte à l' α -dystroglycane. Cette dernière se lie à la laminine de la matrice extracellulaire, établissant un pont entre la fibre musculaire et la lame basale. Cet axe dystroglycane est stabilisé par d'autres glycoprotéines transmembranaires, notamment les sarcoglycanes (α , β , γ , δ) et le sarcospane[12].

Du côté intracellulaire, les syntrophines et les dystrobrevines, fixées à la dystrophine, jouent le rôle de protéines adaptatrices pour un ensemble de partenaires, parmi lesquels la synthase du monoxyde d'azote neuronale (neuronal Nitric Oxide Synthase ou nNOS), ainsi que diverses molécules impliquées dans la signalisation cellulaire. Le DGC remplit ainsi une double fonction. Mécaniquement, il assure la continuité entre le cytosquelette d'actine, la membrane et la matrice extracellulaire, ce qui contribue à la résistance du sarcolemme face aux contraintes générées par la contraction. Fonctionnellement, il constitue une plateforme

d'organisation des protéines de signalisation impliquées dans l'adaptation du muscle à l'effort, en particulier dans la régulation locale du flux sanguin et dans la réponse au stress mécanique. La rupture partielle ou totale de ce complexe, en cas de déficit en dystrophine, se traduit par une fragilisation de la membrane musculaire et ouvre la voie aux mécanismes physiopathologiques de la nécrose musculaire[12].

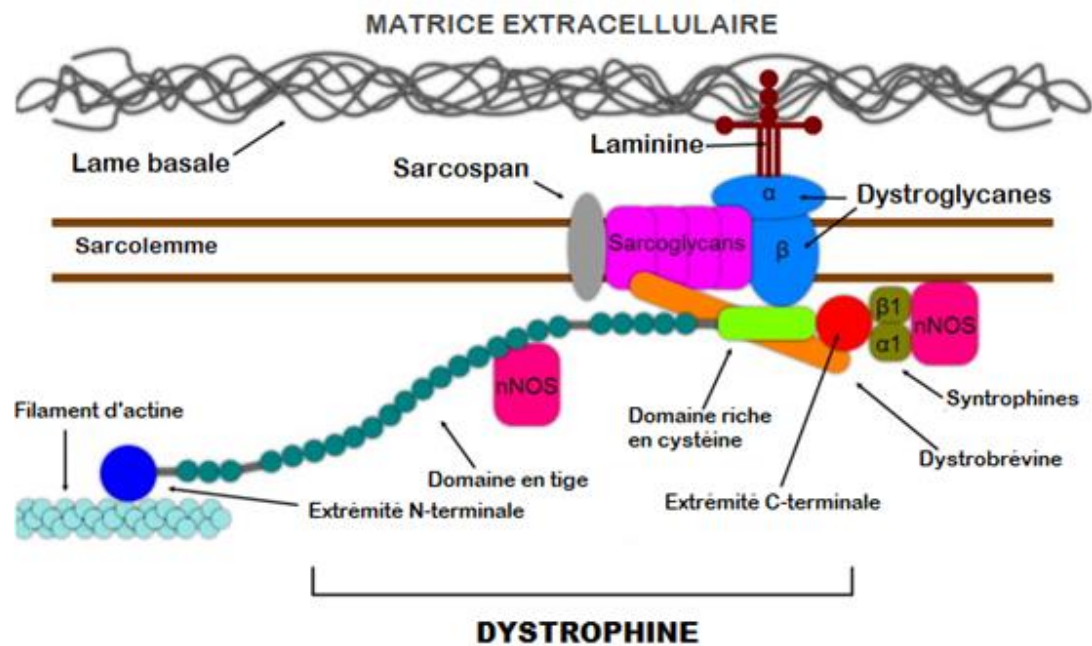


Figure 32 : Schématisation du Complexe Dystrophine-Glycoprotéine[26]

Tout comme l'isoforme musculaire Dp427m, les deux autres isoformes de pleine longueur Dp427c et Dp427p partagent une architecture et une fonction d'ancrage quasi identiques. Ce mécanisme de liaison entre cytosquelette, membrane cellulaire et matrice extracellulaire est conservé d'un tissu à l'autre, qu'il s'agisse du sarcolemme des myocytes et des cardiomyocytes, ou des membranes de certaines populations neuronales du cortex cérébral et des cellules de Purkinje du cervelet[27].

Les isoformes plus courtes de dystrophine assurent des fonctions spécifiques dans d'autres tissus. La Dp260 est exprimée essentiellement dans la rétine. Elle intervient dans la transmission du signal entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires [28]. Dans la littérature, son absence s'accompagne surtout d'anomalies électrophysiologiques, rapportées à l'électrorétinogramme, généralement peu bruyantes sur le plan fonctionnel[29].

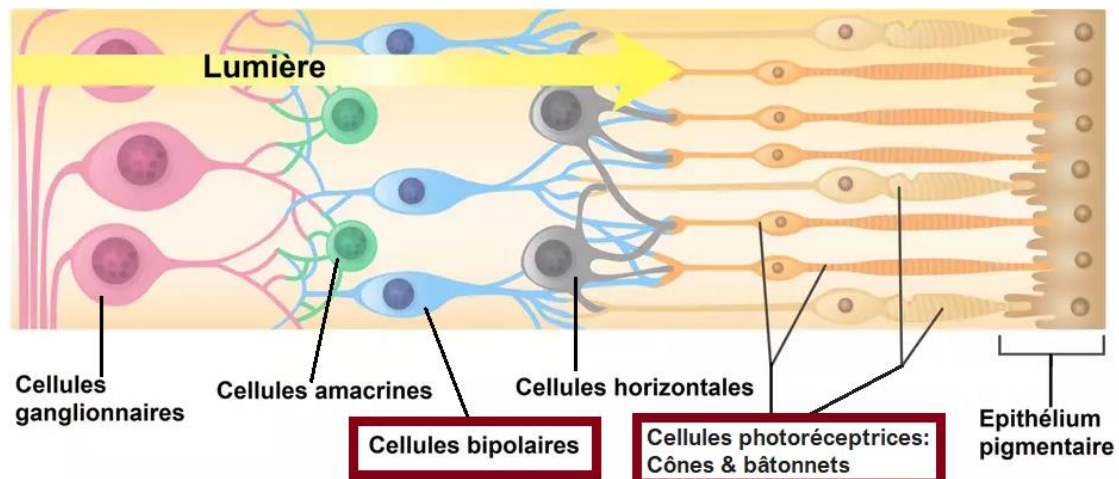


Figure 33 : Organisation cellulaire de la rétine[30]

La Dp71 est l'isoforme de la dystrophine la plus courte et la plus ubiquitaire. Bien qu'elle soit exprimée dans tous les tissus à l'exception du muscle squelettique[31], elle représente le principal produit du gène dans le cerveau. Elle est particulièrement concentrée au niveau des pieds astrocytaires périvasculaires qui entourent les capillaires et participent à la barrière hémato-encéphalique[32]. Cliniquement, la perte de Dp71, lorsqu'elle s'ajoute à l'absence de Dp427 et de Dp140, est associée à des atteintes neurocognitives plus sévères, avec des troubles du comportement et des déficits intellectuels plus marqués. Ces observations ont conduit à proposer un gradient de sévérité, dans lequel le retentissement cognitif augmente à mesure que le nombre d'isoformes cérébrales manquantes s'accroît[33].

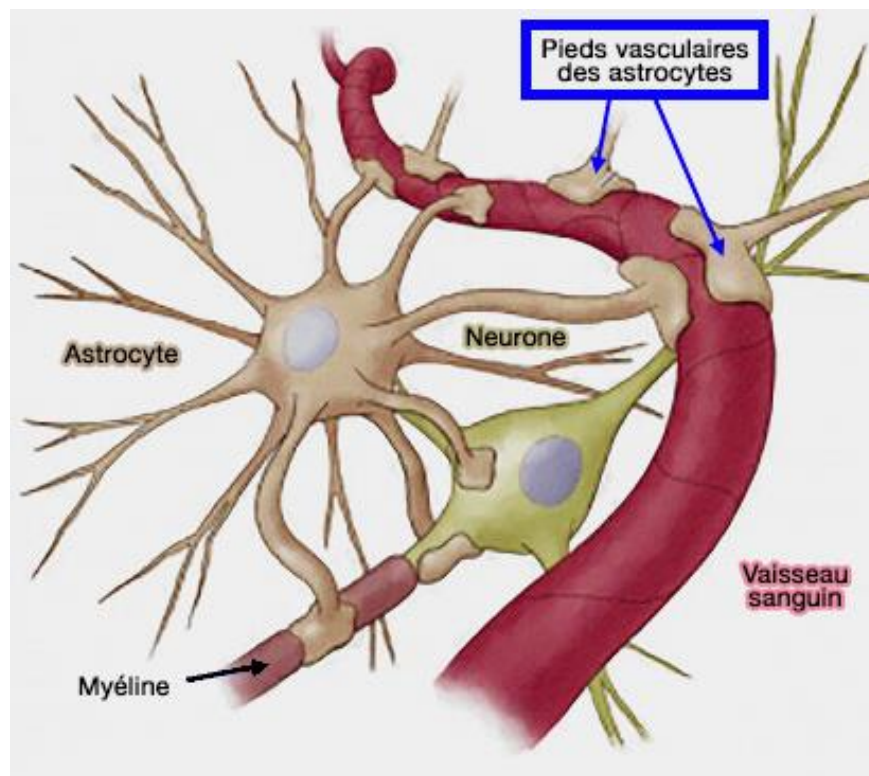


Figure 34 : Astrocyte périvasculaire[34]

L'isoforme Dp116 est exprimée presque exclusivement dans les cellules de Schwann du système nerveux périphérique. Elle fait partie d'un complexe dystrophine-glycoprotéine similaire à celui du muscle, associant Dp116 à la dystroglycane (α et β) et à un ensemble de sarcoglycanes[35]. Son impact clinique exact reste moins bien caractérisé que celui des isoformes cérébrales Dp140 et Dp71 : Les études disponibles n'ont pas mis en évidence de neuropathie périphérique systématique chez les patients dépourvus de Dp116, mais évoquent plutôt la présence de dysfonctionnements neurogènes discrets, difficiles à distinguer du retentissement musculaire global des dystrophinopathies[36].

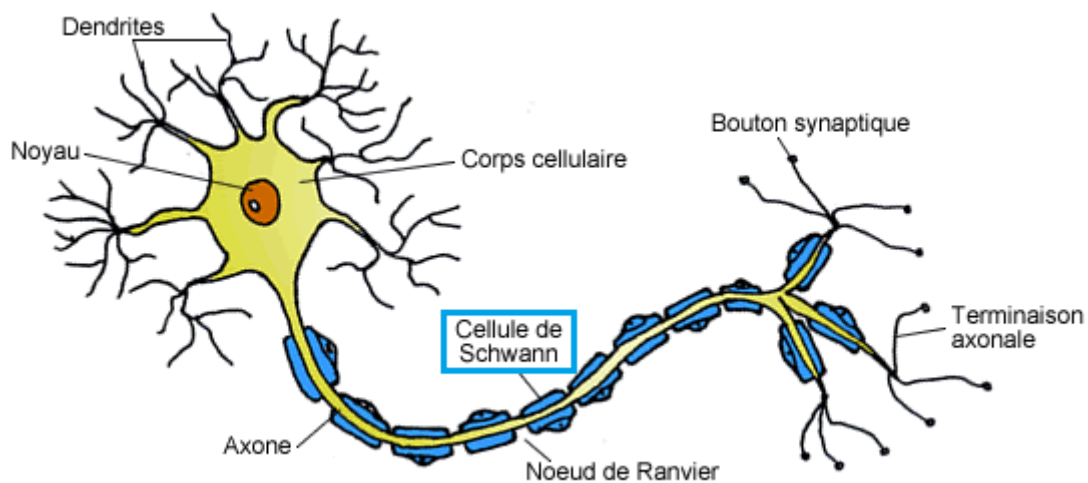


Figure 35 : Localisation de la cellule de Schwann le long de l'axone neuronal[37]

La Dp140 est principalement exprimée dans le système nerveux central et dans le rein. Dans plusieurs séries, les mutations du gène *DMD* interrompant la région codant cette isoforme ont été associées à un risque accru de difficultés d'apprentissage, de troubles attentionnels et de déficit intellectuel léger à modéré, avec des scores de Quotient Intellectuel (QI) en moyenne plus bas que chez les patients dont la mutation épargne cette région[38,39]

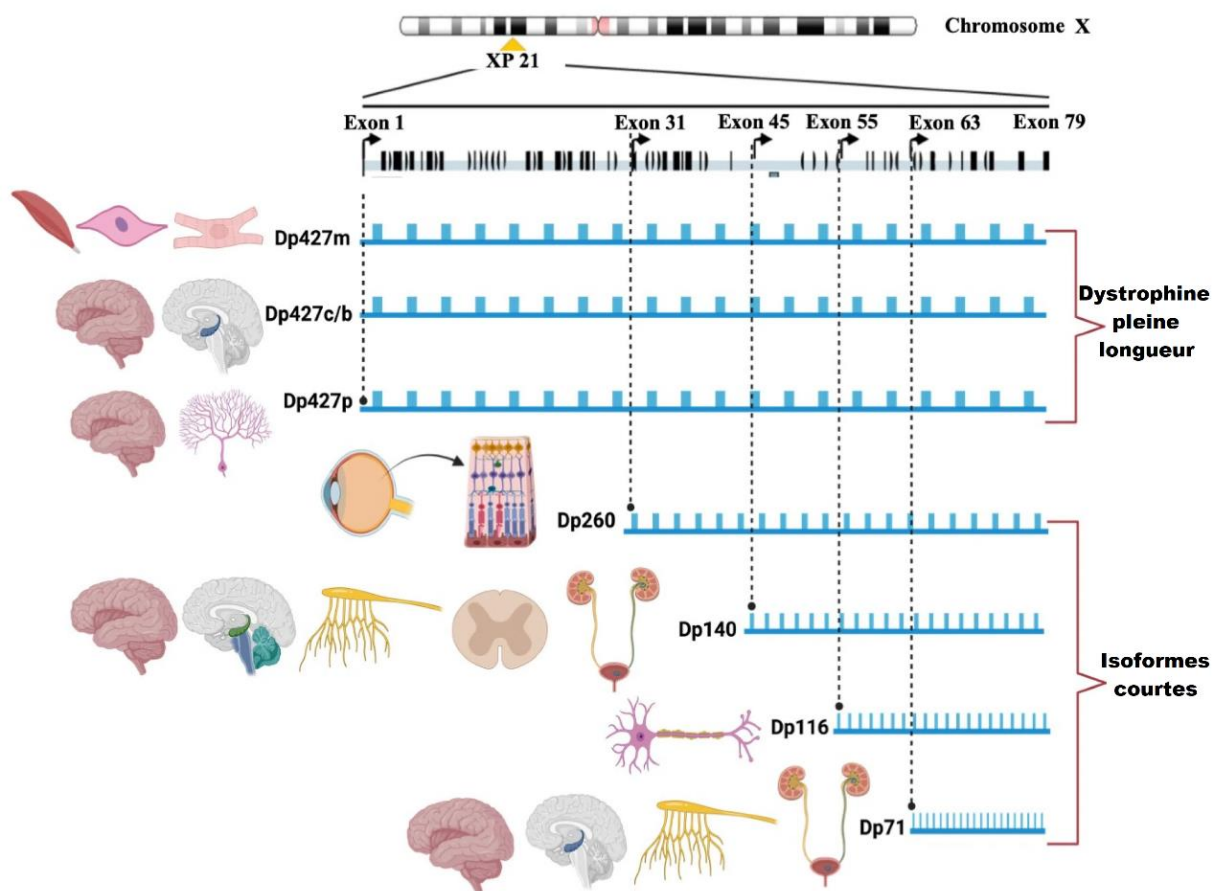


Figure 36 : Expression des différentes isoformes de la dystrophine dans leurs tissus et cellules cibles[40]

4. Pathologie moléculaire :

La mutation désigne une altération du matériel génétique. C'est une modification stable de la séquence de l'ADN, correspondant à un changement, une perte ou un ajout d'un ou plusieurs nucléotides. Une fois que l'anomalie échappe aux systèmes de réparation, elle est « fixée » et transmise aux cellules filles[12].

➤ Mutations du gène *DMD*

Dans le cas des dystrophies de Duchenne et de Becker, les anomalies moléculaires se répartissent en deux catégories :

Les grands remaniements : Ces anomalies représentent la grande majorité des mutations identifiées dans les dystrophinopathies (environ 75–80 %). Elles modifient le nombre de copies d'exons. On distingue les délétions (perte d'un segment d'ADN contenant un ou plusieurs exons consécutifs) des duplications (répétition en tandem d'un segment d'ADN contenant un ou plusieurs exons consécutifs)[9].

Ces grands remaniements résultent principalement d'erreurs survenant lors de la méiose, l'étape de division cellulaire aboutissant à la formation des gamètes. Physiologiquement, les chromosomes homologues s'apparient et échangent des segments d'ADN durant le phénomène de crossing-over afin d'aboutir au brassage génétique et à la diversité de la descendance. Cependant, le gène *DMD* présente une vulnérabilité particulière face à ce processus car il possède de très grands introns riches en séquences d'ADN répétées. Ces répétitions agissent comme des leurres qui favorisent un alignement décalé des chromosomes homologues. Si un échange survient sur ce mésappariement, le résultat est asymétrique : l'un des chromosomes perd un fragment (délétion), tandis que l'autre le récupère en double (duplication). Dans le cas du gène *DMD*, ces réarrangements se concentrent au niveau de deux points chauds mutationnels : une région proximale autour des exons 2 à 20 et une région distale majeure autour des exons 44 à 55, correspondant aux zones où la densité de ces séquences répétées est la plus forte[9].

Les mutations ponctuelles : Ces mutations se situent à une échelle plus fine, celle du nucléotide. Elles résultent généralement d'erreurs de copie de l'ADN polymérase lors de la réplication, ou de modifications chimiques spontanées des bases azotées comme la désamination. Les mutations ponctuelles regroupent les substitutions d'un nucléotide par un autre, ainsi que les insertions et les délétions de nucléotides. Elles représentent 20 – 25 % des mutations du gène *DMD*[3,9].

➤ **Corrélation génotype–phénotype**

La sévérité de l'atteinte musculaire ne dépend pas de la taille de l'anomalie génétique : une très grande délétion peut donner un phénotype Becker et une petite délétion un phénotype Duchenne. Le déterminant majeur du pronostic est en réalité l'impact de la mutation sur la lecture du message génétique[3].

L'ARN messager dérivé du gène *DMD* est lu par le ribosome trois nucléotides par trois. Chaque triplet, ou codon, est traduit par le ribosome en un acide aminé donné, à l'exception de quelques codons particuliers, dits codons stop, qui signalent la fin de la traduction. La position du codon de départ fixe un cadre de lecture, qui doit être respecté tout au long de la séquence pour que la succession des codons soit interprétée correctement. C'est le respect ou la rupture de ce cadre de lecture qui constitue la base de la corrélation génotype–phénotype, connue sous le nom de règle de Monaco[9,41].

Les mutations qui rompent ce cadre de lecture sont dites out-of-frame. Il s'agit, par exemple, d'insertions ou de délétions qui ne portent pas sur un nombre de nucléotides multiple de trois, ou de grands réarrangements qui déplacent le cadre de lecture en aval. Dans ce cas, la succession des codons est rapidement perturbée, et des codons stop prématurés apparaissent en aval de la mutation. La cellule identifie cet ARNm comme aberrant et active le mécanisme de surveillance NMD (Nonsense Mediated mRNA Decay) pour le dégrader, limitant fortement la quantité d'ARNm disponible pour la traduction. En conséquence, il y a une absence totale ou quasi totale de dystrophine, ce qui se traduira généralement par un phénotype Duchenne[12].

Aspects cliniques et génétiques de la dystrophie musculaire de Duchenne/Becker : 1ère série du service de Génétique–CHU Mohammed VI de Marrakech

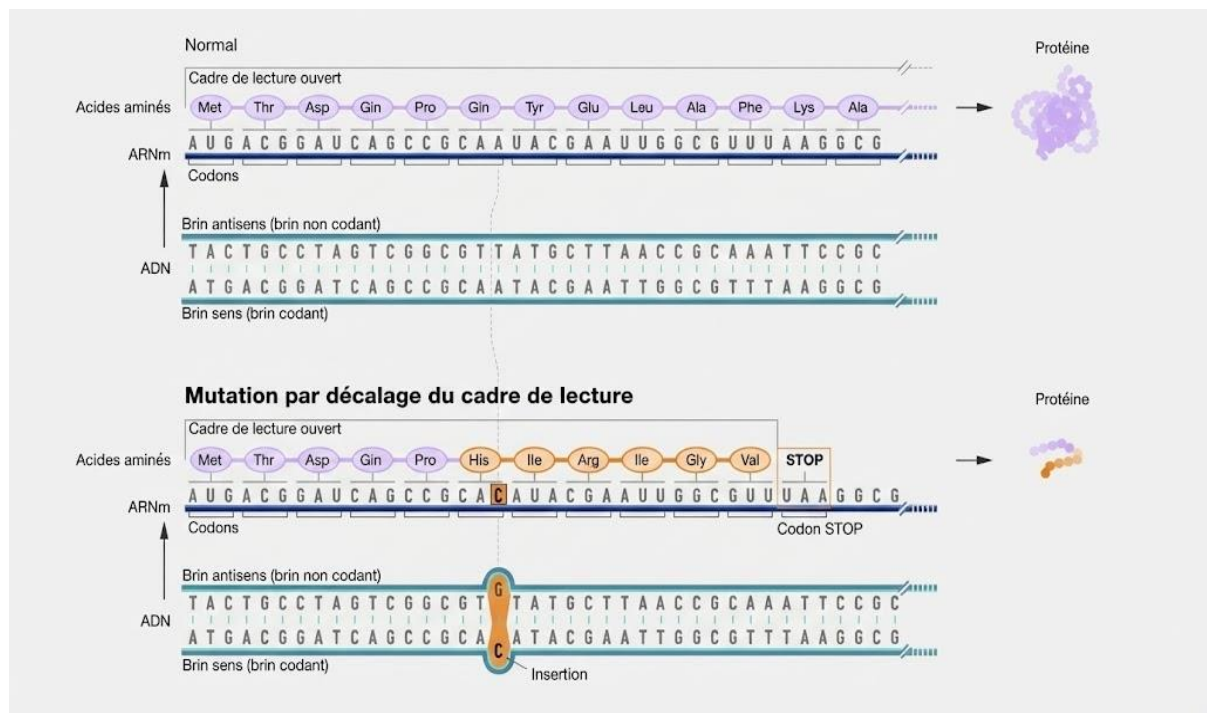


Figure 37 : Mutation par décalage du cadre de lecture et sa conséquence sur la protéine [42]

À l'inverse, les mutations qui respectent le cadre de lecture sont dites in-frame. Elles correspondent à des modifications qui retirent ou ajoutent un nombre de nucléotides multiple de trois. Dans ce cas, le ribosome continue à lire l'ARNm par triplets corrects jusqu'au codon stop physiologique. Certains acides aminés sont perdus ou sont remplacés dans la séquence finale de la protéine. La dystrophine produite est alors raccourcie ou altérée dans certains domaines, mais reste partiellement présente au sarcolemme et conserve une partie de ses fonctions mécaniques. Ce génotype s'exprimera généralement par des phénotypes plus modérés[12].

D'un point de vue méthodologique, l'application de la règle du cadre de lecture exige une caractérisation précise de l'anomalie à l'échelle exonique. Il est indispensable d'identifier de manière précise les exons bornant la mutation pour en prédire l'impact sur le cadre de lecture. La PCR multiplex cible les points chauds et détecte efficacement de nombreuses délétions mais reste non exhaustive car elle ne teste pas la totalité des exons et échoue

souvent à définir les bornes exactes de la mutation. À l'inverse, la MLPA permet de délimiter avec précision les bornes des délétions et duplications. C'est pourquoi les recommandations de l'European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) préconisent désormais l'utilisation des méthodes exhaustives telles que la MLPA en première intention, au détriment de la PCR multiplex[43].

➤ **Nuances et exceptions à la règle de Monaco :**

Bien que la règle du cadre de lecture fournisse un modèle robuste pour distinguer les phénotypes Duchenne (mutations out-of-frame) des phénotypes Becker (mutations in-frame), elle n'est pas absolue. Environ 10 % des cas présentent une discordance entre la prédiction théorique et la sévérité clinique. Plusieurs éléments viennent nuancer cette corrélation[44].

Un premier déterminant majeur est la localisation de la mutation par rapport aux domaines fonctionnels de la protéine. Les délétions in-frame touchant le rod domain sont généralement bien tolérées, car elles raccourcissent la protéine sans rompre ses liens aux deux extrémités. À l'inverse, une délétion in-frame affectant les domaines N ou C-terminaux compromet la fonction d'ancrage. La dystrophine produite sera présente, mais instable ou non fonctionnelle, conduisant à un phénotype sévère[45].

Les mutations qui touchent les sites d'épissage rajoutent un autre niveau de complexité. Les mutations ponctuelles affectant les sites consensus d'épissage aux limites exon-intron ou les séquences régulatrices de l'épissage peuvent provoquer des changements imprévisibles du transcrit, tels qu'un saut d'exon aberrant « exon skipping », la rétention d'un intron ou l'activation de sites d'épissage cryptiques. Selon la taille de l'exon concerné, ces mutations peuvent soit rompre le cadre de lecture, soit au contraire le rétablir. L'impact clinique dépendra alors du résultat final sur l'ARNm mature[46].

Un autre mécanisme, plus rare, peut se rencontrer lorsque la mutation non-sens intéresse les premiers exons : la traduction redémarre plus en aval à partir d'un codon

initiateur secondaire. Il en résulte une dystrophine tronquée de son extrémité N-terminale, produite en faible quantité mais suffisante pour assurer une fonction résiduelle et adoucir le tableau clinique[44].

➤ **Conséquences cellulaires et tissulaires du déficit en dystrophine**

L'impact des mutations du gène *DMD* ne se traduit pas immédiatement par le tableau clinique, mais initie une cascade d'événements délétères au niveau de la fibre musculaire, en désorganisant le DGC et en diminuant la résistance mécanique du sarcolemme.

Lors des cycles répétés de contraction et de relaxation musculaire, l'instabilité mécanique du sarcolemme provoque l'ouverture de canaux ioniques sensibles à l'étirement « stretch-activated channels ». Il en résulte un influx massif de calcium extracellulaire vers l'intérieur de la fibre musculaire. Cette accumulation chronique de calcium cytosolique est toxique : elle active des enzymes protéolytiques, les calpaïnes, qui commencent à dégrader les protéines du cytosquelette et des myofibrilles, initiant un processus d'autodigestion et de nécrose cellulaire[15].

Parallèlement aux désordres calciques, la désorganisation du DGC impacte directement la signalisation du monoxyde d'azote (NO). À l'état physiologique, l'enzyme nNOS est solidement ancrée au sarcolemme par la dystrophine via les syntrophines. En l'absence de ce point d'ancrage, l'enzyme est relarguée dans le cytoplasme où elle devient instable et dysfonctionnelle. Cela entraîne la chute drastique de la production locale de NO, ce qui empêche la vasodilatation réflexe des capillaires lors de l'effort : le muscle en activité se retrouve en situation d'ischémie fonctionnelle. D'autre part, l'enzyme déstabilisée produit des radicaux libres au lieu du NO attendu, générant un stress oxydatif qui attaque les lipides membranaires et aggrave la nécrose cellulaire initiée par le calcium[47].

Suite à cette nécrose, le contenu intracellulaire est alors libéré dans le milieu interstitiel, entraînant une réaction inflammatoire locale. Des cellules inflammatoires, notamment des

macrophages, infiltrent le muscle, participent à l'élimination des fibres nécrosées et sécrètent des cytokines et des facteurs de croissance qui favorisent la réparation tissulaire. Dans un premier temps, ce processus active les cellules satellites, cellules souches musculaires quiescentes situées sous la lame basale. Elles se divisent et fusionnent pour régénérer de nouvelles fibres. Cependant, ces fibres néoformées sont toujours dépourvues de dystrophine et subissent immédiatement les mêmes dommages mécaniques. Le muscle entre alors dans un cycle répétitif de nécrose et de régénération qui finit par épuiser le potentiel mitotique du pool de cellules satellites[47].

Les épisodes inflammatoires répétés stimulent la sécrétion de cytokines profibrosantes, notamment le TGF- β (Transforming Growth Factor beta). Ce signal active les fibroblastes et les progéniteurs fibro-adipogéniques (FAPs). Détournées de leur rôle de soutien à la myogenèse, ces cellules se différencient alors massivement en myofibroblastes et en adipocytes. Il en résulte un remodelage tissulaire irréversible caractérisé par une fibrose endomysiale et périmysiale, et une infiltration graisseuse, au détriment de la masse musculaire contractile[9].

Ainsi, les mutations du gène *DMD* ne se réduisent pas à une anomalie abstraite de la séquence d'ADN. Elles se traduisent par une désorganisation progressive de la fibre musculaire, associant une fragilisation du sarcolemme, un dérèglement calcique, des cycles de nécrose répétée et le remplacement du tissu contractile par un tissu fibreux et adipeux. C'est cette cascade d'événements qui se manifeste par les signes cliniques caractéristiques des dystrophinopathies.

IV. Diagnostic clinique :

1. Âge de début, délai diagnostique et circonstances de découverte :

Dans la DMD, les premiers symptômes apparaissent habituellement au cours de la petite enfance. La plupart des travaux décrivent un début des troubles entre 2 et 5 ans, période où l'enfant devrait déjà avoir acquis une marche stable et être capable de courir, sauter et monter les escaliers. Plusieurs études montrent que la marche autonome est en moyenne acquise plus tard, autour de 16 à 17 mois chez les garçons DMD contre 12 à 13 mois chez les enfants indemnes[48]. Selon les séries, environ 15 à 20 % des garçons atteints de DMD n'ont pas acquis la marche à 18 mois. Dans la pratique, les parents évoquent le plus souvent, de manière rétrospective, ce retard de la marche et des autres acquisitions motrices globales, des chutes fréquentes et des difficultés à suivre les enfants du même âge dans les jeux. La faiblesse proximale se précise plus tard, au cours de la période préscolaire[49].

Au-delà des manifestations motrices, plusieurs travaux montrent que des signes neurodéveloppementaux peuvent constituer, à eux seuls, des signes d'appel précoces. Les recommandations pédiatriques situent classiquement l'acquisition des premiers mots isolés autour de 12 mois et des premières phrases à deux ou trois mots vers 24 mois[50]. Dans les cohortes de patients DMD, plusieurs séries rapportent qu'entre un tiers et la moitié des garçons atteints franchissent ces étapes plus tard que prévu : Van Ruiten et al. retrouvent par exemple un retard de langage chez environ 36 % des garçons[51], tandis que Cyrulnik et al. comparent des patients DMD à leurs frères indemnes et montrent que 42 % sont décrits comme ayant prononcé leurs premiers mots en retard et 49 % comme ayant commencé à parler en phrases complètes plus tardivement[52].

Malgré ce début clinique précoce, l'âge au diagnostic de la DMD reste plus tardif dans la majorité des études. Dans les pays disposant de filières neuromusculaires organisées, les grandes cohortes populationnelles et les registres nationaux rapportent un âge moyen au

diagnostic autour de 4 à 5 ans. Les données du réseau MD STARnet montrent par exemple un âge moyen de confirmation moléculaire ou histologique de 4,9 ans, pour des premiers signes rapportés vers 2,5 à 2,7 ans, soit un délai moyen d'environ 2,2 à 2,5 ans entre les premières inquiétudes parentales et le diagnostic définitif[53]. Des séries européennes récentes, menées en Allemagne, en Italie, au Royaume-Uni, aux États-Unis ou en Australie, situent également l'âge moyen au diagnostic entre 3,4 et 4,9 ans pour un âge moyen d'apparition des premiers signes autour de 2,6 à 3 ans. Dans ces pays, le délai diagnostique médian se situe globalement entre 1,5 et 3 ans et apparaît relativement stable au cours des deux dernières décennies[54], [51], [55,56].

Dans les séries hospitalières provenant de pays à ressources limitées, l'âge au diagnostic est souvent plus avancé. Plusieurs travaux menés en Amérique latine, au Moyen-Orient ou en Asie du Sud rapportent un âge médian ou moyen de diagnostic autour de 6 à 7 ans, voire au-delà, avec des premiers symptômes identifiés vers 2 à 3 ans[57]. En Inde, par exemple, des cohortes hospitalières décrivent une installation des signes autour de 3,5 à 4 ans et une première consultation spécialisée autour de 8 ans[58]. Ces retards peuvent s'expliquer par des différences de parcours de soins (repérage pédiatrique plus ou moins précoce, banalisation des premiers signes moteurs) ainsi que par des éléments de contexte (antécédents familiaux, facteurs socio-économiques). Plusieurs travaux soulignent également que, dans ce parcours, un goulot d'étranglement important se situe entre les premiers signes reconnus (ou la première consultation médicale) et la réalisation du dosage de la CPK[54].

Dans les familles où il existe un cas index de DMD, la littérature montre un diagnostic nettement plus précoce chez les frères cadets. Des études récentes consacrées aux fratries rapportent par exemple un âge médian au diagnostic d'environ 5 ans pour l'aîné et de 2 ans pour le cadet, avec un gain de plusieurs années entre les deux enfants, ce qui démontre l'impact majeur de la sensibilisation des parents sur la réduction du délai diagnostique[59].

Dans la dystrophie musculaire de Becker, le début est nettement plus tardif que dans la forme de Duchenne et présente une grande variabilité. Bien que l'apparition des symptômes soit couramment notée à l'adolescence, les séries dédiées à la BMD rapportent un large spectre d'apparition, pouvant aller d'environ 5 ans jusqu'à 50–60 ans. Contrairement à la forme de Duchenne, les acquisitions motrices précoces telles que la station debout ou la marche autonome sont le plus souvent normales. Le tableau clinique initial est dominé par l'intolérance à l'effort, la fatigue, les crampes musculaires et les myalgies lors d'activités physiques spécifiques comme courir ou monter les escaliers, alors que la force musculaire au repos peut rester longtemps conservée[3].

Le diagnostic de la BMD peut aussi être posé en dehors de toute plainte motrice. Les circonstances de découverte fortuite incluent notamment la mise en évidence d'un taux élevé de CPK lors d'un bilan de routine ou d'un dépistage familial, ainsi que la réalisation d'un bilan cardiologique révélant une cardiomyopathie dilatée inaugurale[44,60].

2. Progression du tableau clinique

Comme rappelé dans la section précédente, la DMD débute avant l'âge de 5 ans par une faiblesse musculaire proximale, symétrique et progressive, prédominant initialement aux membres inférieurs. Sur le plan anatomique, la faiblesse musculaire intéresse d'abord les muscles de la ceinture pelvienne, en particulier les muscles glutéaux (grand, moyen et petit fessiers), les muscles adducteurs de hanche et, de façon plus variable, le quadriceps fémoral. La faiblesse s'étend ensuite progressivement au niveau de la ceinture scapulaire (muscles péri-scapulaires, deltoïde, grand pectoral) et aux muscles proximaux des bras (biceps brachial, triceps brachial). Les extrémités distales, notamment la motricité fine des mains, restent quant à elles longtemps préservées[3,61].

Sur le plan fonctionnel, ce déficit proximal des membres se traduit par une difficulté, puis une incapacité à courir et à sauter, des difficultés croissantes à monter les escaliers sans

s'aider de la rampe, ainsi qu'une augmentation de la fréquence des chutes[3]. La faiblesse des muscles stabilisateurs de la hanche entraîne l'apparition d'une marche dandinante, et l'extension aux muscles paravertébraux et extenseurs de hanche conduit l'enfant à adopter une hyperlordose lombaire de compensation[62]. À ce stade, le passage de la position assise ou accroupie à la station debout devient laborieux, objectivé par la manœuvre de Gowers. L'évolution se poursuit par une diminution du périmètre de marche et l'impossibilité de se relever sans aide, étapes qui conduisent inévitablement à la perte de la marche[3,7].

3. Signe de Gowers

Le signe de Gowers correspond à une manœuvre de redressement caractéristique observée chez l'enfant présentant une faiblesse musculaire proximale des membres inférieurs. À l'examen, on demande à l'enfant, placé en décubitus ou en position accroupie, de se mettre debout sans aide extérieure. L'enfant va d'abord se tourner sur le côté puis en procubitus, placer les pieds en appui au sol, et utiliser ses mains comme un point d'ancrage successif sur le sol, les genoux puis les cuisses pour étendre progressivement les hanches et les genoux. Cette progression des mains le long des membres inférieurs jusqu'au tronc traduit l'incapacité des muscles de la ceinture pelvienne et des cuisses à assurer seuls le redressement du corps en position debout[63].

Le signe de Gowers est considéré comme un marqueur classique des dystrophinopathies. Il doit toutefois être interprété dans son contexte, puisqu'il peut s'observer dans d'autres atteintes musculaires des ceintures ou être masqué à un stade tardif lorsque l'enfant n'est plus en mesure de se relever du sol[63]. Chez un garçon présentant une marche dandinante, des difficultés à courir et à monter les escaliers, l'observation de ce signe renforce fortement la suspicion de dystrophie musculaire de Duchenne ou de Becker et justifie la poursuite du bilan[48].

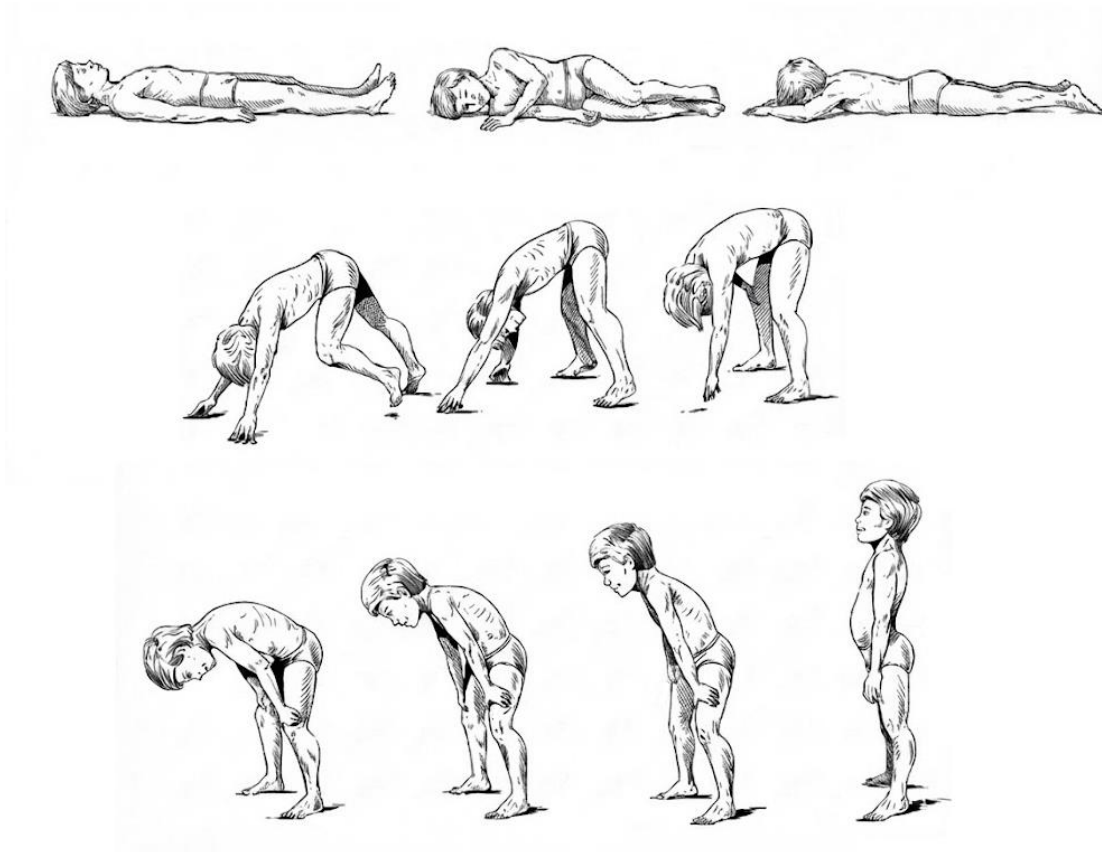


Figure 38 : Schématisation du signe de Gowers[64]

4. Signe du tabouret :

Dans le prolongement du signe de Gowers, le signe du tabouret explore la même faiblesse musculaire proximale, mais à partir d'une position assise. Il se définit par la nécessité, pour un patient présentant une atteinte de la ceinture pelvienne, de recourir à l'aide des membres supérieurs pour se relever d'un siège bas.

Lors du passage de la position assise à la station debout, l'enfant ou l'adolescent prend appui sur les accoudoirs, le bord du siège ou ses propres cuisses pour compenser le déficit des extenseurs des genoux et des hanches. Cette manœuvre constitue ainsi l'équivalent fonctionnel, sur siège, de la séquence de redressement décrite dans le signe de Gowers[65].

Comme ce dernier, le signe du tabouret n'est pas pathognomonique de la dystrophie musculaire de Duchenne ou de Becker. Il s'observe dans de nombreuses autres myopathies proximales et doit donc également être interprété selon le contexte clinique.

5. Marche dandinante :

La marche dandinante est l'un des troubles de la marche caractéristiques des myopathies proximales de l'enfant. Elle apparaît généralement dans les phases précoces de la maladie, autour de 3–4 ans. Elle se traduit à l'examen par des oscillations latérales du tronc et une bascule alternée du bassin à chaque pas. La faiblesse des muscles abducteurs de hanche, en particulier du moyen fessier, contraint l'enfant à déporter latéralement son tronc au-dessus du membre porteur pour maintenir son équilibre[66]. On observe fréquemment un élargissement du polygone de sustentation et un allongement du temps d'appui qui donne à la démarche un aspect lent et peu efficace[63].

6. Marche sur la pointe des pieds :

La marche sur la pointe des pieds (ou marche en équin) est également fréquemment observée chez les garçons atteints de dystrophinopathie, étant rapportée dans près de la moitié des cas dans certaines cohortes[58]. Elle correspond à une marche sur la pointe des pieds ou sur l'avant-pied, sans contact initial du talon avec le sol au début de la phase d'appui[66]. Dans la DMD et la BMD, ce trouble résulte d'un déséquilibre musculaire au niveau de la cheville et de rétractions précoces du tendon d'Achille. Elle peut majorer l'hyperlordose lombaire en projetant le centre de gravité vers l'avant[67].

7. Hyperlordose lombaire :

L'hyperlordose lombaire est une caractéristique fréquente de la DMD. Elle correspond à une exagération de la courbure lombaire physiologique, visible de profil, qui traduit la faiblesse des muscles extenseurs de hanche et des muscles paravertébraux[4]. Pour maintenir le tronc en arrière du bassin et conserver une station debout stable malgré le déficit de la

ceinture pelvienne, l'enfant projette le bassin vers l'avant et accentue la courbure lombaire. Cette attitude est souvent accompagnée d'une protrusion abdominale[63].

8. Pseudohypertrophie des mollets :

La pseudohypertrophie correspond à une augmentation apparente du volume musculaire. Contrairement à une vision simplifiée, ce phénomène est complexe : il résulte dans un premier temps d'une hypertrophie compensatrice transitoire des fibres musculaires, suivie d'un remplacement progressif du tissu contractile par du tissu adipeux et conjonctif. Dans les dystrophinopathies, ce signe est particulièrement caractéristique du triceps sural[62]. L'examen clinique retrouve des mollets volumineux, un aspect bombé et une consistance ferme à la palpation, contrastant avec le déclin de la force musculaire[4].

L'atteinte préférentielle du triceps sural s'explique principalement par des contraintes biomécaniques. Pour compenser l'affaiblissement des muscles proximaux et stabiliser la station debout, les mollets sont soumis très tôt à une sollicitation excessive, en particulier par des contractions excentriques[62].

Au-delà de sa prédominance aux mollets, cette pseudohypertrophie peut également toucher le quadriceps (notamment le vaste latéral) ou les muscles de la ceinture scapulaire tels que les deltoïdes. Les études IRM nuancent toutefois la hiérarchie de cette atteinte : elles révèlent que l'infiltration graisseuse est en réalité maximale et très précoce au niveau des muscles fessiers (muscle grand fessier) et des muscles adducteurs, bien que cette atteinte soit cliniquement beaucoup moins apparente que celle des mollets[62].

De la même manière que les signes fonctionnels précédemment décrits, la pseudohypertrophie des mollets constitue un élément d'orientation évocateur mais non spécifique. Elle n'est pas pathognomonique des dystrophinopathies[3]. Elle s'observe également dans certaines dystrophies des ceintures (LGMD), en particulier les

sarcoglycanopathies qui présentent un phénotype « Duchenne-like ». Sa découverte doit donc toujours être interprétée en confrontation avec les données cliniques et paracliniques[68].



Figure 39 : Patient âgé de 3 ans atteint de DMD présentant une pseudohypertrophie des mollets, légère hyperlordose et une augmentation du polygone de sustentation[69]

9. Rétractions tendineuses

Les rétractions tendineuses se définissent par une limitation permanente de l'amplitude articulaire passive. Elles constituent une manifestation physique directe du processus dégénératif, résultant du raccourcissement des unités musculo-tendineuses et du

remplacement progressif des fibres contractiles par du tissu fibro–adipeux inextensible[48]. Dans les dystrophinopathies, ces rétractions suivent une progression caractéristique : elles débutent le plus souvent au niveau des chevilles par une atteinte du tendon d'Achille (triceps sural) dès le stade ambulateur. Avec l'évolution de la maladie, elles s'étendent aux genoux (flexum de genou) et aux hanches (flexum de hanche), puis aux membres supérieurs plus tardivement[70].

Le retentissement fonctionnel de ces déformations est majeur à tous les stades de la maladie : En phase ambulateur, la rétraction du triceps sural fixe le pied en équin. Elle limite la dorsiflexion et contraint l'enfant à la marche sur la pointe des pieds, ce qui accentue les déséquilibres posturaux[26]. Au stade non ambulateur, l'installation de flexums irréductibles de hanche et de genou, favorisée par la position assise prolongée, complique le positionnement au fauteuil, rend la toilette et l'habillage plus difficiles, et favorise l'apparition de douleurs aux points d'appui[48].

10. Déformations rachidiennes :

Les déformations rachidiennes constituent une complication majeure des dystrophinopathies aux stades avancés. Elles se manifestent principalement par une scoliose (déformation tridimensionnelle associant inclinaison latérale et rotation vertébrale), souvent combinée à une cyphose (exagération de la courbure dorsale) réalisant une cypho–scoliose[48].

Historiquement, la scoliose concernait plus de 90 % des patients DMD non ambulants[71]. Cependant, l'avènement de la corticothérapie au long cours a considérablement modifié ce chiffre : elle retarde l'apparition de la scoliose et en réduit la prévalence (observée chez 20 à 30 % des patients traités), tout en ralentissant sa progression[72]. Dans la dystrophie musculaire de Becker, la scoliose est plus rare et généralement moins sévère, survenant tardivement[3].

Ces déformations sont étroitement liées à la faiblesse des muscles paravertébraux et à la perte de la marche. Tant que l'enfant reste ambulant, la contraction active des muscles du tronc contribue à stabiliser la colonne. Lorsque les muscles axiaux sont affaiblis et que l'enfant devient grabataire, le rachis n'est plus maintenu. La position assise prolongée au fauteuil, associée à un tonus postural réduit, aggrave ces déformations[73]. Dans plusieurs cohortes, la scoliose apparaît le plus souvent dans les quelques années qui suivent la perte d'ambulation, habituellement entre 10 et 15 ans[71].

L'impact le plus grave des déformations rachidiennes est l'aggravation des troubles respiratoires. La torsion vertébrale induit une déformation tridimensionnelle de la cage thoracique, ce qui réduit considérablement sa compliance et limite les mouvements respiratoires[48].

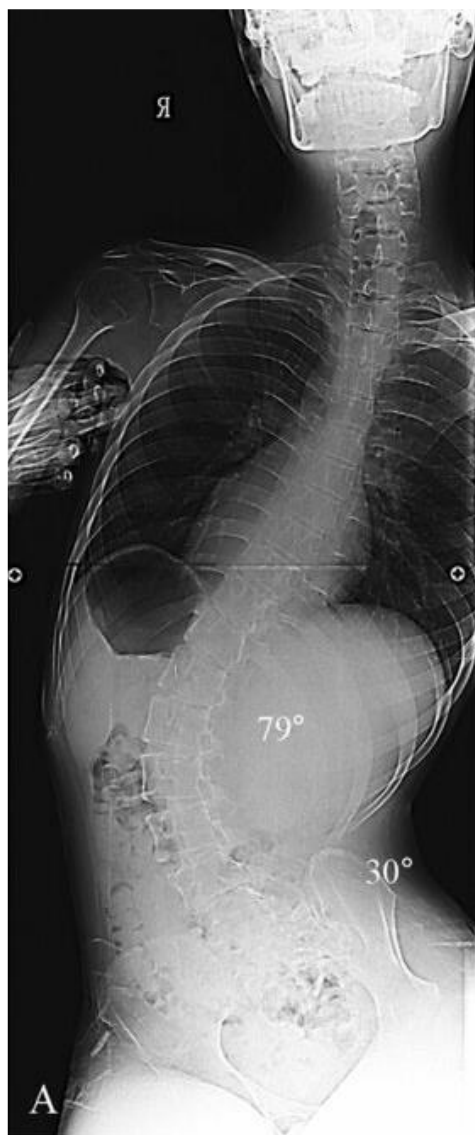


Figure 40 : Radiographie du rachis de face montrant une scoliose sévère chez un garçon de 16 ans atteint de DMD (angle de Cobb 79°, obliquité pelvienne 30°)[74]

11. Âge de perte de la marche :

Les grandes séries historiques, antérieures à la généralisation de la corticothérapie, décrivaient la perte de la marche autonome autour de la fin de l'enfance. Dans ces cohortes non traitées, l'âge médian de perte de la marche se situait généralement autour de 9 ans[75]. Le phénotype DMD classique était ainsi défini par une perte de l'ambulation avant 13 ans[3].

L'existence d'une importante variabilité interindividuelle impliquait que la marche pouvait être perdue plus précocement, autour de 7-8 ans, tandis que d'autres la conservaient jusqu'au début de l'adolescence[76].

L'introduction de la corticothérapie au long cours, pilier du traitement, a considérablement modifié ce profil évolutif. Les cohortes contemporaines montrent un décalage net de l'âge de perte de la marche, qui est prolongé en moyenne de 1 à 3 ans ou jusqu'à 4 ans. Les médianes se situent désormais autour de 14 ans chez les patients traités de manière régulière[77].

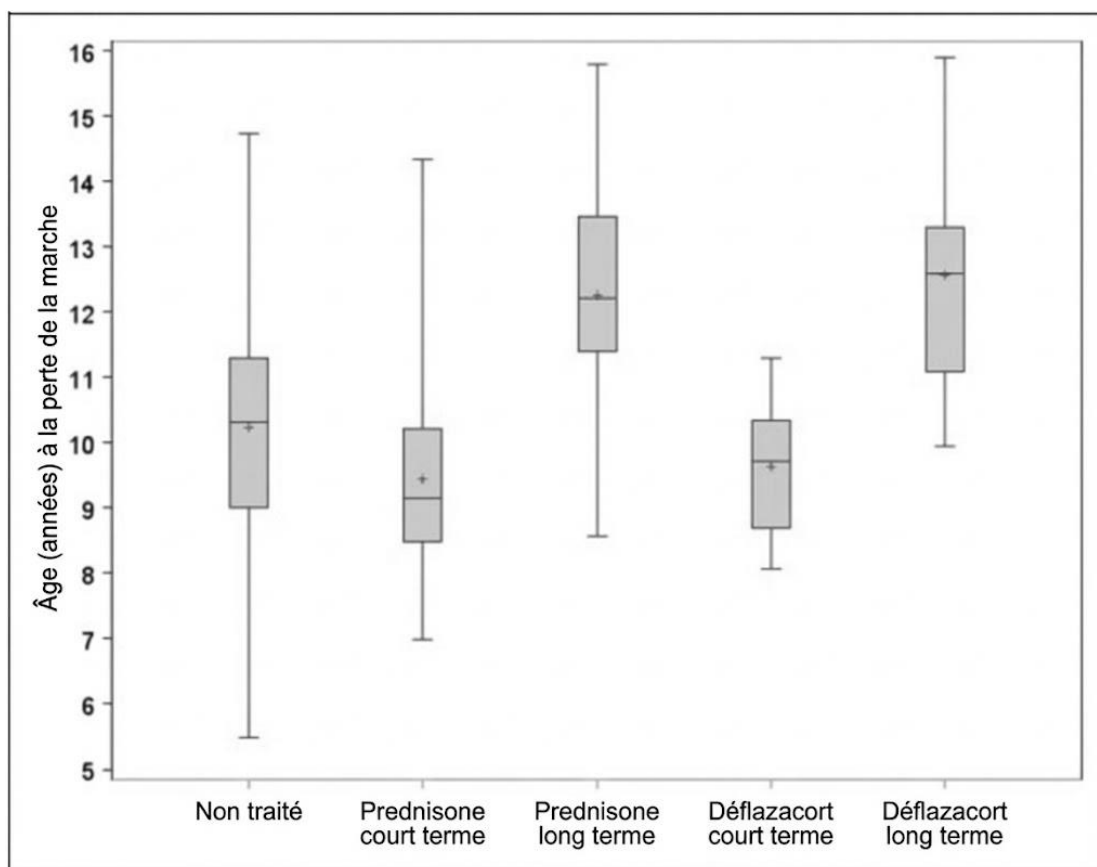


Figure 41 : Distribution de l'âge de la perte de la marche en fonction du type et durée de traitement selon Kim et al[78].

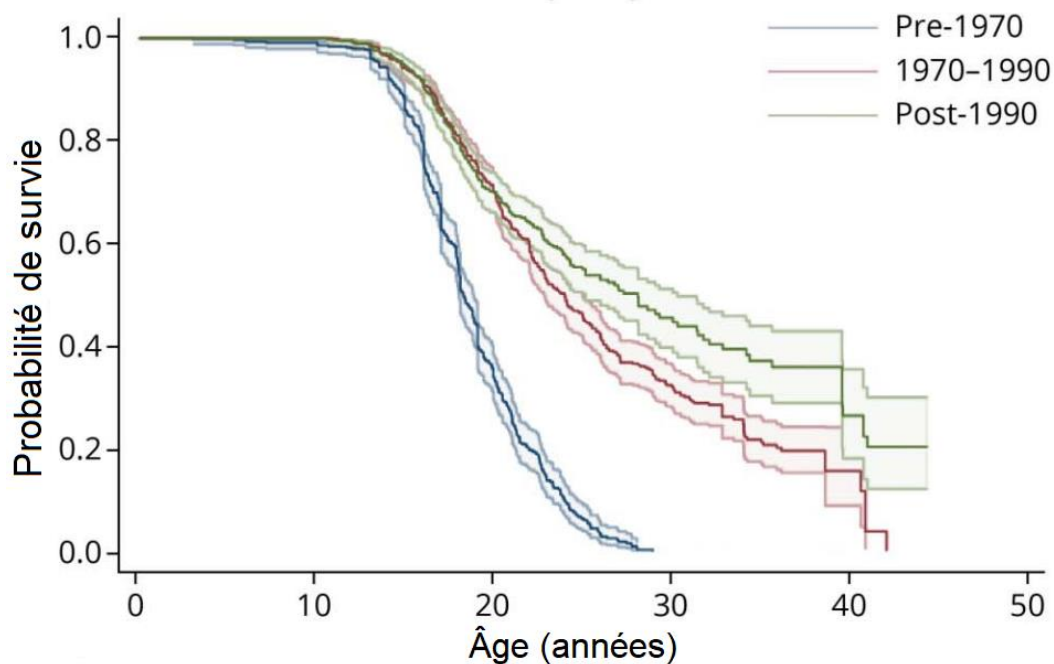
Cette amélioration a permis à une proportion de garçons de conserver la marche jusqu'à 16 ans ou au-delà, ces cas représentent des exceptions qui chevauchent la limite

conventionnelle de la Dystrophie de Becker (BMD). Cette prolongation de l'ambulation reste cependant variable selon l'âge de début du traitement (un début plus précoce étant associé à de meilleurs résultats à long terme), le schéma utilisé (quotidien ou intermittent) et l'observance thérapeutique[77]. Face à ce biais, les recommandations internationales, en particulier les DMD Care Considerations, rappellent que la distinction entre DMD, formes intermédiaires et BMD ne peut plus reposer exclusivement sur des seuils fonctionnels tels que l'âge de perte de la marche. Elles soulignent que ces paramètres doivent être interprétés en association avec les données moléculaires, notamment la règle du cadre de lecture, et la quantification de la dystrophine lorsque disponible[48,79].

12. Âge de décès :

Chez les garçons atteints de dystrophie musculaire de Duchenne, les premières grandes séries publiées avant la généralisation des standards de soins actuels décrivent un âge de décès situé en moyenne à la fin de l'adolescence ou au tout début de l'âge adulte. Dans ces cohortes historiques, l'espérance de vie médiane est généralement rapportée autour de 18 à 20 ans chez les patients ne bénéficiant pas d'assistance ventilatoire [30],[62].

Les synthèses récentes confirment cette estimation tout en montrant l'évolution des progrès accomplis. La méta-analyse de Landfeldt et al., incluant 15 études et 2 662 patients, estime la médiane d'espérance de vie à 19–19,4 ans chez les patients ne recevant pas d'assistance ventilatoire, contre 29,9–31,8 ans chez ceux qui en bénéficiaient[81]. La méta-analyse de Broomfield et al. de 2021 portant sur 14 études et 2 283 patients, montre une progression nette selon la cohorte de naissance : 18,3 ans pour les patients nés avant 1970, 24 ans pour ceux nés entre 1970 et 1990, et 28,1 ans pour ceux nés après 1990[82].



Effectif à risque:

—	624	(5)	526	(294)	130	(114)	0	(0)	0	(0)	0
—	716	(0)	628	(169)	373	(182)	112	(31)	4	(4)	0
—	943	(0)	676	(161)	314	(72)	60	(15)	14	(3)	0

Figure 42 : Évolution de la survie des patients atteints de DMD selon la cohorte de naissance d'après Broomfield et al.[82]

L'allongement de l'espérance de vie s'accompagne d'une modification des causes de décès. Les travaux de Kieny et al. montrent que la part des décès d'origine cardiaque passe de 8 % avant 1990 à 44 % après 1990, en parallèle avec la généralisation de l'assistance ventilatoire dans la prise en charge de la maladie[83].

Bien que le pronostic vital soit nettement plus favorable dans le phénotype Becker, l'espérance de vie reste étroitement conditionnée par la sévérité de l'atteinte cardiaque. Hermans et al. rapportent que l'insuffisance cardiaque est responsable de 50 % des décès dans ce groupe[84].

Les registres de la Muscular Dystrophy Association (MDA) rapportent un âge moyen de décès de 47,3 ans de cause cardiaque, avec des extrêmes allant de 23 à 89 ans. Ces données illustrent la grande hétérogénéité clinique de ce phénotype, où certains patients décèdent précocement tandis que d'autres atteignent un âge avancé[85].

Un point crucial souligné par la littérature est l'absence de corrélation stricte entre l'atteinte musculaire squelettique et la sévérité myocardique. Il est ainsi rapporté qu'un patient peut conserver une capacité de marche fonctionnelle tout en développant une cardiomyopathie sévère. Cette dissociation clinique corrobore la nécessité impérative d'un suivi cardiologique régulier et systématique, indépendamment du degré de l'atteinte musculaire[86].

13. Manifestations cardiaques :

Toutes les dystrophinopathies peuvent être associées à une cardiomyopathie dilatée. Le risque de développer une cardiomyopathie est très élevé dans la myopathie de Duchenne, intermédiaire dans les dystrophies de Becker et plus faible chez les conductrices, ce qui définit un gradient de risque cardiaque propre à chaque phénotype[14,44]. L'atteinte cardiaque est considérée comme une manifestation intrinsèque des dystrophinopathies au même titre que l'atteinte musculaire squelettique. Cette notion justifie un dépistage systématique de la cardiomyopathie chez tout patient porteur d'une mutation du gène *DMD*, quel que soit le phénotype[87],[86].

Les corrélations génotype-phénotype cardiaque sont complexes. Certaines séries suggèrent que des délétions situées dans des régions particulières du gène, par exemple autour des exons 48 à 49 ou des exons proximaux, sont associées à une cardiomyopathie plus précoce et plus sévère. D'autres études ne retrouvent pas de corrélation génotype-phénotype. En pratique, la stratégie de surveillance cardiaque ne peut pas reposer sur le seul type de mutation[3,88,89].

Tableau IV : Corrélations génotype–phénotype cardiaque dans les dystrophies musculaires de Becker et Duchenne

Étude	Population étudiée	Effectif	Résultat
Aswath[90]	DMD	75	Pas de corrélation (comparaison exons 1–20, 21–40, 41–55 et >55 ; comparaison délétions < ou > 5 exons)
Saito[91]	BMD	21	Pas de corrélation
Magri[92]	DMD+BMD	320	Exons < 45 plus sévères que > 45 Délétions plus sévères que duplications
Nigro[93]	DMD+BMD	284	Délétions exons 48–49 plus sévères
Melacini[94]	BMD	31	Délétions exons 48–49 plus sévères
Jefferies[95]	DMD+BMD	76	Exons 12–17 plus sévères
Kaspar[96]	BMD	78	Exons 2–9 plus sévères

Une forme particulière de dystrophinopathie est représentée par les cardiomyopathies dilatées liées au gène *DMD*, classées parmi les cardiomyopathies dilatées liées à l’X. Elles correspondent à un phénotype dans lequel l’atteinte est dominée par l’insuffisance cardiaque, en l’absence d’atteintes musculaires squelettiques. Dans ces formes, les patients ne présentent pas de déficit moteur franc et les CPK sont normales ou modérément élevées. Les mutations en cause intéressent le plus souvent l’extrémité 5’ du gène, essentiellement l’exon 1, avec une expression compensatrice d’autres isoformes (cerveau, Purkinje) uniquement dans le muscle squelettique[3,44]

Dans le phénotype Duchenne, les études de cohorte montrent une progression nette de la cardiomyopathie avec l’âge. Les données de Nigro et al. indiquent que la prévalence de la cardiomyopathie est rare avant 10 ans, atteint environ un tiers des patients vers 14 ans, la moitié vers 18 ans, et avoisine 98 % après 18 ans[97]. Les travaux plus récents de Power et al. utilisant l’ETT et l’IRM cardiaque confirment cette progression : la prévalence de la cardiomyopathie augmente avec l’âge, concerne environ un tiers des garçons à la mi-

adolescence et devient quasiment universelle à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte[98].

Les premières anomalies à l'ETT sont souvent des hypokinésies segmentaires intéressant surtout le septum, la paroi postérieure et la paroi latérale du ventricule gauche[99]. Ces anomalies sont concordantes avec les défauts de perfusion au thallium au niveau postérieur du ventricule gauche, décrits par scintigraphie myocardique dans certaines cohortes[99,100].

Les anomalies de l'Électrocardiogramme (ECG) précèdent habituellement la dysfonction systolique. On décrit des ondes Q inféro-latérales, de grandes ondes R précordiales droites, parfois un intervalle PR court et le plus souvent une tachycardie sinusale[101]. Par la suite, des troubles de conduction plus complexes peuvent apparaître, comme des blocs de branche, des blocs auriculoventriculaires et des arythmies ventriculaires. Ces anomalies deviennent plus fréquentes à l'adolescence et aux stades avancés de la cardiomyopathie[97,99].

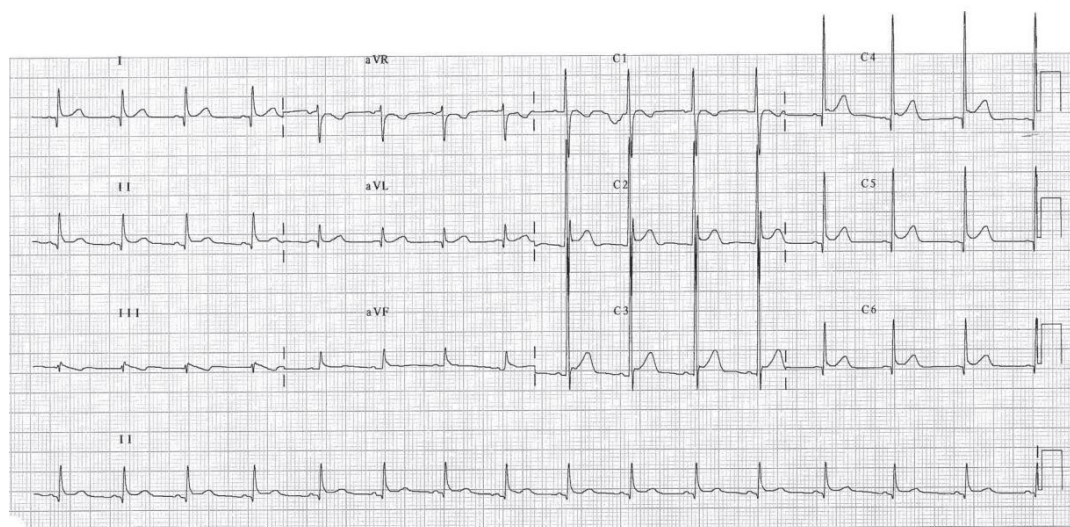


Figure 43 : ECG d'un patient atteint de DMD : PR court, grandes ondes R précordiales droites, ondes Q inféro-latérales[101].

L'optimisation de la prise en charge respiratoire a permis un allongement significatif de l'espérance de vie, dépassant fréquemment l'âge de 30 ans[7]. Cette amélioration s'accompagne d'un déclin de la mortalité d'origine respiratoire, au profit de celle d'origine

cardiaque. Power et al. indiquent que les complications cardiaques sont désormais responsables de 20 à 40 % des décès des patients atteints de DMD[98].

Dans le phénotype Becker, le profil cardiaque diffère de celui du phénotype Duchenne. L'atteinte cardiaque est moins fréquente et plus tardive, mais elle constitue la première cause de décès lié à la maladie[3]. La pénétrance est liée à l'âge, avec environ 15 % de cardiomyopathies avant 16 ans, 73% après 40 ans selon Nigro et al.[102]. Comme dans la DMD, on retrouve des anomalies de la repolarisation et des troubles du rythme[3,44].

Les femmes conductrices d'une mutation DMD ou BMD présentent un spectre d'atteinte cardiaque très variable. Certaines restent paucisymptomatiques, d'autres développent une cardiomyopathie comparable à celle observée chez les hommes[3,14,103]. Cette hétérogénéité a pour cause une inactivation biaisée du chromosome X, conduisant à une proportion accrue de cardiomyocytes à exprimer l'allèle muté[3].

L'espérance de vie moyenne apparaît proche de celle de la population générale, mais une minorité de patientes développe une insuffisance cardiaque sévère pouvant conduire à une transplantation cardiaque comme rapporté par Melacini et al.[104].

14. Manifestations respiratoires :

L'atteinte respiratoire est une caractéristique majeure de l'évolution de la myopathie de Duchenne. Elle se définit par un syndrome restrictif lié à l'affaiblissement des muscles respiratoires. Le déficit touche conjointement les muscles inspiratoires (diaphragme, muscles intercostaux) et les muscles expiratoires, en particulier les muscles abdominaux, essentiels à la mécanique de la toux. La limitation de l'expansion de la cage thoracique réduit progressivement les volumes pulmonaires statiques, notamment la capacité pulmonaire totale (CPT) et la Capacité Vitale (CV), et favorise la survenue d'atélectasies[105].

L'histoire naturelle de la fonction respiratoire décrit une courbe d'évolution spécifique. Durant l'enfance, on observe une phase ascendante où la fonction respiratoire évolue parallèlement à la croissance ; la Capacité Vitale Forcée (CVF) augmente en valeur absolue. Après cette phase vient un plateau, puis une dégradation progressive. Cette dégradation est d'autant plus aggravée par l'effondrement rachidien (scoliose, cyphoscoliose). Les études de cohortes rapportent une vitesse de déclin annuel de la CVF de l'ordre de 4 à 8,6 % de la valeur théorique. L'âge moyen auquel la CVF chute en dessous de 1 litre se situe autour de 18,1 ans[71,105].

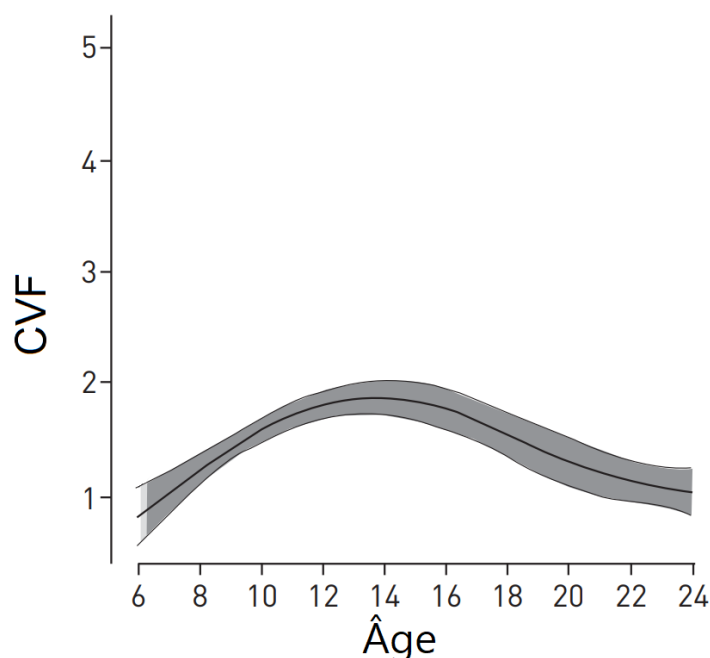


Figure 44 : Évolution de la CVF (en litres) en fonction de l'âge (en années) chez les patients atteints de DMD (modifié d'après LoMauro et al.[106])

La dégradation des échanges gazeux suit une évolution stéréotypée. Initialement, des hypopnées et désaturations surviennent au cours du sommeil, spécifiquement durant le sommeil paradoxal. Ces anomalies sont favorisées par une diminution physiologique de l'efficacité du diaphragme en position allongée. Elles entraînent une fragmentation progressive du sommeil et une hypercapnie nocturne qui précède systématiquement l'apparition de

l'hypercapnie diurne ($PCO_2 > 45$ mmHg), qui marque le passage à l'insuffisance respiratoire chronique[105].

Un élément majeur du pronostic est l'inefficacité de la toux, résultant de l'atteinte des muscles expiratoires et de l'impossibilité de générer des pressions intrathoraciques suffisantes. La mesure du Débit Expiratoire de Pointe à la Toux (DEPT) est l'outil d'évaluation de référence : une valeur inférieure à 270 L/min est le seuil critique signalant une toux vulnérable et un risque d'encombrement bronchique. Lorsque le DEPT chute en dessous de 160 L/min, le drainage bronchique devient inefficace, exposant le patient à des décompensations respiratoires aiguës, même lors d'épisodes infectieux banals[105].

L'atteinte respiratoire au cours du phénotype Becker se caractérise par une évolution généralement lente et une grande hétérogénéité interindividuelle, certains patients conservent longtemps une fonction respiratoire normale alors que d'autres développent une insuffisance respiratoire significative. Dans la principale étude longitudinale de De Wel et al., dédiée à la fonction respiratoire des adultes atteints de Becker, la CVF diminuait en moyenne d'environ 1 % par an. Ce déclin était nettement plus marqué chez les patients non ambulants. Ceci démontre que la perte de la marche constitue un déterminant majeur de la dégradation de la fonction respiratoire[107].

Dans cette même cohorte, une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) était identifiée comme un facteur aggravant indépendant. De Wel et al. insistent sur le fait que certains patients combinant non-ambulation et IMC élevé présentent une dégradation beaucoup plus rapide de la CVF, justifiant une surveillance rapprochée, même en l'absence de plainte respiratoire[107].

Parallèlement, les grandes séries cliniques rappellent que, dans ce phénotype, la cause prédominante de mortalité reste la cardiomyopathie dilatée, l'atteinte respiratoire joue un rôle contributif mais secondaire[3,7].

15. Manifestations cognitives :

L'atteinte du système nerveux central est une manifestation intrinsèque des dystrophinopathies, au même titre que l'atteinte musculaire. Elle résulte de l'absence de différentes isoformes de dystrophine des structures cérébrales clés comme l'hippocampe, le cervelet et le cortex.

Dans la myopathie de Duchenne, la distribution des QI suit une courbe de Gauss décalée d'environ un écart-type vers la gauche par rapport à la population générale. Le QI moyen se situe autour de 80. Environ 20 à 30 % des patients présentent une déficience intellectuelle (QI inférieur à 70)[108].

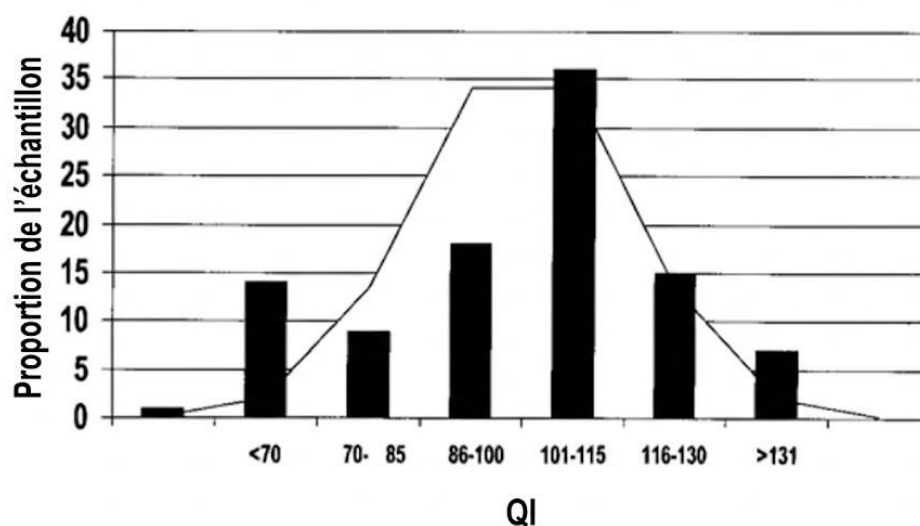


Figure 45 : Distribution des scores de QI dans l'échantillon étudié par Hinton et al.[109]

Le profil neuropsychologique a fait l'objet de plusieurs études : La méta-analyse de Cotton et al. portant sur 1231 patients, objective une dissociation des QI avec un QI Verbal moyen (80,4) inférieur au QI Performance (85,4), témoignant de l'atteinte prédominante des capacités verbales. Sur le plan mnésique, les travaux de Hinton et al. mettent en évidence un déficit sélectif de la mémoire verbale de travail, caractérisé notamment par un empan verbal diminué par rapport aux fratries. Par ailleurs, l'étude de Wicksell et al. rapporte une atteinte

spécifique des fonctions exécutives (planification, inhibition)[108]. Ces résultats ont été corroborés par Battini et al. en 2018[110].

La prévalence des troubles cognitivo-comportementaux est significativement accrue. L'étude de Pane et al. retrouve un Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) chez 32 % des patients[111]. Concernant les troubles du spectre de l'autisme (TSA), les travaux récents de Ricotti et al. rapportent une prévalence atteignant 21 %, confirmant une surreprésentation significative par rapport à la population générale (environ 1%[112])[113]. Des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) sont également décrits, notamment par l'étude de Hendriksen et al[114].

Il existe une corrélation génotype-phénotype précise concernant la sévérité de l'atteinte cognitive, qui dépend du site de la mutation sur le gène *DMD*. Les mutations situées en partie distale 3', qui empêchent l'expression des isoformes cérébrales courtes, sont associées aux tableaux les plus sévères : Les travaux de Pane et al. indiquent que l'absence de l'isoforme Dp140 (mutations des exons 45 à 55) est corrélée à un risque accru de TDAH[111]. Daoud et al. corroborent ces résultats et montrent également, à travers la distribution des scores de QI, un décalage vers des valeurs plus basses lorsque la mutation est associée à une atteinte de Dp140. Par ailleurs, cette même étude démontre que l'absence de l'isoforme ubiquitaire Dp71 (mutations en aval de l'exon 62) est associée à une déficience intellectuelle plus sévère[108,115].

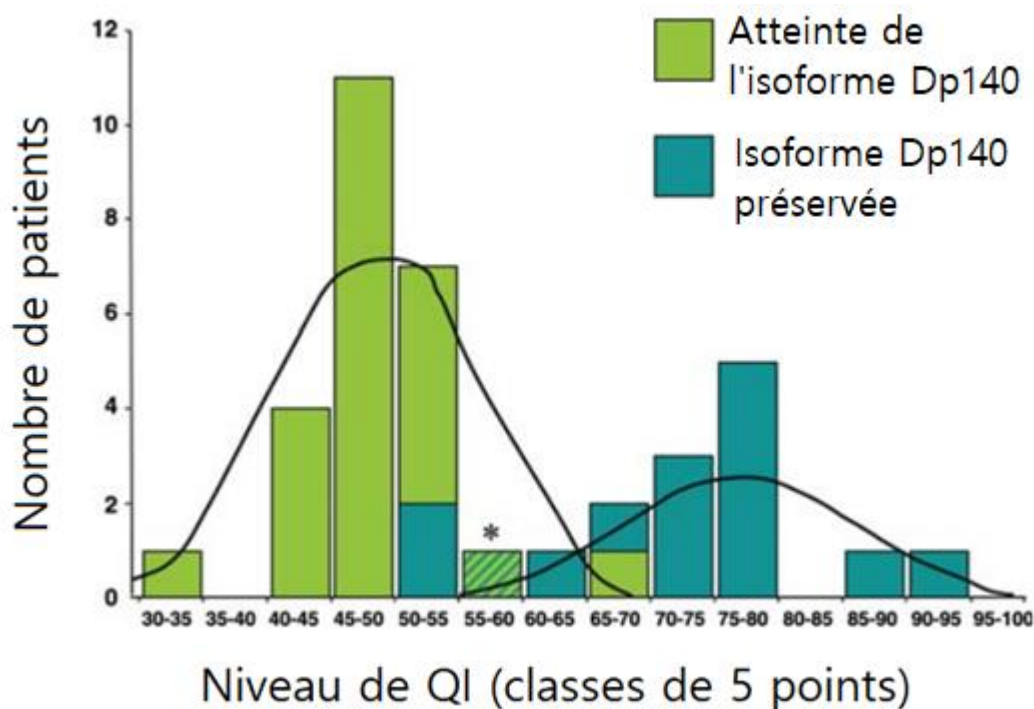


Figure 46 : Répartition des scores de QI chez des patients DMD selon l'atteinte de l'isoforme Dp140[115]

Selon Young et al. Les patients avec un phénotype Becker ont un QI global moyen de 95,6, soit une valeur normale. Cependant, ils présentent une fréquence élevée de troubles des apprentissages significativement supérieure à celle de la population générale (estimée entre 5 et 10 % selon le trouble), concernant surtout l'orthographe (32 %), l'arithmétique (26 %) et la lecture (21 %). Deux tiers d'entre eux présentent des troubles comportementaux, dont 8,3 % des troubles du spectre de l'autisme[116].

Chez les femmes conductrices, une atteinte cognitive est possible bien que moins fréquente. Elle concernerait environ 27 % des conductrices symptomatiques, en particulier lorsque la mutation affecte l'expression des isoformes distales[108].

16. Autres manifestations cliniques :

Au-delà des atteintes musculaires, cardiaques, respiratoires et cognitives, d'autres atteintes d'organes impactent l'histoire naturelle de la maladie.

Sur le plan nutritionnel, l'évolution pondérale suit une dynamique paradoxale. Durant l'enfance, une obésité s'installe fréquemment avant l'âge de 12 ans : elle concerne environ 40 % des patients et survient indépendamment de la corticothérapie, bien que celle-ci puisse l'aggraver. À l'inverse, à l'âge adulte, le profil bascule vers une dénutrition qui touche 44 % des patients après 18 ans. Cette perte de poids est décrite comme multifactorielle, liée à l'amyotrophie massive mais aussi à l'apparition de troubles de la mastication et de la déglutition[73].

L'atteinte dystrophique concerne également les muscles lisses du tube digestif. Cette atteinte peut se traduire par une hypomotilité du tube digestif, responsable d'un retard de vidange gastrique et d'une constipation chronique[48]. Ces troubles peuvent évoluer vers des épisodes de pseudo-obstruction colique aiguë (syndrome d'Ogilvie), comme rapportés notamment par Vianello et al.[117].

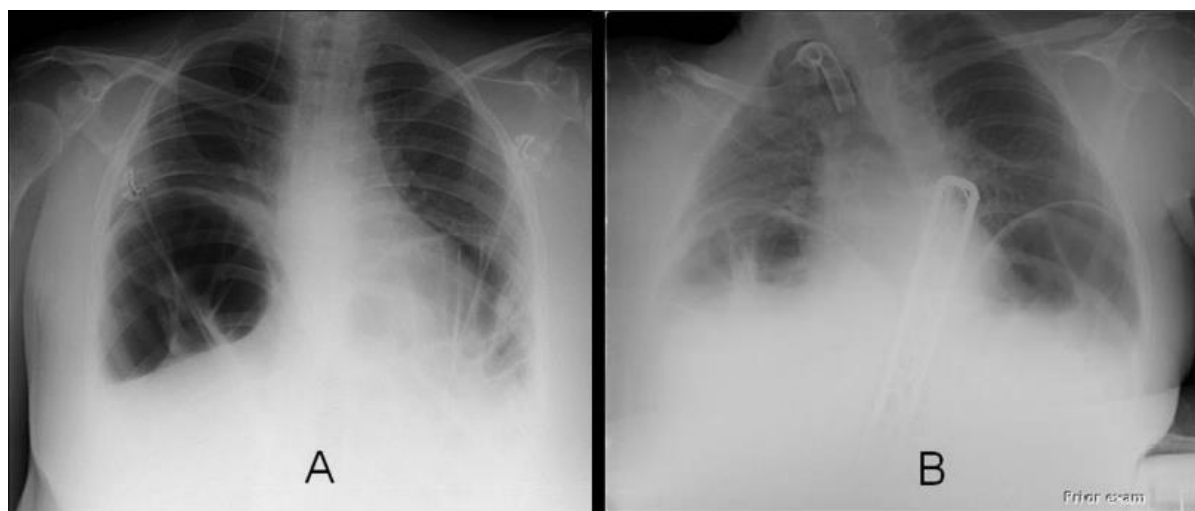


Figure 47 : Pseudo-obstruction colique aiguë (syndrome d'Ogilvie) dans la DMD : radiographies thoraco-abdominales de deux cas rapportés par Vianello et al.[117]

L'atteinte osseuse est marquée par une fragilité précoce. Comme le soulignent Buckner et al., elle résulte d'un ensemble de facteurs incluant la diminution des contraintes mécaniques liée à la perte d'autonomie, la faiblesse musculaire progressive et l'impact délétère des glucocorticoïdes sur le métabolisme osseux, conduisant à une ostéoporose rapide. Ce terrain expose à un risque élevé de fractures, touchant particulièrement les os longs et les vertèbres, parfois lors de traumatismes minimes[118].

V. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE NON GÉNÉTIQUE :

1. CPK :

L'élévation de la CPK sérique constitue le biomarqueur biologique majeur des dystrophinopathies. C'est une enzyme intracellulaire retrouvée principalement dans les cellules musculaires squelettiques, les cellules myocardiques et le cerveau[119]. Sa libération massive dans le sang témoigne de l'instabilité du sarcolemme et de la fuite enzymatique consécutive à l'absence ou à l'altération de la dystrophine[7]. Son élévation est constante, majeure et très précoce, parfois dès la petite enfance, ce qui rend son dosage l'examen biologique de première intention. Les taux sériques se situent typiquement entre 10 et 100 fois la limite supérieure de la normale, excédant fréquemment 1 000 à 2 000 UI/L, et pouvant atteindre 20 000 à 50 000 UI/L aux stades initiaux[7,49]. Une cinétique particulière est observée : les taux de CPK sont maximaux durant la petite enfance, puis déclinent progressivement avec l'âge, parallèlement à la réduction du tissu musculaire au profit du tissu fibro-adipeux[3]. Dans la dystrophie de Becker, l'élévation des concentrations de CPK est également la règle, mais d'ampleur plus variable selon la sévérité du phénotype, typiquement de 5 à 50 fois la normale[3].

2. EMG :

L'électromyographie est un examen d'exploration neuromusculaire qui consiste à enregistrer l'activité électrique d'un muscle, au repos et lors de la contraction, grâce à de fines

aiguilles-électrodes implantées dans le muscle. Les tracés réalisés par l'EMG permettent de distinguer entre une atteinte neurogène et une atteinte myogène du muscle.

Dans la dystrophie musculaire de Duchenne et Becker, l'EMG montre habituellement un tracé myogène, avec des potentiels d'action d'unité motrice de faible amplitude, de brève durée, polyphasiques, et avec un recrutement précoce. Cela dit, cet aspect myogène est commun à de nombreuses myopathies et n'est pas spécifique des dystrophinopathies[120].

Par conséquent, la place de l'EMG dans l'algorithme diagnostique a considérablement évolué. Les recommandations internationales actuelles, notamment les DMD Care Considerations et celles de l'EMQN 2020, ne le retiennent plus comme un examen de première intention lorsque le tableau clinique et les CPK sont évocateurs et que l'accès au diagnostic moléculaire est disponible[48,60].

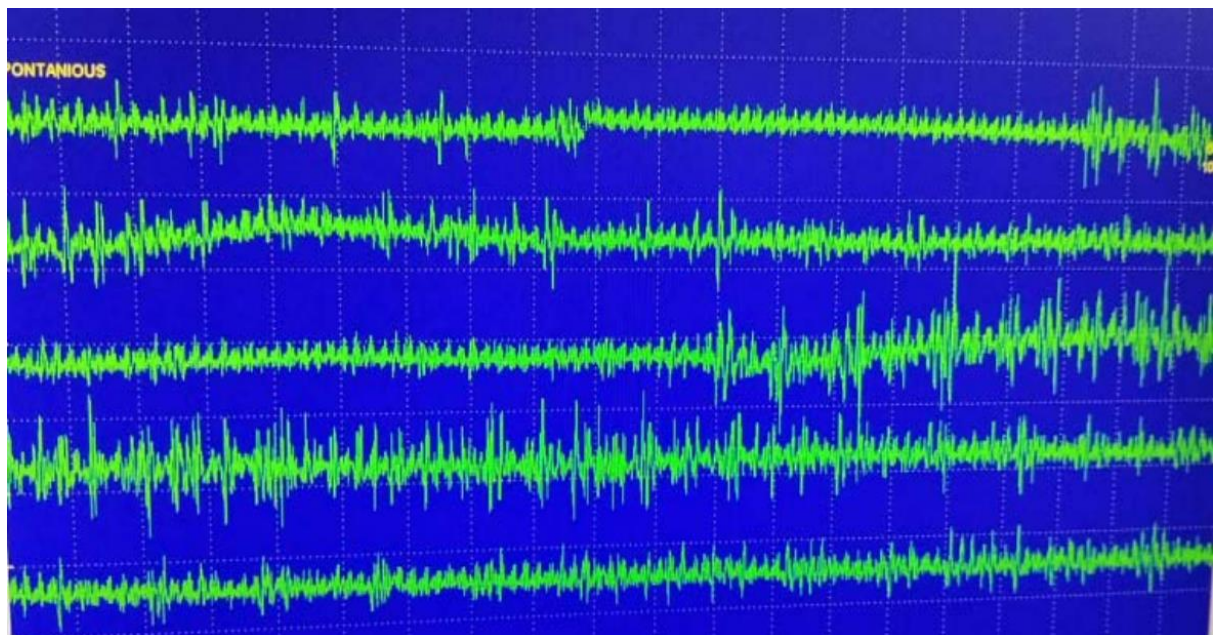


Figure 48 : Tracé d'EMG myogène[121]

3. Biopsie musculaire :

Historiquement, la biopsie musculaire suivie d'une analyse immunohistochimique a constitué le test Gold Standard pour le diagnostic des dystrophinopathies[122]. C'est un

examen paraclinique qui permet d'orienter le diagnostic vers une dystrophie musculaire de Duchenne devant une absence totale de marquage, ou de Becker, devant un marquage atténué[3]. Actuellement, la différence entre la maladie de Duchenne et de Becker repose davantage sur un ensemble d'arguments cliniques et biologiques. Conformément aux recommandations de l'US Center for Disease Control and Prevention et aux travaux d'Osorio et al., l'immunohistochimie ne doit pas être utilisée en première intention avant le diagnostic moléculaire, en raison de la nature invasive du prélèvement. L'indication de la biopsie musculaire se limite désormais aux cas où le diagnostic moléculaire s'est révélé incapable de trancher (absence de confirmation génétique malgré une forte suspicion clinique et paraclinique), ou préalablement à l'analyse moléculaire pour orienter l'identification du ou des gènes probablement en cause[3,122].

Techniquement, la biopsie consiste à prélever un fragment musculaire, préférentiellement au niveau du deltoïde ou du muscle vaste latéral, idéalement dans une zone peu altérée. Deux types d'études diagnostiques peuvent être réalisées sur le tissu prélevé : l'analyse histologique et l'analyse immunohistochimique. L'analyse histologique classique permet de visualiser la morphologie et la structure des fibres musculaires[73]. En microscopie optique, elle est utilisée pour distinguer une atteinte dégénérative, infectieuse ou inflammatoire, et pour orienter le diagnostic différentiel des maladies musculaires[71]. Dans la DMD, elle peut montrer des anomalies compatibles avec une atteinte dystrophique, notamment des phénomènes de nécrose et de régénération, une variation marquée du calibre des fibres, une internalisation des noyaux ainsi qu'une prolifération fibro-adipeuse progressive[73]. Cependant, bien qu'elle confirme la nature dystrophique, elle n'offre pas d'orientation précise sur le type de dystrophie (DMD, BMD, LGMD)[68].

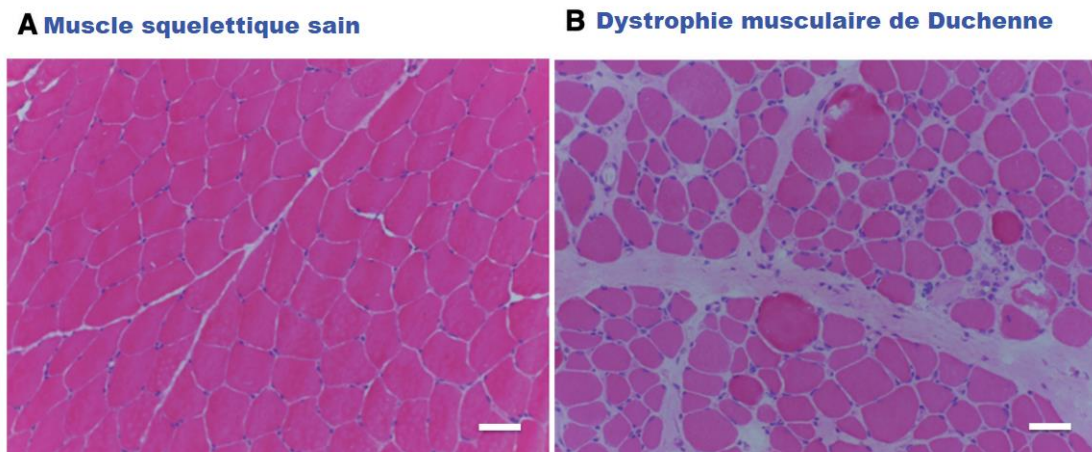


Figure 49 : Image de microscopie optique montrant un muscle squelettique normal (A) et un muscle atteint de DMD (B) [123]

L'analyse immunohistochimique repose sur le marquage du muscle congelé par des anticorps dirigés contre différents domaines de la dystrophine. Son principe repose sur la reconnaissance spécifique antigène-anticorps, visualisée par un système enzymatique colorimétrique ou un fluorochrome. La technique classique utilise un anticorps primaire dirigé contre la protéine cible et un anticorps secondaire dirigé contre l'anticorps primaire, en général attaché à une enzyme ou à un fluorochrome[32]. Cette analyse permet de confirmer une DMD ou une BMD et peut aussi orienter vers d'autres dystrophies des ceintures selon le profil de marquage : Dans la DMD, on observe une absence totale de marquage sarcolemmique, impliquant généralement les trois domaines de la dystrophine : N-terminal, Rod domain et C-terminal[3]. Cependant, dans la BMD, le marquage est souvent atténué ou discontinu (profil en mosaïque)[68]. Un élément discriminant majeur rapporté par Arahata et al. est la préservation du domaine C-terminal chez les patients Becker[124].

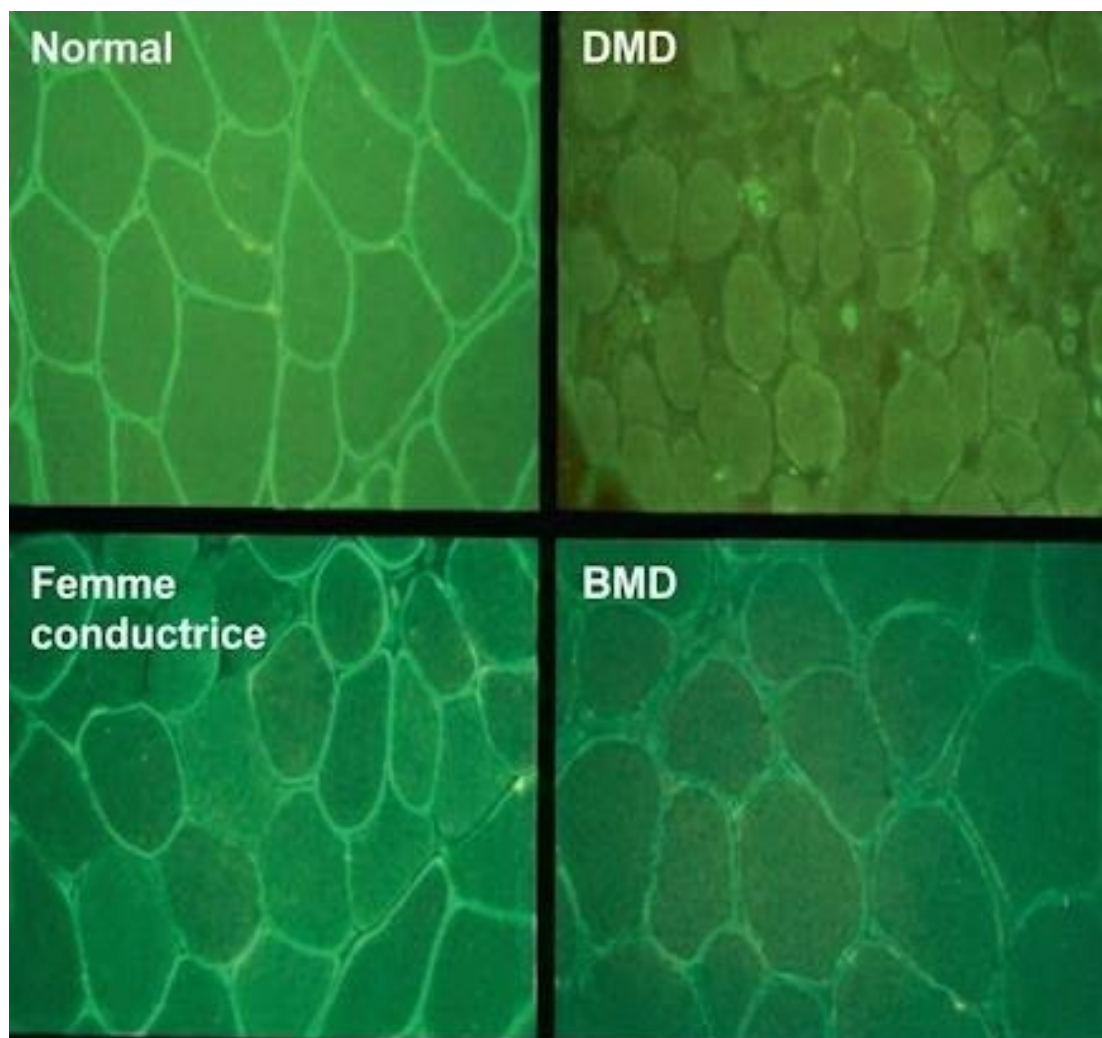


Figure 50 : Étude de la dystrophine par immunofluorescence[125].

VI. DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE :

1. PCR multiplex :

La PCR multiplex (Multiplex polymerase chain reaction) est une technique de biologie moléculaire qui repose sur le principe d'amplification simultanée de plusieurs cibles d'ADN dans une seule réaction. Elle utilise, au sein d'un même tube, plusieurs paires d'amorces, courts fragments d'ADN conçus pour s'apparier en amont et en aval d'une séquence cible afin de délimiter la région à amplifier. L'objectif est d'obtenir plusieurs amplicons, ou copies de fragments d'ADN, de tailles différentes, qui pourront ensuite être séparés et identifiés, le plus

souvent par électrophorèse. Cette stratégie permet d'explorer rapidement plusieurs régions génomiques. Dans le cadre du gène *DMD*, la PCR multiplex a été historiquement utilisée comme test de première intention pour le dépistage des délétions d'exons, en ciblant préférentiellement des exons situés dans les points chauds mutationnels[9].

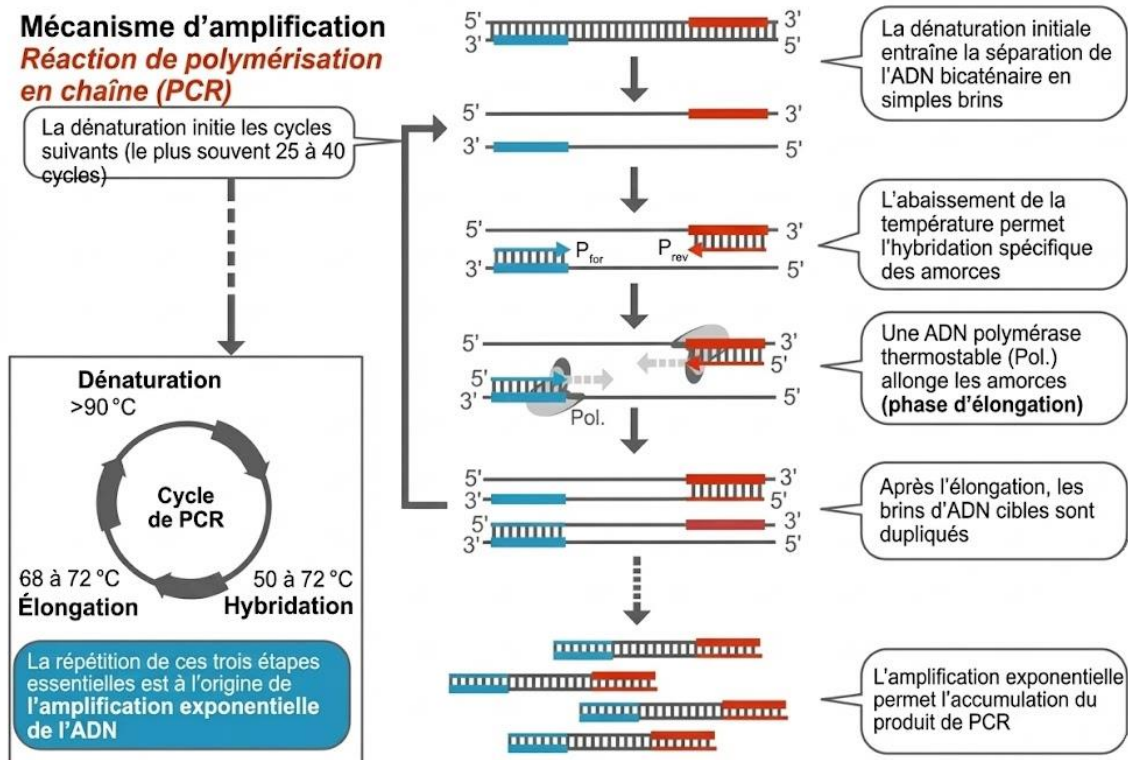


Figure 51 : Technique d'amplification par PCR[126]

Dans notre protocole, la PCR multiplex cible un panel de 19 exons situés dans les points chauds mutationnels du gène *DMD* (le promoteur, 3, 4, 6, 8, 12, 13, 17, 19, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51, 52 et 60). Selon les protocoles de référence cette technique permet de détecter environ 98 % des délétions rapportées chez les patients *DMD*/*BMD*[122].

Dans notre protocole, l'amplification des exons du gène *DMD* est réalisée à l'aide de trois mélanges d'oligonucléotides, chacun regroupant plusieurs exons dont les fragments PCR ont des tailles distinctes et non chevauchantes. Le premier mélange cible les exons 12, 13, 19, 45, 47, 51 et 52, le second mélange cible le promoteur et les exons 6, 8, 17, 46 et 50, et

le troisième mélange cible les exons 3, 4, 43, 44, 48 et 60. Les exons 6 et 51 sont amplifiés séparément.

Tableau V : Répartition des exons ciblés dans les trois mélanges d'amorces de la PCR multiplex.

Mélange 1	Taille (pb)	Mélange 2	Taille (pb)	Mélange 3	Taille (pb)
Exon 45	547	Le promoteur	535	Exon 48	506
Exon 19	459	Exon 17	416	Exon 3	410
Exon 51	388	Exon 8	360	Exon 43	357
Exon 12	331	Exon 50	271	Exon 44	268
Exon 13	238	Exon 6	202	Exon 4	196
Exon 47	181	Exon 46	148	Exon 60	139
Exon 52	113				

Les produits d'amplification sont ensuite séparés par électrophorèse sur gel d'agarose à 2 % en présence de bromure d'éthidium (BET), puis visualisés sous lumière ultraviolette. Chaque bande correspond à l'un des 19 exons amplifiés, et la comparaison au profil d'un témoin normal permet de mettre en évidence l'absence d'une ou plusieurs bandes en faveur d'une délétion des exons correspondants.

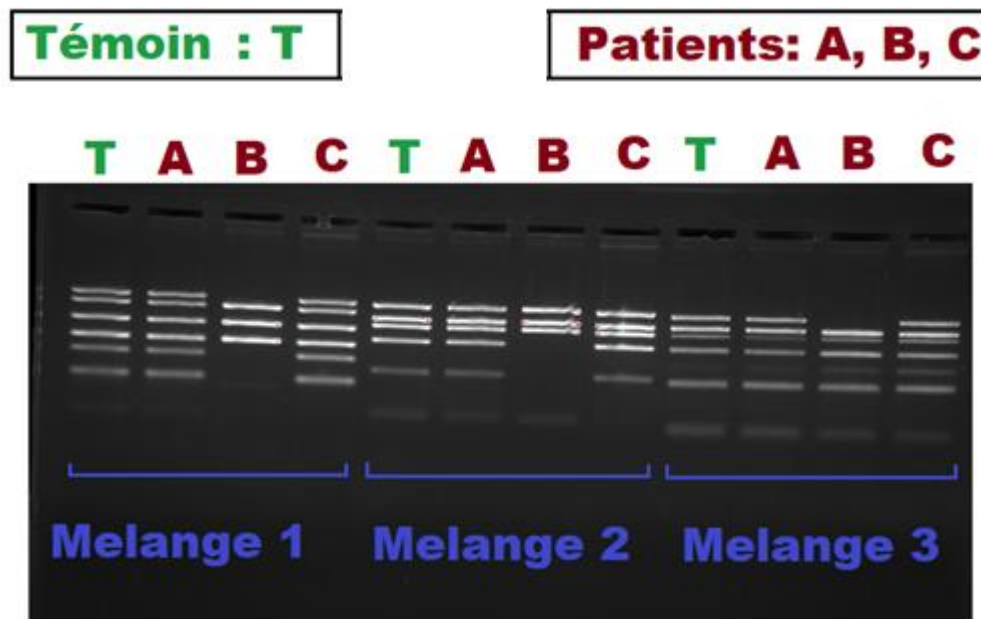


Figure 52 : Gel d'électrophorèse après PCR multiplex du gène *DMD*, délétion des exons 45, 46, 47, 48, 50, 52 chez le patient B (Iconographie du service de génétique – Centre de recherche clinique –CHU Mohammed VI de Marrakech)

Cependant, cette technique a plusieurs limites inhérentes à son principe. La PCR multiplex est une technique qualitative : elle vérifie la présence ou l'absence d'amplicons, sans permettre d'en déterminer le nombre de copies. Par conséquent, elle détecte les délétions, tandis qu'une duplication d'un exon déjà présent sera invisible, car indistinguable d'un exon normal non dupliqué. De plus, la délétion d'un exon non inclus dans le panel des 19 exons ne sera pas détectée. Enfin, la PCR multiplex ne permet pas non plus d'identifier les mutations ponctuelles, qui représentent environ 20 à 25 % des mutations du gène *DMD*[9].

2. MLPA :

La MLPA (Multiplex Ligation–dependent Probe Amplification) est une technique de biologie moléculaire destinée à apprécier le nombre relatif de copies de plusieurs régions d'ADN au cours d'une seule analyse. Elle utilise des sondes (probes), ou courts fragments d'ADN, conçus pour reconnaître une séquence cible précise. Pour chaque exon étudié, la sonde est constituée de deux moitiés qui viennent s'apparier côte à côte sur l'exon cible. Si l'exon

cible est présent et intact, ces deux moitiés peuvent être ligaturées pour former une sonde complète. Cette sonde ligaturée est ensuite amplifiée par PCR à l'aide d'amorces universelles communes à toutes les sondes du kit. Chaque sonde possède une longueur propre, déterminée par sa séquence espaceur (« stuffer sequence »), ce qui permet de distinguer et séparer les produits amplifiés, et ainsi quantifier leur signal. La comparaison du signal obtenu à celui d'un témoin permet d'estimer le nombre de copies exon par exon[9].

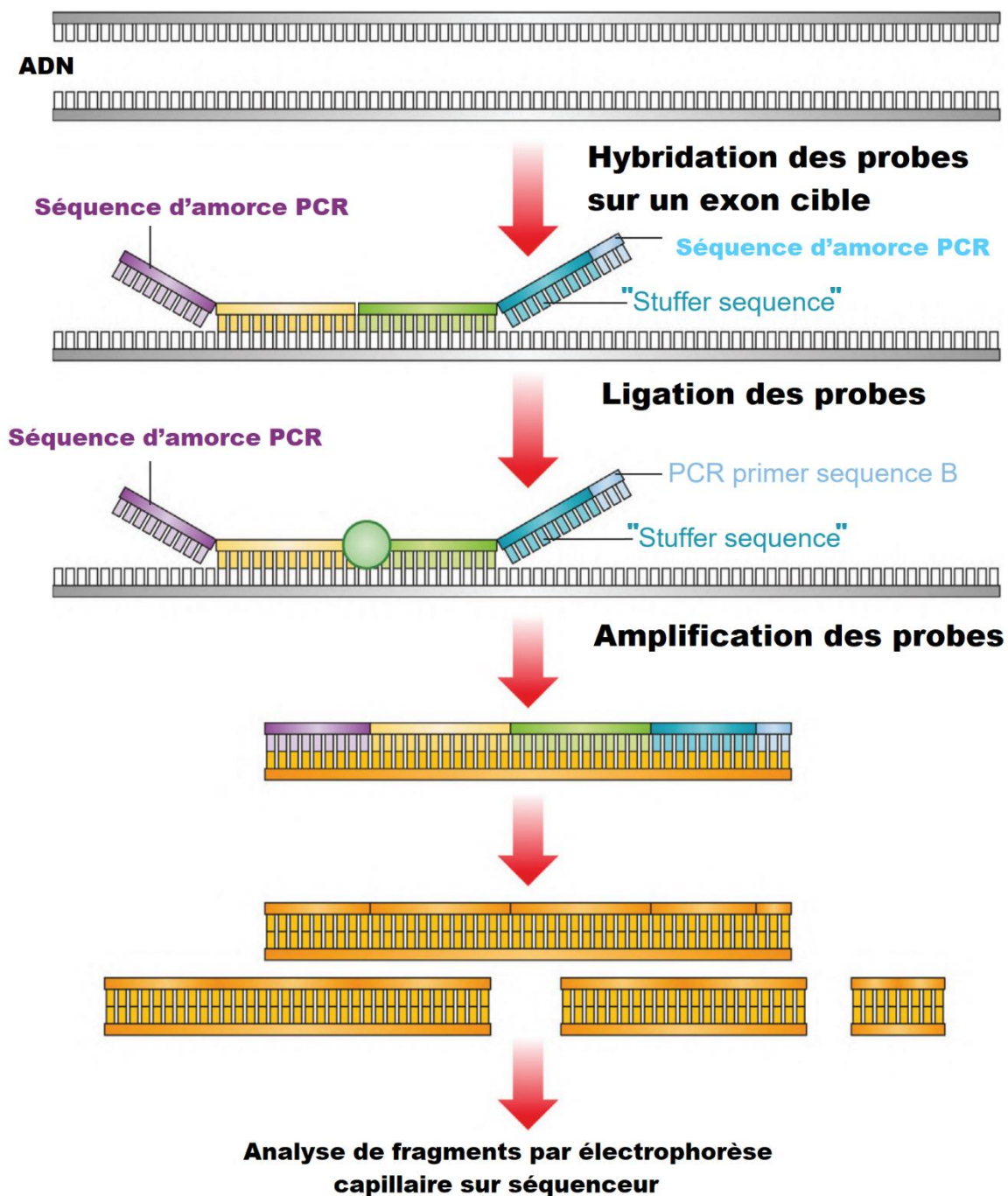


Figure 53 : Schématisation du principe de la MLPA[9]

La MLPA offre plusieurs avantages majeurs dans l'exploration du gène *DMD* par rapport à la PCR multiplex. D'abord, elle permet d'analyser de manière systématique la totalité des 79

exons, là où la PCR multiplex cible uniquement les points chauds. Cette couverture exhaustive permet également de préciser l'étendue des grands réarrangements et ainsi de prédire le retentissement sur le cadre de lecture, ce qui facilite la corrélation génotype–phénotype. Ensuite, son principe repose sur un dosage quantitatif du nombre de copies relatif à un témoin, ce qui permet d'identifier non seulement les délétions mais aussi les duplications. Ce dosage quantitatif relatif permet également le diagnostic des femmes conductrices. La femme conductrice est hétérozygote pour une mutation du gène *DMD*. Cela implique qu'une délétion portée par un seul chromosome X n'est pas détectable par PCR multiplex, car l'exon normal présent sur l'autre X sera amplifié. À l'inverse, la MLPA, en comparant le signal de chaque exon à celui d'un témoin, met en évidence une diminution du signal compatible avec une délétion à l'état hétérozygote et permet ainsi d'identifier les conductrices[9,43].

Cependant, cette technique a aussi des limites inhérentes à son principe. D'abord, la MLPA ne permet également pas d'identifier les mutations ponctuelles. Elle peut également être prise en défaut dans des situations particulières, notamment lorsqu'une mutation ponctuelle ou un polymorphisme mononucléotidique empêche l'hybridation ou la ligation de la sonde, pouvant mimer une délétion mono–exon et conduire à un faux positif. Ce biais a été rapporté à des taux d'environ 15 % dans une cohorte coréenne [127] et 6,12 % dans une cohorte indienne[128]. En conséquence, toute délétion mono–exon détectée par MLPA doit être confirmée par une méthode orthogonale comme le recommandent les lignes directrices EMQN (par exemple en utilisant un jeu d'amorces différent de la PCR multiplex ou par séquençage)[129,130].

Dans la pratique du service de Génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech, la MLPA a été introduite à partir de 2024, puis adoptée comme technique de première ligne, ce qui marque l'évolution du protocole du service vers le standard EMQN et GeneReviews. L'exploration du gène *DMD* repose sur deux probemix complémentaires, P034–DMD et P035–DMD, qui incluent chacun des groupes d'exons par blocs d'une dizaine, répartis de manière

Aspects cliniques et génétiques de la dystrophie musculaire de Duchenne/Becker : 1ère série du service de Génétique–CHU Mohammed VI de Marrakech

alternée. En pratique, le probemix P034 couvre les exons 1 à 10, 21 à 30, 41 à 50 et 61 à 70, tandis que P035 cible les exons intercalaires 11 à 20, 31 à 40, 51 à 60 et 71 à 79. Leur utilisation conjointe permet ainsi de balayer l'ensemble des 79 exons du gène *DMD*.

Sur les profils MLPA, le résultat est exprimé sous forme de ratio d'intensité entre le patient et des témoins. Un ratio proche de 1 traduit un nombre de copies normal. En cas de délétion hémizygotique (chez le garçon), le ratio est à 0. Une délétion hétérozygote, comme chez une femme conductrice, se manifeste par un ratio autour de 0,5. À l'inverse, une duplication hétérozygote se traduit par un ratio voisin de 1,5.

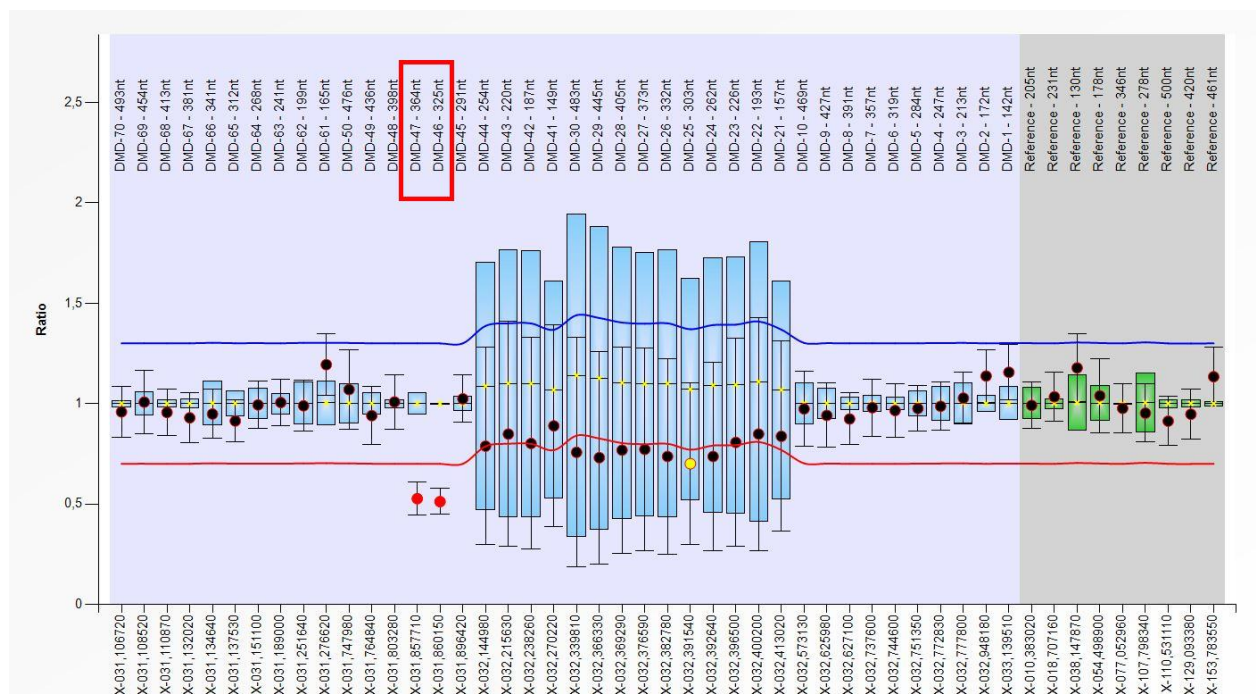


Figure 54 : Profil MLPA du gène *DMD* chez une femme conductrice, montrant une délétion hétérozygote des exons 46 et 47 [iconographie du service de génétique – Centre de recherche clinique –CHU Mohammed VI de Marrakech]

Aspects cliniques et génétiques de la dystrophie musculaire de Duchenne/Becker : 1ère série du service de Génétique-CHU Mohammed VI de Marrakech

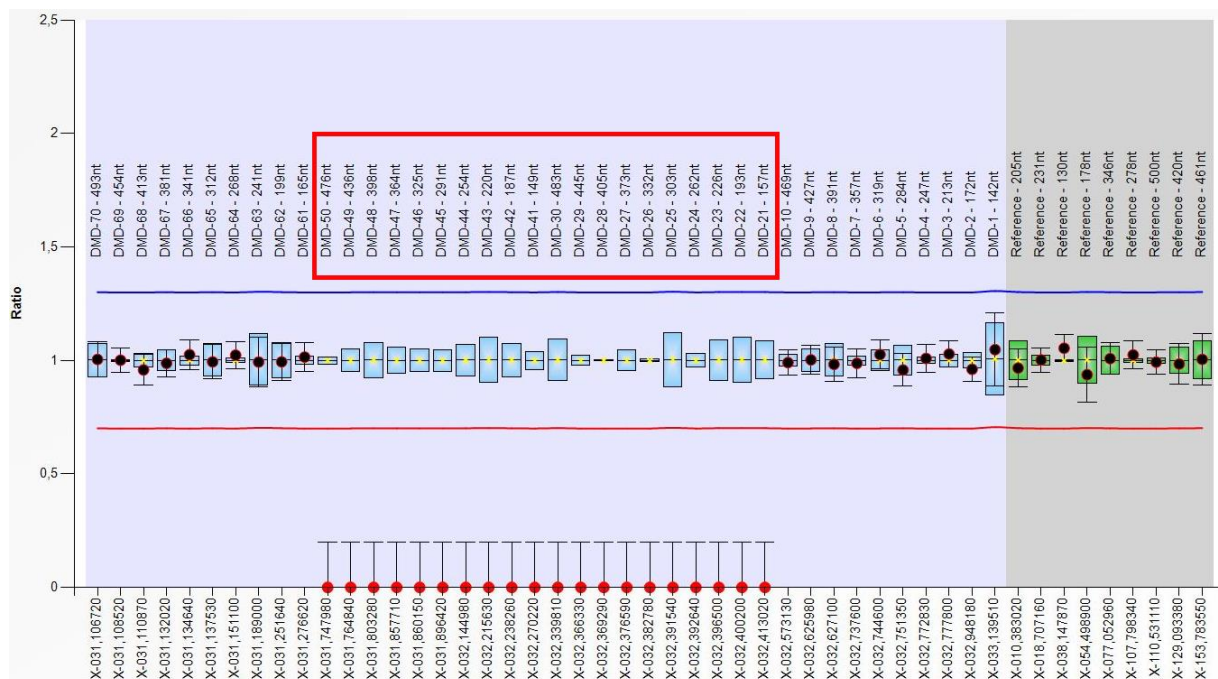


Figure 55 : Profil MLPA avec le probemix P034-DMD chez un patient, montrant une délétion des exons 21 à 30 et 41 à 50 [Iconographie du service de génétique – Centre de recherche clinique –CHU Mohammed VI de Marrakech]

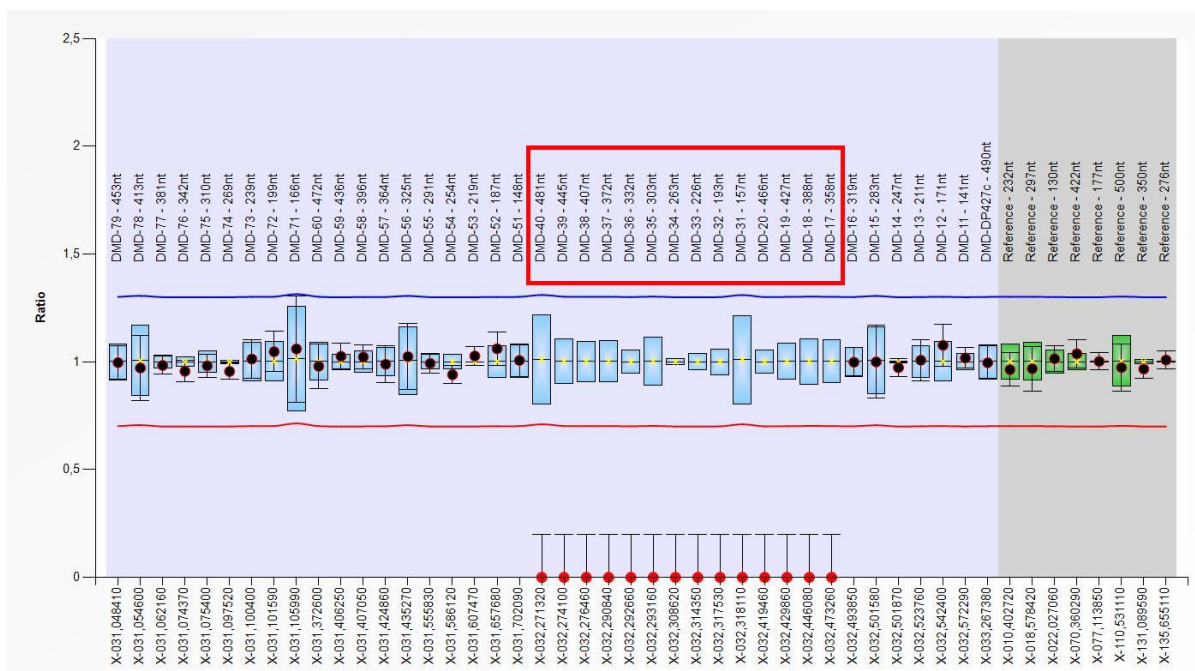


Figure 56 : Profil MLPA chez un patient avec le probemix P035-DMD, montrant une délétion des exons 17 à 20 et 31 à 40 [Iconographie du service de génétique – Centre de recherche clinique –CHU Mohammed VI de Marrakech]

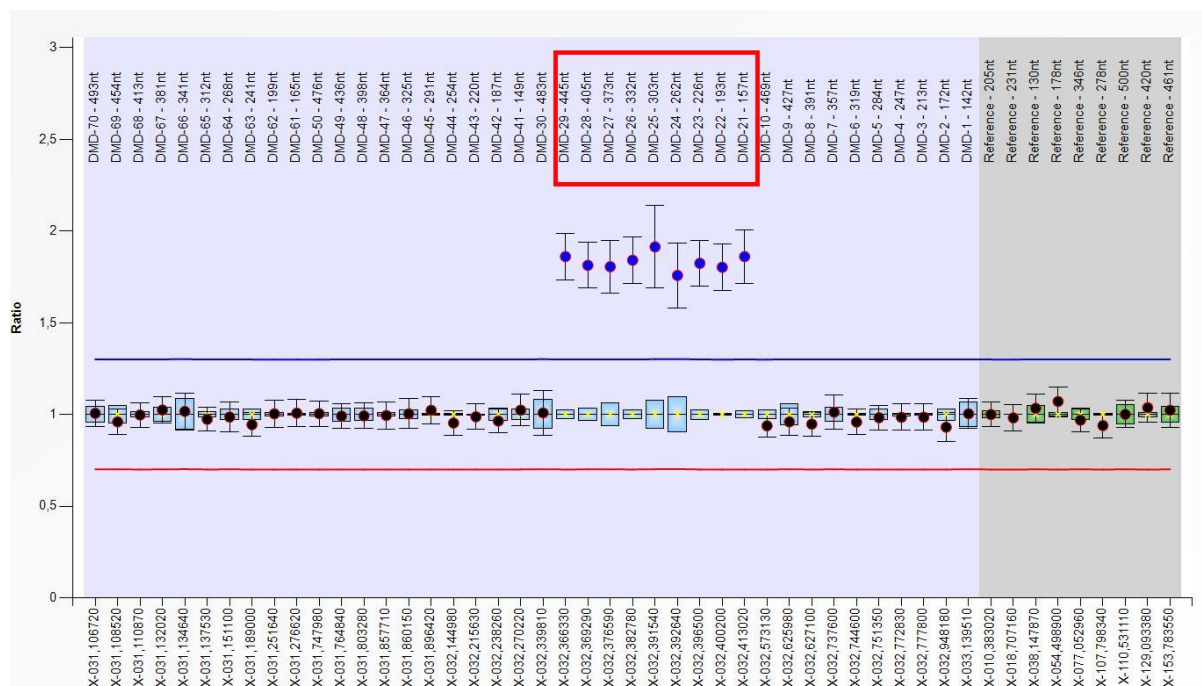


Figure 57 : Profil MLPA du gène *DMD* chez un patient, montrant une duplication hémizygote des exons 21 à 29 [iconographie du service de génétique – Centre de recherche clinique – CHU Mohammed VI de Marrakech]

3. NGS :

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) est une méthode qui permet de lire directement la séquence nucléotidique d'ADN de très nombreuses régions en une seule analyse. Dans le cadre des dystrophinopathies, il s'agit d'un séquençage ciblé du gène *DMD*. Concrètement, l'ADN est d'abord découpé en petits fragments, puis ces fragments sont préparés pour former une librairie de séquences d'ADN prêts à être lus par l'appareil. L'analyse informatique compare ensuite ces séquences à une référence afin d'identifier les mutations ponctuelles, notamment au niveau des exons et des séquences impliquées dans l'épissage[9].

L'apport majeur du NGS dans l'exploration du gène *DMD* réside dans sa capacité à identifier les mutations ponctuelles. Toutefois, il présente des limitations techniques. La détection des grands réarrangements, bien que possible, reste parfois moins fiable que la

MLPA, notamment pour les délétions ou duplications d'exons uniques. Par ailleurs, les panels standard se limitent généralement aux exons et aux zones d'épissage consensus, laissant inexplorées les mutations introniques profondes[3,9]. Enfin, la grande sensibilité du NGS constitue paradoxalement une limite interprétative majeure. Le séquençage intégral du gène révèle fréquemment des variants nucléotidiques inédits, jamais décrits dans les bases de données de référence (ClinVar, gnomAD). Ces variants de signification incertaine placent le clinicien dans une impasse diagnostique : il est impossible d'affirmer leur pathogénicité ou leur bénignité sur la seule base des algorithmes de prédiction informatique. La levée de ce doute impose systématiquement une étude de co-ségrégation familiale, consistant à rechercher le variant chez les parents. La démonstration d'un caractère de novo présent chez l'enfant mais absent chez la mère constitue un argument fort de pathogénicité, tandis que la découverte du même variant chez un apparenté masculin asymptomatique orientera vers un polymorphisme bénin. Ce processus est souvent long et retarde inévitablement le rendu d'un résultat conclusif[3,9,15].

Les recommandations internationales actuelles, notamment celles publiées par le DMD Care Considerations 2018, préconisent une stratégie diagnostique étagée. Devant un tableau clinique évocateur associé à une élévation des CPK, l'analyse moléculaire doit débiter par la recherche des grands réarrangements. La MLPA constitue la technique de référence de première intention pour cette étape. En cas de résultat négatif, la stratégie se poursuit par le séquençage complet des régions codantes pour identifier les mutations ponctuelles. La biopsie musculaire, historiquement centrale, est désormais reléguée au rang d'examen de dernier recours. Elle n'est indiquée qu'en cas d'impasse à l'étude moléculaire ou de phénotype atypique, pour permettre une analyse directe de la dystrophine musculaire[48,60].

Tableau VI : Comparaison des techniques de diagnostic moléculaire du gène *DMD*

	PCR multiplex	MLPA	NGS
Principe	Amplification simultanée de plusieurs exons puis séparation par électrophorèse	Hybridation et ligature de sondes exon spécifiques puis quantification du signal par PCR	Séquençage massif des exons et sites d'épissage puis comparaison à une séquence de référence
Anomalies détectées	Délétions au niveau des exons étudiés	Délétions et duplications d'exons, hémizygotés ou hétérozygotés	Mutations ponctuelles, délétions/duplications possibles selon la méthode utilisée
Principaux avantages	Technique simple, peu coûteuse, bonne couverture des points chauds mutationnels	Analyse quantitative des exons, couverture des 79 exons, diagnostic des conductrices, impact sur le cadre de lecture	Détection des mutations ponctuelles non détectables par PCR multiplex ou MLPA
Principales limites	Ne détecte pas les duplications, couverture limitée au exons étudiés, ne détecte pas les mutations ponctuelles	Ne détecte pas les mutations ponctuelles, risque de faux positifs pour certaines délétions mono exon	Détection moins fiable des grands réarrangements, ne couvre pas toujours les introns profonds, nombreux variants de signification incertaine

VII. Diagnostiques différentiels :

1. LGMD :

Les LGMD constituent un groupe hétérogène de maladies musculaires d'origine génétique. Elles se caractérisent cliniquement par une atrophie et une faiblesse musculaire progressive prédominant aux ceintures scapulaire et pelvienne, tout en épargnant généralement les muscles du visage et les muscles bulbaires. Les manifestations cliniques sont très variables selon le type de maladie, certaines formes se révèlent tardivement à l'âge adulte par une simple fatigabilité n'impactant pas l'espérance de vie, tandis que d'autres

débutent dès la petite enfance et présentent une évolution rapide et sévère comparable à une DMD, conduisant à la perte de la marche et à des complications cardio-respiratoires sévères[131].

Ce groupe englobe un large nombre de maladies dues à des mutations touchant des protéines très diverses : protéines structurales du sarcolemme (comme les sarcoglycanes), protéines du sarcomère, enzymes ou protéines de l'enveloppe nucléaire. Cette diversité physiopathologique explique la grande variabilité des tableaux cliniques, rendant souvent le diagnostic moléculaire indispensable pour les différencier[131].

Contrairement à la transmission liée à l’X de la DMD/BMD, les LGMD se transmettent sur un mode autosomique. Cette distinction engendre des implications diagnostiques majeures, notamment l'atteinte indifférenciée des deux sexes, constituant un argument clinique fort devant une dystrophie musculaire chez une patiente ou au sein d'une fratrie mixte. Par ailleurs, le conseil génétique diffère : dans les formes autosomiques récessives, les parents sont généralement des porteurs sains. Le risque de transmission est de 25 % à chaque grossesse, et la consanguinité parentale est un facteur de risque fréquent. Dans les formes autosomiques dominantes, la transmission est verticale : un parent atteint transmet la maladie[131].

Historiquement, on distinguait les formes type 1 et type 2. Depuis 2018, une révision majeure de la classification a été opérée sous l'égide de l'ENMC (European Neuromuscular Centre). Cette nouvelle nomenclature vise à clarifier les sous-types :

- LGMD R (pour Récessif) remplace l'ancienne dénomination "type 2".
- LGMD D (pour Dominant) remplace l'ancienne dénomination "type 1".

La formule de classification suit désormais la logique : LGMD + Mode de transmission (R ou D) + Ordre chronologique de découverte (chiffre) + Nom de la protéine atteinte[131].

Parmi les LGMD, les sarcoglycanopathies (LGMD R3 à R6) constituent un sous-groupe majeur et relativement homogène au sein des dystrophies des ceintures. Elles résultent de l'atteinte primitive des sarcoglycanes, un complexe de quatre glycoprotéines transmembranaires (alpha, bêta, gamma et delta) faisant partie du DGC, ce qui explique la grande ressemblance phénotypique avec les dystrophinopathies [131].

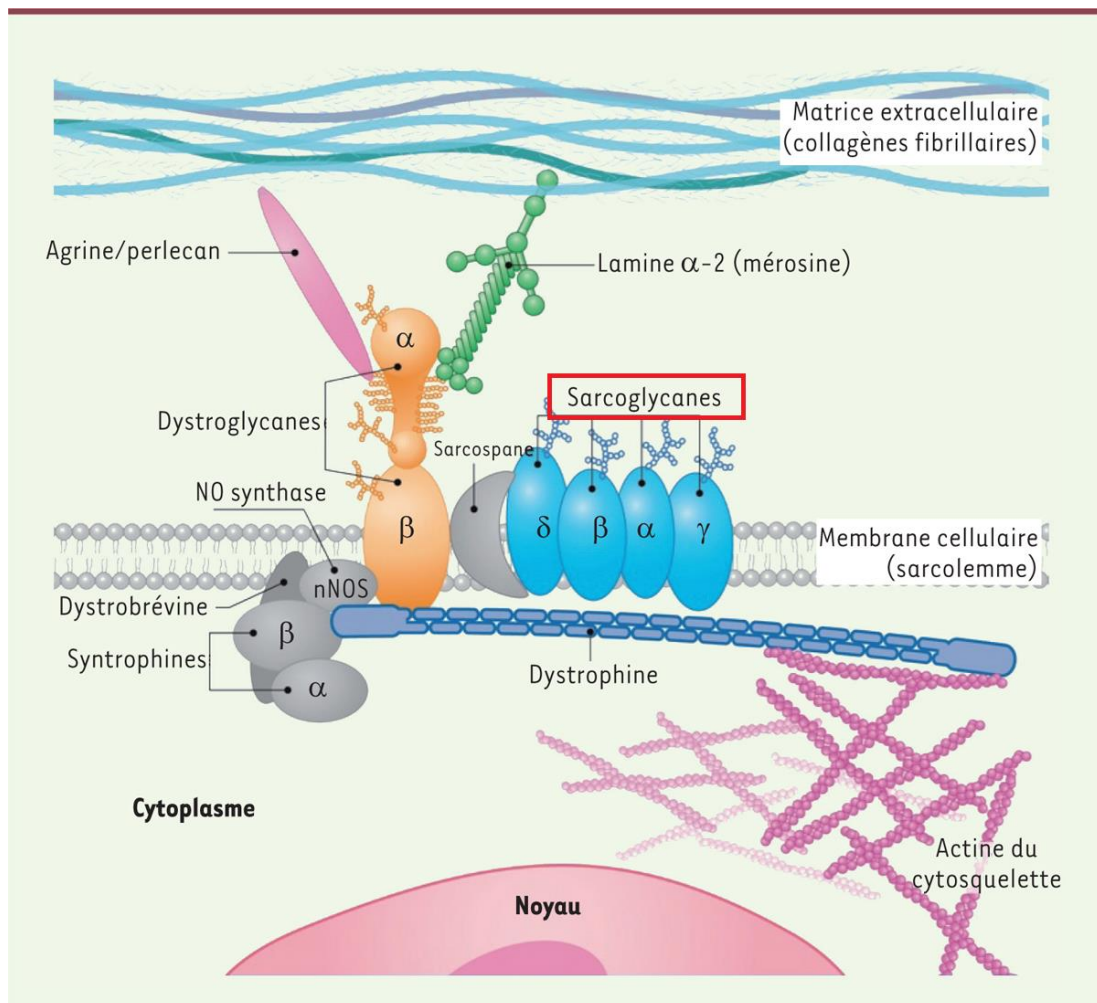


Figure 58 : Schématisation des sarcoglycanes au sein du complexe DGC[132]

Bien que rares, elles constituent une étiologie fréquente de myopathie des ceintures, représentant environ 10 % de l'ensemble des LGMD et environ 37 % des LGMD à début pédiatrique [121] .

Cliniquement, elles peuvent être très proches des dystrophinopathies, réalisant un tableau dit "DMD-like" caractérisé par un déficit moteur proximal progressif, une pseudohypertrophie des mollets fréquente, une élévation majeure des CPK (souvent > 10 fois la normale) et des complications cardiaques (cardiomyopathie dilatée), notamment dans les formes liées aux sarcoglycanes Gamma, Bêta et Delta. Ainsi, chez un garçon présentant un phénotype compatible avec une dystrophinopathie mais dont l'analyse génétique du gène *DMD* est négative, les sarcoglycanopathies constituent le principal diagnostic différentiel à évoquer parmi les LGMD[133].

Au sein même des sarcoglycanopathies, une attention spécifique est portée à la gamma-sarcoglycanopathie (SGCG – LGMD R5), qui est rapportée comme particulièrement fréquente au Maghreb[134]. Cette fréquence élevée est favorisée par le taux de consanguinité et d'endogamie qui augmentent l'expression des maladies autosomiques récessives[12,135]. Au Maroc, El Kerch et al. ont estimé sa prévalence locale à 1/20 492, la mutation c.525delT étant retrouvée à l'état homozygote chez 65 % des patients de leur cohorte[136]. Dans la pratique du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech, la mutation c.525delT du gène de la SGCG est systématiquement recherchée par séquençage Sanger chez tout patient de sexe masculin présentant un tableau DMD-like avec une étude du gène *DMD* négative (voir annexe 2).

2. SMA :

L'Amyotrophie Spinale (SMA) désigne un groupe de maladies neuromusculaires héréditaires caractérisées par une dégénérescence progressive des motoneurons alpha de la corne antérieure de la moelle épinière. C'est une pathologie de transmission autosomique récessive, causée dans la grande majorité des cas par une délétion ou une mutation du gène *SMN1* (Survival Motor Neuron 1) sur le (bras long du chromosome 5). Bien que la classification internationale distingue quatre types cliniques selon l'âge de début et la sévérité du déficit

Aspects cliniques et génétiques de la dystrophie musculaire de Duchenne/Becker : 1ère série du service de Génétique–CHU Mohammed VI de Marrakech

moteur, c'est spécifiquement la SMA de type 3 (historiquement appelée maladie de Kugelberg–Welander) qui pose un problème de diagnostic différentiel avec les dystrophinopathies[137,138].

Tableau VII : Classification des différents types de SMA[139]

Type SMA (Proportion cas)	Âge de début symptômes	Développement moteur maximal	Aspects moteurs et autres	Pronostic sur « histoire naturelle »
SMA 0(<1%)	Fœtal	Aucun	Hypotonie majeure, arthrogrypose, Insuffisance respiratoire néonatale.	Décès dans les premières semaines
SMA 1(50%)	<2 sem. de vie (1a) <3 mois (1b) <6 mois (1c)	Aucun (possible contrôle de tête pour 1c)	Hypotonie sévère, insuffisance respiratoire, trouble de la déglutition	Décès ou ventilation permanente (>16h/jour) avant âge 2 ans
SMA 2(30%)	6–18 mois	Station assise (rarement station debout)	Faiblesse proximale, scoliose, atteinte respiratoire	Espérance de vie entre 3–5ème décennie, selon atteinte/stratégie ventilatoire
SMA 3(20%)	<3 ans (3a) 3–12 ans (3b) 12–18 ans (3c)	Marche	Perte de la marche (type 3a/b), scoliose et atteinte respiratoire possible	Espérance de vie quasi–normale (surtout si type 3b)
SMA 4(<1%)	Adulte	Normal	« Légère » faiblesse musculaire	Espérance de vie normale

La SMA de type 3 constitue un diagnostic différentiel important car elle partage avec les dystrophinopathies la topographie du déficit moteur. L'atteinte du motoneurone se traduit cliniquement par une faiblesse musculaire bilatérale, symétrique et à prédominance proximale, touchant essentiellement la ceinture pelvienne avant de s'étendre à la ceinture scapulaire[137]. Cliniquement, ce déficit engendre un tableau très proche de celui observé dans la myopathie de Duchenne : un retard des acquisitions motrices, des troubles de la marche (marche dandinante), des chutes fréquentes et des difficultés à monter les escaliers et à se relever du sol se traduisant par un signe de Gowers positif[140,141].

Malgré ce mimétisme, plusieurs éléments cliniques permettent d'orienter vers une origine neurogène. Le signe le plus discriminant est l'examen des ROT qui sont conservés au stade initial de la DMD, alors qu'ils sont précocement abolis ou nettement diminués dans la SMA de type 3[137]. L'inspection peut également révéler des signes de dénervation tels que des fasciculations ou un tremblement fin des doigts. De plus, on retrouve typiquement une pseudohypertrophie des mollets dans les dystrophinopathies, tandis que la SMA de type 3 s'accompagne classiquement d'une amyotrophie[142].

Sur le plan biologique, le dosage des CPK constitue également un élément d'orientation: elles sont normales ou modérément élevées dans la SMA de type 3, se distinguant des élévations massives des dystrophinopathies[143]. L'EMG objective un tracé neurogène (pauvre en unités motrices, potentiels de grande amplitude) et non myogène[144]. Le diagnostic de certitude est apporté par la génétique moléculaire, qui met en évidence la délétion homozygote de l'exon 7 et/ou 8 du gène SMN1[145,146].

3. EDMD :

La Dystrophie Musculaire d'Emery–Dreifuss (EDMD) est une myopathie génétique distincte appartenant au groupe des nucléopathies (maladies de l'enveloppe nucléaire). L'EDMD résulte de l'altération des protéines de l'enveloppe nucléaire, principalement l'émérine

ou les lamines A/C[147]. Ces protéines jouent un rôle crucial dans l'intégrité mécanique du noyau et la régulation de l'expression génique musculaire et cardiaque[148]. Il existe trois phénotypes principaux : la forme historique liée à l'X (EDMD1, gène *EMD*), qui touche les garçons et constitue un diagnostic différentiel important de la DMD/BMD, la forme autosomique dominante (EDMD2, gène *LMNA*), ainsi qu'une forme autosomique récessive plus rare (EDMD3, gène *LMNA*)[147].

L'EDMD1 est évoquée comme diagnostic différentiel principalement en raison de son mode de transmission (phénotype lié à l'X) et de son profil évolutif. Comme pour les dystrophinopathies, la maladie touche essentiellement les garçons et se manifeste par un déficit musculaire progressif avec amyotrophie. Elle peut être confondue avec une Dystrophie Musculaire de Becker chez l'adolescent ou le jeune adulte en raison de la préservation prolongée de la marche[149].

Le diagnostic différentiel repose sur l'identification d'une triade clinique spécifique qui permet d'orienter fortement vers une EDMD :

1. Les rétractions tendineuses précoces touchant typiquement les coudes, les chevilles et le rachis cervical. Dans la DMD, les rétractions sont plus tardives et secondaires à la perte de mobilité[147].
2. Une faiblesse musculaire et une amyotrophie d'évolution lente, de topographie initialement huméro-péronière (muscle releveur du pied, biceps, triceps), s'étendant ultérieurement aux muscles des ceintures scapulaire et pelvienne[147].
3. Une atteinte cardiaque variable pouvant se manifester par des troubles de la conduction et du rythme avec un risque significatif de mort subite. Cette atteinte cardiaque peut être inaugurale et disproportionnée par rapport à l'atteinte musculaire[147].

D'autres éléments paracliniques peuvent également étayer le diagnostic. Les CPK sont normales ou modérément élevées, généralement de l'ordre de 2 à 10 fois la normale, ce qui représente un argument contre une dystrophinopathie[150]. Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse moléculaire des gènes *EMD* et *LMNA*[149].

4. Glycogénose de type II :

La Glycogénose de Type 2, ou Maladie de Pompe, est une pathologie métabolique rare appartenant au groupe des maladies de surcharge lysosomale. Elle résulte d'un déficit enzymatique en alpha-glucosidase acide (GAA), enzyme responsable de la dégradation du glycogène lysosomal en glucose. Ce déficit entraîne une accumulation progressive et toxique de glycogène au sein des lysosomes, particulièrement dans les cellules des muscles squelettiques, cardiaques et les muscles lisses[151].

C'est une maladie autosomique récessive liée au gène *GAA* (sur le chromosome 17)[152]. Elle présente un spectre clinique continu. La forme infantile classique est très sévère, mais c'est la forme tardive, débutant après l'âge d'un an et continuant jusqu'à l'âge adulte, qui pose un problème majeur de diagnostic différentiel avec les dystrophinopathies[153].

Dans ses formes à début tardif, la Maladie de Pompe se manifeste par une faiblesse musculaire progressive à prédominance proximale, touchant d'abord les membres inférieurs. On retrouve des difficultés à la marche, à la montée des escaliers et au relèvement du sol (signe de Gowers positif). Par ailleurs, les taux de CPK sont également élevés (souvent entre 2 et 15 fois la normale)[154].

Un élément discriminant majeur est la disproportion entre l'atteinte respiratoire et l'atteinte motrice. Contrairement à la DMD, où l'atteinte respiratoire est tardive et survient après la perte de la marche, la maladie de Pompe se caractérise par une atteinte précoce du diaphragme. Cela se manifeste par un essoufflement à l'effort, une orthopnée, des troubles du sommeil ou des céphalées matinales[155]. La confirmation du diagnostic se fait par la

mesure de l'activité enzymatique de l'alpha-glucosidase acide, qui est effondrée chez les patients atteints. Si ce test est positif, le diagnostic sera confirmé par l'analyse génétique du gène *GAA*[156].

VIII. LE CONSEIL GÉNÉTIQUE :

Le conseil génétique est une consultation spécialisée assurée par un médecin généticien et représente un acte de médecine préventive par excellence. Il a pour but d'évaluer le risque de survenue ou de récurrence d'une maladie ou d'une malformation dans la descendance d'un couple, chez les apparentés d'un sujet atteint ou dans une population à risque. Il représente un processus médical de communication entre le médecin généticien et un consultant, afin de proposer à celui-ci les différentes solutions qui s'offrent à lui pour avoir des enfants normaux et de l'aider dans sa décision. Cet acte médical consiste à expliquer, avec des termes adaptés, le diagnostic, le mode de transmission, le type d'analyse effectuée, ses résultats ainsi que leurs conséquences. De plus, il permet d'informer sur la possibilité et les modalités du diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures[157].

La chronologie du conseil génétique par rapport à la révélation du handicap est importante. Une consultation trop précoce risque d'être mal acceptée par un couple uniquement préoccupé par l'avenir de l'enfant. À l'inverse, une consultation trop retardée risque d'être négligée par le médecin traitant et la famille, et seulement sollicitée lorsqu'une grossesse ultérieure est déjà en cours. Dans le cadre des dystrophinopathies, une parfaite connaissance de la pathologie, de son pronostic et des éventuelles perspectives thérapeutiques est indispensable pour donner les informations les plus appropriées. Dans l'idéal, une étroite collaboration entre le médecin traitant et le médecin généticien permet d'optimiser le conseil génétique[158].

Une fois la mutation caractérisée chez le cas index, l'étape suivante consiste à déterminer si la mère est conductrice de l'anomalie génétique ou non. Cette information est

capitale pour évaluer le risque de récurrence. Pour ce faire, il est nécessaire de distinguer deux cas cliniques initiaux :

3. Cas familial

Une femme est définie comme "conductrice obligatoire" dans deux situations précises. La première situation est celle où cette femme a eu au moins deux garçons atteints de la maladie. La deuxième situation correspond au cas où une femme a un seul fils atteint, mais possède également un autre apparenté masculin malade dans sa lignée maternelle, comme un frère ou un oncle. Dans ces cas, la mère porte obligatoirement la mutation génétique[159].

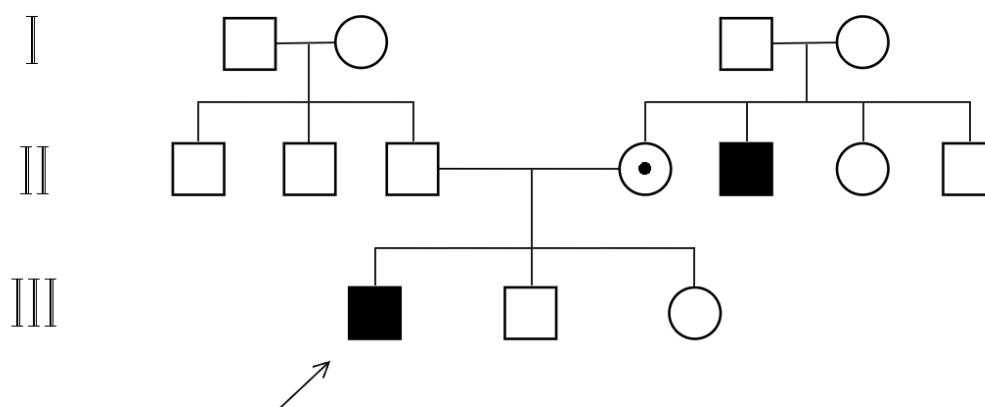


Figure 59 : Arbre généalogique illustrant un cas familial de DMD

4. Cas sporadique

La situation est plus complexe lorsqu'il n'y a qu'un seul garçon malade dans la famille. On parle alors de cas sporadique ou isolé. Trois scénarios différents peuvent expliquer l'origine de la maladie :

1. Le premier est une mutation de novo apparue accidentellement chez l'enfant[9].
2. Le deuxième scénario est une mutation de novo apparue accidentellement chez la mère. Elle est devenue conductrice lors de son propre développement et est la première de sa famille à porter l'anomalie[9].
3. Le troisième scénario est une transmission familiale cachée. La maladie s'est transmise silencieusement par les femmes de la famille sans qu'aucun garçon de la famille ne soit malade, et la mère a ainsi hérité la mutation[9].

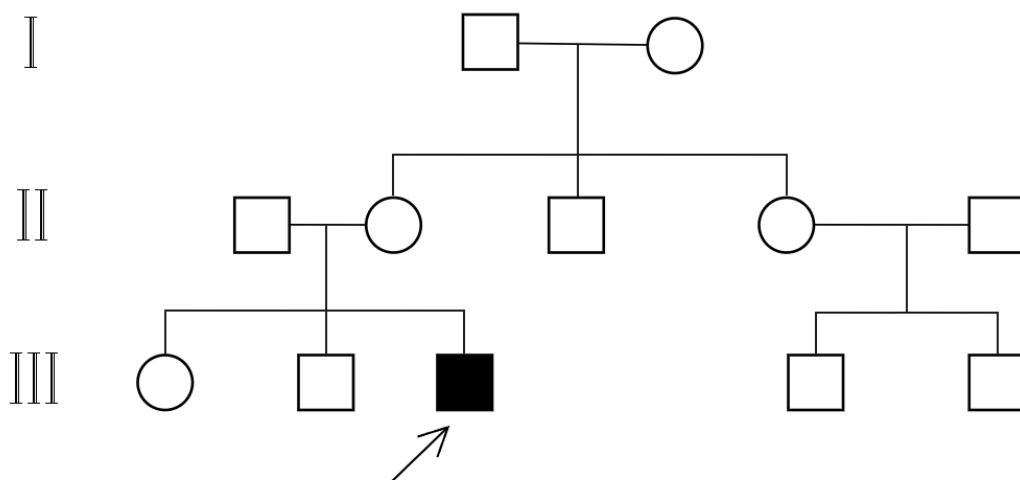


Figure 60 : Arbre généalogique illustrant un cas sporadique de DMD

Historiquement, le dosage des CPK était l'examen principal pour tenter de dépister les femmes conductrices. On observait des taux élevés chez environ 50 à 70% d'entre elles. Cependant, cette méthode manquait de précision et de sensibilité. Un résultat normal ne permettait pas d'affirmer avec certitude qu'une femme n'était pas porteuse de la mutation[160].

Par ailleurs, la prise en charge des femmes conductrices ne se limite pas à l'évaluation du risque de transmission. Elles ne sont pas de simples conductrices asymptomatiques de la maladie. Une proportion non négligeable peut développer une atteinte cardiaque, avec des estimations variables selon les cohortes et les définitions[103].

La stratégie actuelle repose sur la recherche directe de la mutation par MLPA. Une fois la mutation génétique identifiée chez le cas index, on la recherche spécifiquement chez la mère par prise de sang[60].

- Si le test est positif, la mère est confirmée conductrice. La transmission de la maladie suit alors le mode récessif lié à l'X. Pour chaque grossesse, le risque qu'un garçon soit malade est de 50%. De la même manière, le risque qu'une fille soit conductrice de la maladie, comme sa mère, est également de 50%[3].
- Si le test est négatif, la mère n'est pas porteuse de la mutation dans ses lymphocytes. Cependant, cela n'élimine pas totalement le risque pour une future grossesse en raison du mosaïcisme germinale[3].

Le mosaïcisme germinale est un concept crucial en conseil génétique pour les dystrophinopathies. Il désigne une situation où la mutation est absente des cellules somatiques de la mère, mais présente dans une partie de ses ovocytes. Le mosaïcisme germinale a lieu lorsque la mutation survient après la fécondation au cours du développement embryonnaire précoce, dans une cellule progénitrice de la lignée germinale. La mutation devient présente dans une fraction des gamètes alors qu'elle peut être absente des cellules somatiques[9].

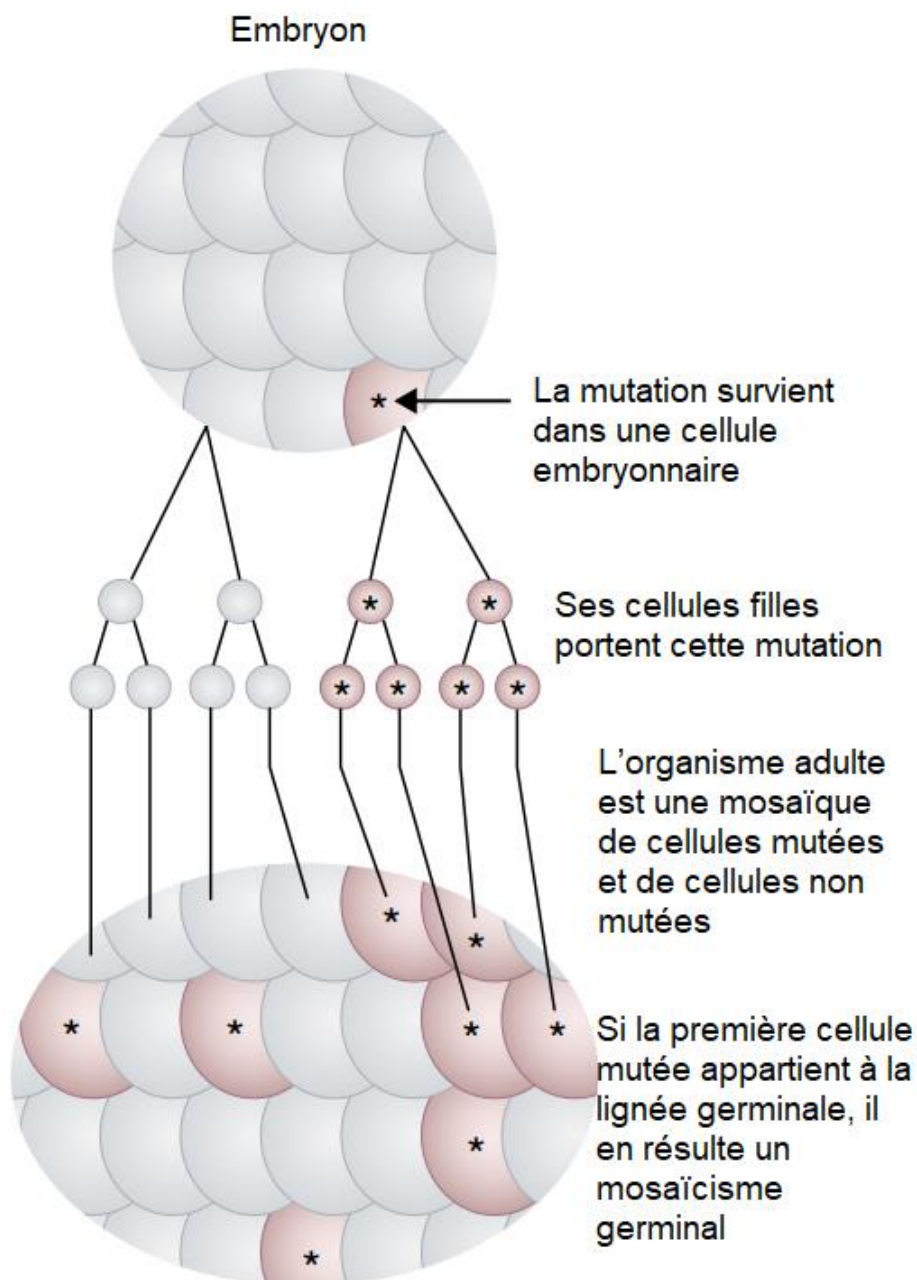


Figure 61 : Formation d'un mosaïcisme germlinal au cours du développement embryonnaire[9].

En pratique, même avec un test sanguin négatif chez la mère, le risque d'avoir un deuxième garçon atteint n'est pas nul. Ce risque de mosaïcisme germlinal est estimé entre 15

et 20 %[3]. Par conséquent, un diagnostic prénatal doit être discuté pour les grossesses ultérieures[161].

Au-delà des parents du cas index, le conseil génétique doit s'étendre à la famille élargie. Il est nécessaire d'informer les apparentées de la lignée maternelle (sœurs de la mère, cousines, tantes) qu'elles peuvent également être à risque de transmettre la maladie. Si la mère du cas index a hérité la mutation de sa propre mère, ses sœurs ont alors un risque de 50 % d'être elles aussi conductrices[9].

IX. Le Diagnostic Prénatal :

Le diagnostic prénatal (DPN) s'inscrit dans une démarche de médecine prédictive visant à dépister in utero la présence d'anomalies génétiques. Il doit impérativement être précédé d'une consultation de conseil génétique pour expliquer au couple le risque, les techniques de prélèvement, leur fiabilité et les risques associés[9].

Dans le cas spécifique des maladies liées à l'X comme les dystrophinopathies, la stratégie diagnostique suit une logique séquentielle. Dès le début de la grossesse, la première étape consiste à déterminer le sexe du fœtus sans toucher à la grossesse. Cela se fait par une simple prise de sang chez la mère, généralement vers 6–8 semaines d'aménorrhée (SA). La technique recherche la présence du gène SRY (spécifique au chromosome Y) dans l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel[9].

- Si le résultat indique un fœtus féminin, aucun geste invasif n'est nécessaire car le risque est écarté, la grossesse est suivie normalement[162].
- Si le résultat indique un fœtus masculin, il existe un risque de 50 % qu'il soit atteint. Un diagnostic invasif est alors indispensable pour vérifier son statut génétique[3].

En première intention, la biopsie de trophoblaste, ou choriocentèse, est privilégiée car elle permet un diagnostic précoce. Elle se pratique généralement entre 12 et 14 SA et consiste

à prélever des villosités choriales (futur placenta) par voie trans-cervicale ou trans-abdominale sous contrôle échographique. Son avantage majeur est la rapidité de prise en charge, mais elle comporte un risque de fausse couche estimé à 1–2 % ainsi qu'un risque de contamination de l'échantillon par des cellules maternelles[9].

L'amniocentèse intervient à un terme plus avancé, typiquement entre 14 et 17 SA. Cette technique repose sur la ponction de liquide amniotique contenant des amniocytes (cellules fœtales). Si elle nécessite souvent une culture cellulaire d'une durée de 10 à 15 jours pour l'analyse, elle présente l'avantage d'un risque de fausse couche plus faible que la choriocentèse, évalué autour de 0,5 %[9]. Il est à noter qu'il n'existe pas au Maroc de loi autorisant l'interruption médicale de grossesse en cas de maladie génétique. En effet, l'article 449 à l'article 458 du code pénal Marocain n'autorise l'interruption médicale de grossesse qu'en cas de danger vital pour la mère[163].

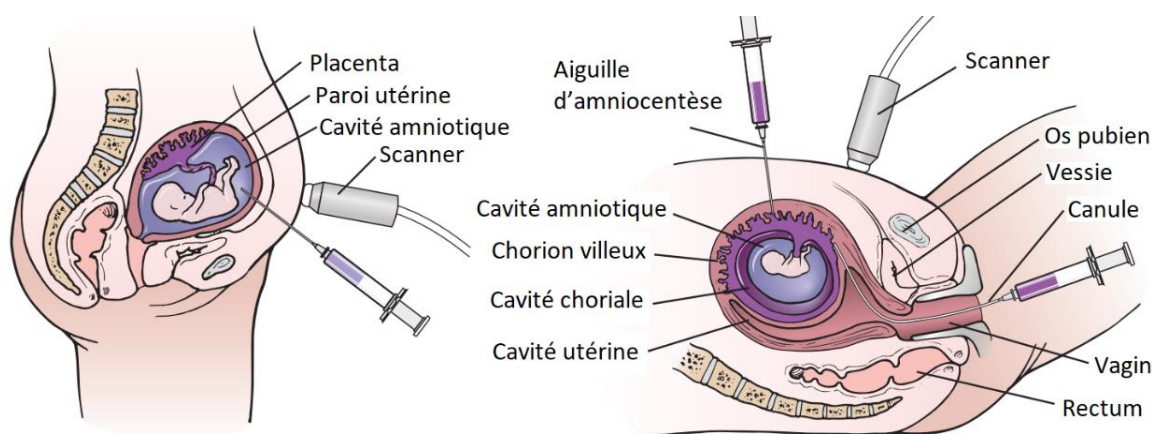


Figure 62 : Diagnostic Prénatal : amniocentèse (gauche) et choriocentèse (droite)[9]

X. Le Diagnostic Préimplantatoire :

Le Diagnostic Préimplantatoire (DPI) est une technique biologique qui combine génétique et Assistance Médicale à la Procréation (AMP). Sur le plan technique, il nécessite la

réalisation d'une Fécondation In Vitro (FIV) avec injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) pour obtenir des embryons en laboratoire[159].

Le principe repose sur le prélèvement d'une ou deux cellules (blastomères) à partir d'embryons âgés de 3 jours (stade 6–8 cellules) afin d'en analyser le matériel génétique. Ceci permet de déterminer le statut de chaque embryon vis-à-vis de la mutation avant toute implantation. Seuls les embryons identifiés comme non atteints sont ensuite transférés dans l'utérus maternel. Cette méthode permet ainsi d'initier une grossesse avec un embryon dont on sait à l'avance qu'il n'est pas porteur de la mutation génétique héréditaire, évitant le recours au diagnostic prénatal en cours de grossesse[12,159].

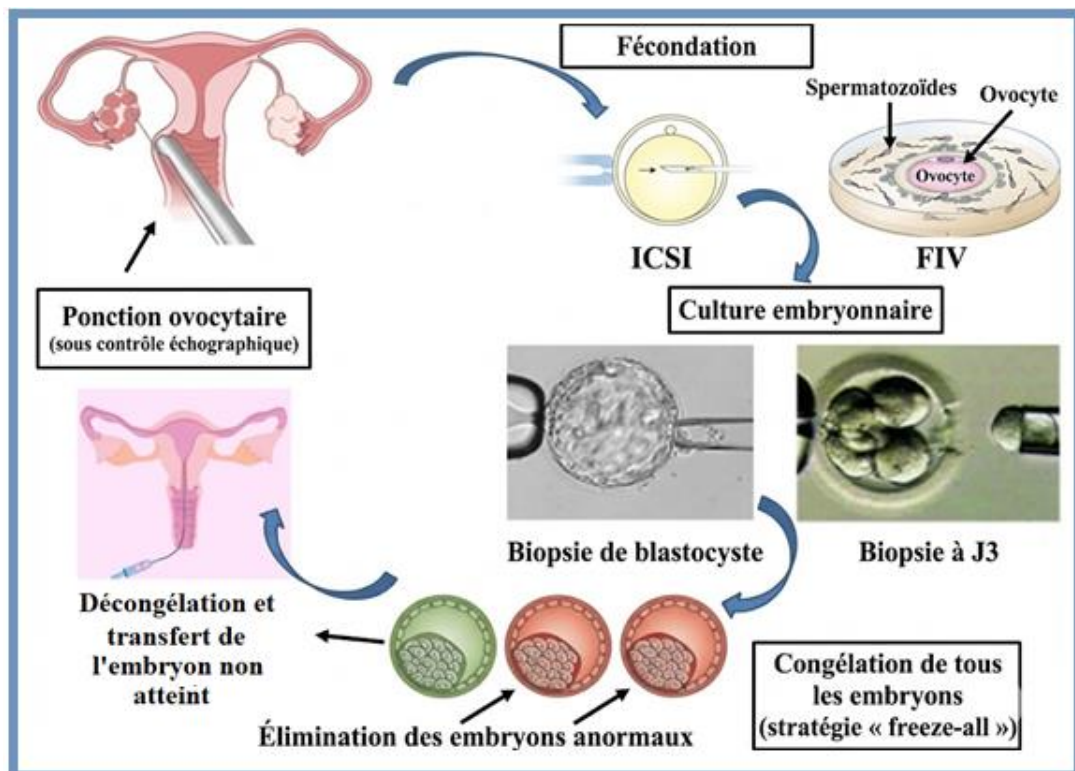


Figure 63 : Étapes du diagnostic préimplantatoire (FIV-ICSI, biopsie embryonnaire et transfert d'un embryon non atteint)[164]

XI. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :

1. Traitement pharmacologique :

Bien qu'aucun traitement pharmacologique ne permette à ce jour de guérir la DMD, la corticothérapie constitue la pierre angulaire de la prise en charge actuelle. Elle permet de modifier significativement l'histoire naturelle de la maladie en ralentissant le déclin de la force musculaire et en retardant l'apparition des complications majeures. Cependant, il est nécessaire de l'accompagner d'une gestion rigoureuse des effets secondaires, notamment endocriniens et osseux, ainsi que d'une prévention active des complications cardiaques[48].

La corticothérapie est aujourd'hui le seul traitement ayant démontré de manière robuste une efficacité sur le ralentissement de la progression de la maladie[48]. Elle est recommandée par les consensus internationaux de prise en charge. Les deux molécules les plus utilisées sont la Prednisone (ou prednisolone), généralement prescrite à la dose de 0,75 mg/kg/jour, et le Deflazacort, prescrit à 0,9 mg/kg/jour. Le choix entre ces deux molécules repose souvent sur leur profil d'effets secondaires, notamment la prise de poids, qui est généralement moins marquée avec le Deflazacort, bien que ce dernier puisse être associé à un risque accru de cataracte et de retard de croissance[165].

L'efficacité de la corticothérapie a été largement documentée. Elle permet une stabilisation de la force musculaire et une prolongation de la marche estimée entre 2 et 5 ans par rapport à l'histoire naturelle de la maladie sans traitement. Au-delà de la fonction motrice, elle joue un rôle protecteur essentiel en préservant la fonction respiratoire et en retardant l'apparition et la sévérité de la scoliose, réduisant ainsi le besoin d'intervention chirurgicale rachidienne[48].

Cependant, l'administration chronique de corticoïdes n'est pas anodine et impose une vigilance constante. Elle induit notamment une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, exposant le patient à un risque d'insuffisance surrénalienne aiguë en

cas d'arrêt brutal du traitement ou de stress physiologique majeur (infection sévère, traumatisme, chirurgie). La prévention de cette complication repose sur l'information des familles et l'établissement d'un protocole de "doses de stress" d'hydrocortisone[48].

Au-delà de ce risque aigu, l'administration des corticoïdes au long cours retentit progressivement sur le métabolisme osseux et endocrinien. La fragilité osseuse est exacerbée par la diminution de l'activité physique et nécessite une stratégie préventive. Les dernières recommandations indiquent qu'une supplémentation systématique en Vitamine D et Calcium est nécessaire pour maintenir une densité minérale osseuse adéquate, couplée à une surveillance régulière par ostéodensitométrie et radiographies du rachis afin de dépister précocement l'ostéoporose et les fractures vertébrales. En cas de fractures, l'utilisation de Bisphosphonates par voie intraveineuse (comme le pamidronate ou le zolédronate) est indiquée[86]. Enfin, la corticothérapie chronique est souvent associée à un retard de croissance et à un retard pubertaire. La surveillance et la consultation d'un endocrinologue sont donc essentielles[48].

L'atteinte cardiaque est une manifestation constante de la DMD et une cause majeure de morbidité. La dégénérescence des cardiomyocytes débute tôt dans l'enfance. C'est pourquoi un suivi cardiologique régulier est recommandé dès le diagnostic[86]. L'objectif est de mettre en place une cardioprotection précoce bien avant l'apparition des signes d'insuffisance cardiaque, stade auquel les lésions myocardiques sont souvent irréversibles. Ainsi, un traitement cardioprotecteur est recommandé dès les premiers signes de dysfonction ventriculaire gauche à l'imagerie, et est souvent initié de manière prophylactique vers l'âge de 10 ans, même en l'absence de symptômes[98].

L'arsenal thérapeutique repose sur une combinaison de molécules :

- Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) (Périndopril, Énalapril) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) en cas de mauvaise tolérance

aux IEC, constituent le traitement de première ligne pour retarder le remodelage ventriculaire[86].

- Les Bêta–bloquants (Carvedilol, Bisoprolol) sont couramment associés pour leur double action protectrice sur le myocarde et préventive des troubles du rythme[86].
- L'adjonction d'Antagonistes des Minéralocorticoïdes (comme l'Eplérénone) est envisagée pour renforcer l'action anti–fibrotique. Des études ont suggéré leur effet bénéfique sur la préservation de la fonction cardiaque[86].

2. Prise en charge Rééducative :

L'approche thérapeutique dans les dystrophinopathies ne se limite pas à la pharmacologie, elle repose sur une gestion proactive des conséquences inéluctables de la dégénérescence musculaire. Cette prise en charge multidisciplinaire vise à anticiper les complications orthopédiques et respiratoires pour préserver au maximum la qualité de vie du patient tout au long de l'évolution de la maladie[86].

Sur le plan orthopédique, la stratégie de rééducation doit s'adapter à chaque stade de la maladie. Au stade ambulatoire, l'objectif prioritaire est la lutte contre les rétractions tendineuses, en particulier au niveau des tendons d'Achille et des fléchisseurs de hanche, qui compromettent la marche. La kinésithérapie quotidienne, associée au port nocturne d'orthèses cruro–pédiées ou de cheville–pied, est recommandée pour maintenir l'extensibilité musculo–tendineuse. Il est toutefois crucial de souligner que si l'activité physique est bénéfique, les exercices excentriques ou à haute résistance sont formellement contre–indiqués car ils accélèrent les lésions musculaires chez les patients. À l'inverse, l'exercice aérobie à intensité modérée, comme la natation, est encouragé[48].

Sur le plan chirurgical, une vigilance particulière s'impose lors de tout épisode fracturaire ou de chirurgie osseuse en raison du risque d'embolie graisseuse décrit chez ces patients[86,166]

L'évolution vers la perte de la marche marque un tournant décisif. L'introduction du fauteuil roulant électrique doit être vue comme un outil d'autonomie et non d'échec. À ce stade, la prévention de la scoliose devient l'enjeu majeur[86]. L'effondrement du rachis, conséquence de la faiblesse des muscles paravertébraux, a un retentissement direct sur la fonction respiratoire. Ainsi, l'arthrodèse vertébrale est souvent indiquée de manière précoce, dès que la courbure dépasse 20 à 30 degrés et qu'elle est évolutive, pour stabiliser le tronc et préserver la fonction respiratoire[86].

L'atteinte des muscles respiratoires suit une évolution parallèle à l'atteinte motrice, bien que ses manifestations cliniques soient souvent retardées. La faiblesse progressive du diaphragme et des muscles intercostaux conduit inévitablement à un syndrome restrictif et à une hypoventilation alvéolaire. La prise en charge respiratoire est donc devenue le déterminant majeur de l'amélioration de l'espérance de vie dans la DMD[86,105].

La prophylaxie des complications infectieuses est la première ligne de défense, reposant sur une vaccination systématique contre la grippe et le pneumocoque[86]. Cependant, le risque majeur réside dans l'incapacité progressive à tousser efficacement, ce qui expose le patient à l'encombrement bronchique et aux atélectasies[86,105]. Dès que le débit de pointe à la toux devient insuffisant (< 270 L/min), l'introduction de techniques de toux assistée mécaniquement (insufflation–exsufflation mécanique) devient impérative pour suppléer à la défaillance des muscles expiratoires[86]. Parallèlement, des techniques de recrutement du volume pulmonaire et hyperinflation pulmonaire mécanique sont préconisées dès que la CVF atteint 60% ou moins pour maintenir la compliance de la cage thoracique qui tend à s'enraidir[86].

La prise en charge nutritionnelle est un défi constant qui évolue avec la maladie. Au stade ambulatoire, et particulièrement sous corticothérapie, le risque principal est l'obésité, qui aggrave la perte de mobilité. À un stade plus avancé, la problématique s'inverse avec un risque de dénutrition favorisé par l'amyotrophie, le ralentissement de la vidange gastrique et les troubles de la déglutition. Le dépistage systématique de la dysphagie est dès lors impératif pour prévenir la survenue de pneumopathies d'inhalation. La pose d'une gastrostomie doit être discutée de manière anticipée, non pas dans l'urgence, mais comme un moyen de sécuriser les apports hydriques et caloriques pour maintenir l'état général. La constipation, conséquence de l'immobilité et de la faiblesse des muscles abdominaux, doit également être traitée de façon adaptée[48].

3. Thérapies innovantes :

3.1 Restauration du cadre de lecture par la technique du saut d'exon

Cette approche thérapeutique représente l'exemple emblématique de la médecine de précision dans les maladies neuromusculaires. Elle repose sur une stratégie de modification de l'ARN pré-messager pour contourner la mutation génétique.

La majorité des patients atteints de DMD présentent des délétions d'un ou plusieurs exons qui rompent le cadre de lecture de l'ARNm. Cette rupture entraîne l'apparition prématurée d'un codon stop, conduisant à la dégradation de l'ARNm par le mécanisme NMD ou à la production d'une protéine tronquée et instable, rapidement dégradée[12].

L'objectif du saut d'exon est de transformer ce phénotype DMD sévère en un phénotype BMD plus modéré.

Le principe repose sur l'utilisation d'Oligonucléotides Antisens (AON). Ce sont de petites séquences d'acides nucléiques synthétiques chimiquement modifiées pour résister aux nucléases. Ces AON s'hybrident spécifiquement à des séquences régulatrices de l'épissage situées sur l'ARN pré-messager, au niveau de l'exon cible. En masquant ces sites, les AON

empêchent le spliceosome de reconnaître l'exon visé. L'exon ciblé est alors exclu de l'ARNm mature final. Ce saut permet de rétablir le cadre de lecture. La traduction de cet ARNm modifié aboutit à la production d'une dystrophine raccourcie, manquant certains segments du domaine en bâtonnet, mais conservant ses domaines N-terminal et C-terminal essentiels à sa fonction d'ancrage. Cette dystrophine est similaire à celle observée chez les patients atteints de dystrophie de Becker[26].

Actuellement, les thérapies de saut d'exon utilisent principalement la chimie des Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers (PMO). Contrairement aux acides nucléiques naturels, les PMO possèdent un squelette neutre, donc une absence de charge électrique, ce qui limite les interactions toxiques non spécifiques et confère un excellent profil de sécurité. L'éligibilité à ces traitements est strictement dépendante du génotype du patient[26].

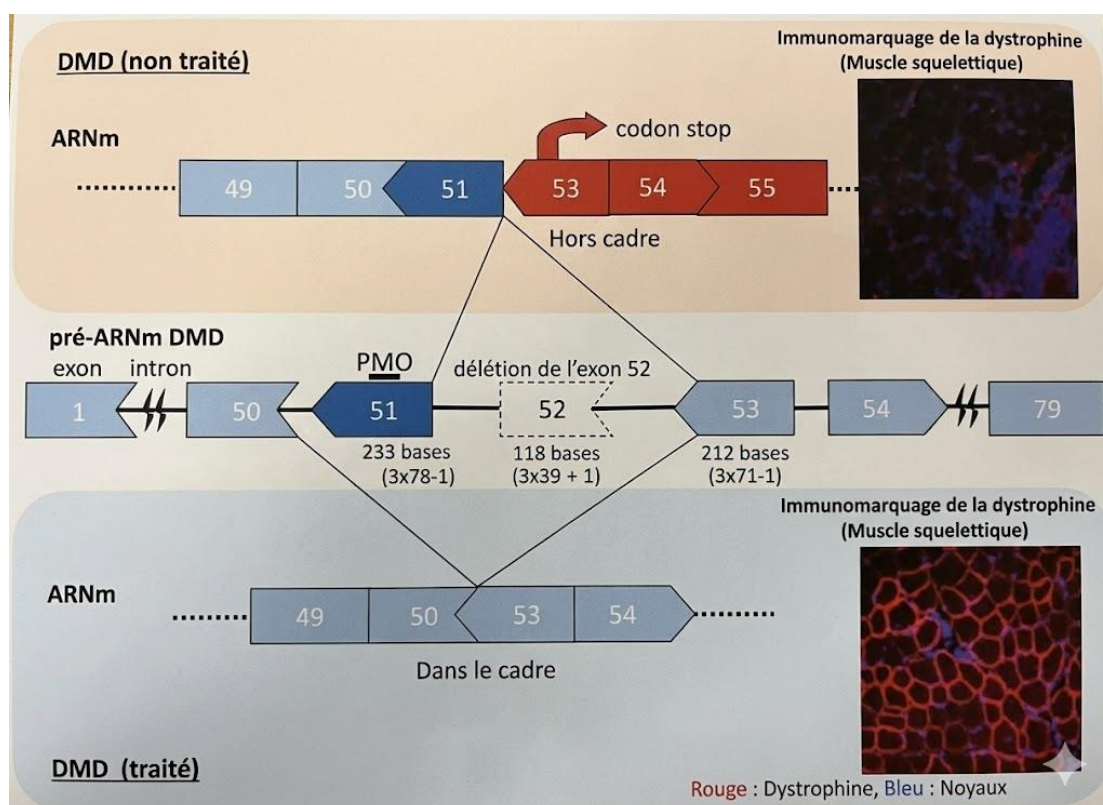


Figure 64 : Saut de l'exon 51 par PMO permettant la restauration du cadre de lecture[167]

- **Le saut de l'exon 51 : Eteplirsen**

L'exon 51 est la cible thérapeutique la plus fréquente, concernant environ 13 à 14 % des patients DMD[3]. L'Eteplirsen (Exondys 51®) a été la première molécule de cette classe approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) en septembre 2016. Les études de Mendell et al. ont montré une production modeste de dystrophine (augmentation de 0,28 % à 0,44 % par rapport à la ligne de base selon les méthodes de quantification) et un ralentissement du déclin de la marche[168].

- **Le saut de l'exon 53 : Golodirsén et Viltolarsén**

Le saut de l'exon 53 s'adresse à environ 8 à 10 % des patients. Deux molécules ont reçu une approbation : le Golodirsén (Vyondys 53®) et le Viltolarsén (Viltepso®). Le Viltolarsén a notamment montré dans les essais de phase II de Clemens et al. une augmentation plus significative des taux de dystrophine (jusqu'à 5,9 % du niveau normal en moyenne) et une stabilisation de la fonction motrice[3,7].

- **Le saut de l'exon 45 : Casimersén**

Ciblant environ 8 % de la population DMD, le Casimersén (Amondys 45®) a été approuvé par la FDA en 2021. Il utilise la même plateforme chimique PMO que l'Eteplirsén et le Golodirsén[3,169].

3.2 Limites et considérations cliniques

Bien que révolutionnaire, cette approche présente plusieurs limites qu'il convient de souligner :

1. **Une efficacité variable** : Les taux de dystrophine restaurés restent faibles (< 10 % du normal) et hétérogènes d'un patient à l'autre[170]. Il existe un débat scientifique persistant sur le seuil minimal de dystrophine nécessaire pour un bénéfice clinique. Cette incertitude explique la divergence réglementaire actuelle : alors que la FDA a approuvé ces molécules sur la base de ce biomarqueur, l'EMA (Agence Européenne des

Médicaments) a, à ce jour, refusé l'autorisation de mise sur le marché de l'Eteplirsén, jugeant les preuves d'efficacité clinique insuffisantes[171].

2. **La nécessité d'un traitement chronique** : Contrairement à la thérapie génique, les AON ont une demi-vie courte et ne modifient pas l'ADN. Ils nécessitent donc des perfusions intraveineuses hebdomadaires à vie[170].
3. **La spécificité mutationnelle** : Cette stratégie est par définition personnalisée. Environ 30 % des patients DMD sont éligibles à l'un des sauts d'exon actuellement disponibles (51, 53, 45). Pour les patients porteurs d'autres mutations (délétions rares ou duplications), cette approche nécessite le développement de molécules spécifiques non disponibles à ce jour[172].

3.3 Approche ciblant la traduction : La translecture du codon stop :

Alors que le saut d'exon vise les anomalies de l'épissage, la stratégie de translecture s'adresse spécifiquement aux mutations ponctuelles de la séquence codante.

Cette approche thérapeutique cible les mutations non-sens, qui représentent environ 10 à 15 % des cas de DMD (nmDMD). Ces mutations se caractérisent par le remplacement d'un nucléotide unique transformant un codon codant en un codon stop prématuré (UAA, UAG ou UGA) au milieu de l'ARNm. La conséquence est l'arrêt brutal de la traduction par le ribosome. La protéine résultante, incomplète et instable, est dégradée[173].

Les composés de translecture (RTC) interagissent avec la sous-unité ribosomale pour diminuer la fidélité de la reconnaissance du codon stop. Ils favorisent l'insertion d'un ARN de transfert dit "proche-cognat" (near cognate), c'est-à-dire un ARNt dont l'anticodon est suffisamment similaire pour être accepté par le ribosome malgré l'absence de correspondance parfaite, au niveau du site du codon stop prématuré. Cela permet au ribosome de passer outre ce signal d'arrêt prématuré et de poursuivre la traduction jusqu'au codon stop naturel à la fin

de la protéine. L'objectif est de restaurer la production d'une dystrophine complète, bien que comportant potentiellement un acide aminé différent au site de la mutation[173,174].

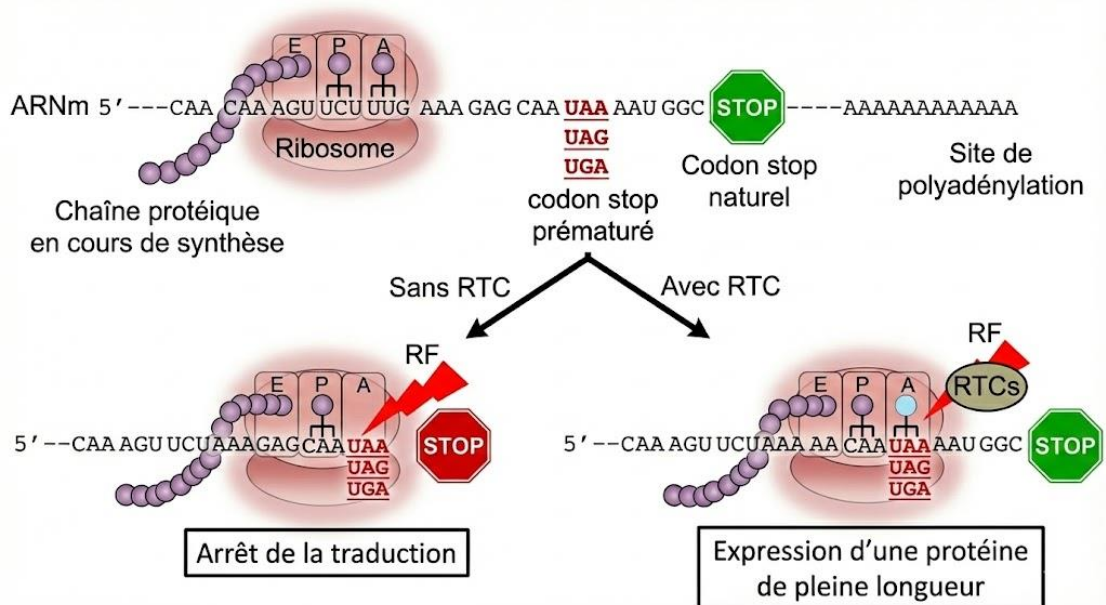


Figure 65 : Schématisation du principe de translecture d'un codon stop prématuré[175]

➤ **L'Ataluren (Translarna®)**

L'Ataluren est la première molécule de cette classe thérapeutique développée pour la DMD. Contrairement aux AON, il s'agit d'une petite molécule chimique administrée par voie orale, ce qui représente un avantage majeur en termes de qualité de vie pédiatrique. Son mécanisme n'affecte pas les codons stop naturels (qui sont entourés de contextes de séquence spécifiques), minimisant ainsi le risque de produire des protéines aberrantes trop longues dans le reste de l'organisme[174,176].

Le développement clinique de l'Ataluren a été marqué par des résultats complexes, illustrant les défis de l'évaluation thérapeutique dans les maladies lentement progressives. L'étude pivot de phase 3, ACT DMD (McDonald et al., 2017), a comparé l'Ataluren au placebo chez 228 patients. Bien que le critère d'évaluation principal (6 minute walk test) n'ait pas atteint la significativité statistique sur la population globale, une analyse de sous-groupe a

démontré un bénéfice significatif chez les patients en phase de déclin ambulatoire (marchant entre 300 et 400 mètres à l'inclusion). Dans ce sous-groupe, l'Ataluren a permis de ralentir la perte de la marche de manière cliniquement pertinente[177].

De plus, les données de Mercuri et al., 2020 issues du registre STRIDE ont suggéré que le traitement prolongé par Ataluren retardait l'âge de la perte de la marche de plusieurs années (environ 3,5 ans) par rapport à l'histoire naturelle de la maladie[178].

Sur le plan réglementaire, il existe une différence notable entre l'Europe et les États-Unis. En Europe, l'Ataluren a bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle dès 2014, permettant aux patients d'accéder à ce traitement curatif. Toutefois, ce statut reste soumis à des réévaluations périodiques par l'EMA pour confirmer le rapport bénéfice/risque à long terme. Après plusieurs réexamens, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a conclu que l'efficacité n'était pas confirmée, conduisant à la décision de non-renouvellement par la Commission européenne le 28 mars 2025[179]. À l'inverse, aux États-Unis, la FDA n'a pas encore approuvé le médicament, exigeant des preuves d'efficacité supplémentaires avant d'autoriser sa commercialisation[180].

3.4 Thérapie génique de remplacement

Alors que les approches ciblant l'ARN telles que le saut d'exon ou la translecture nécessitent une administration répétée et ne corrigent pas le défaut génétique fondamental, la thérapie génique de remplacement (Gene replacement therapy) vise à apporter une copie fonctionnelle du gène *DMD* directement aux cellules musculaires. Le principe de cette thérapie repose sur l'utilisation d'un vecteur capable de livrer le gène thérapeutique à l'intérieur des myocytes.

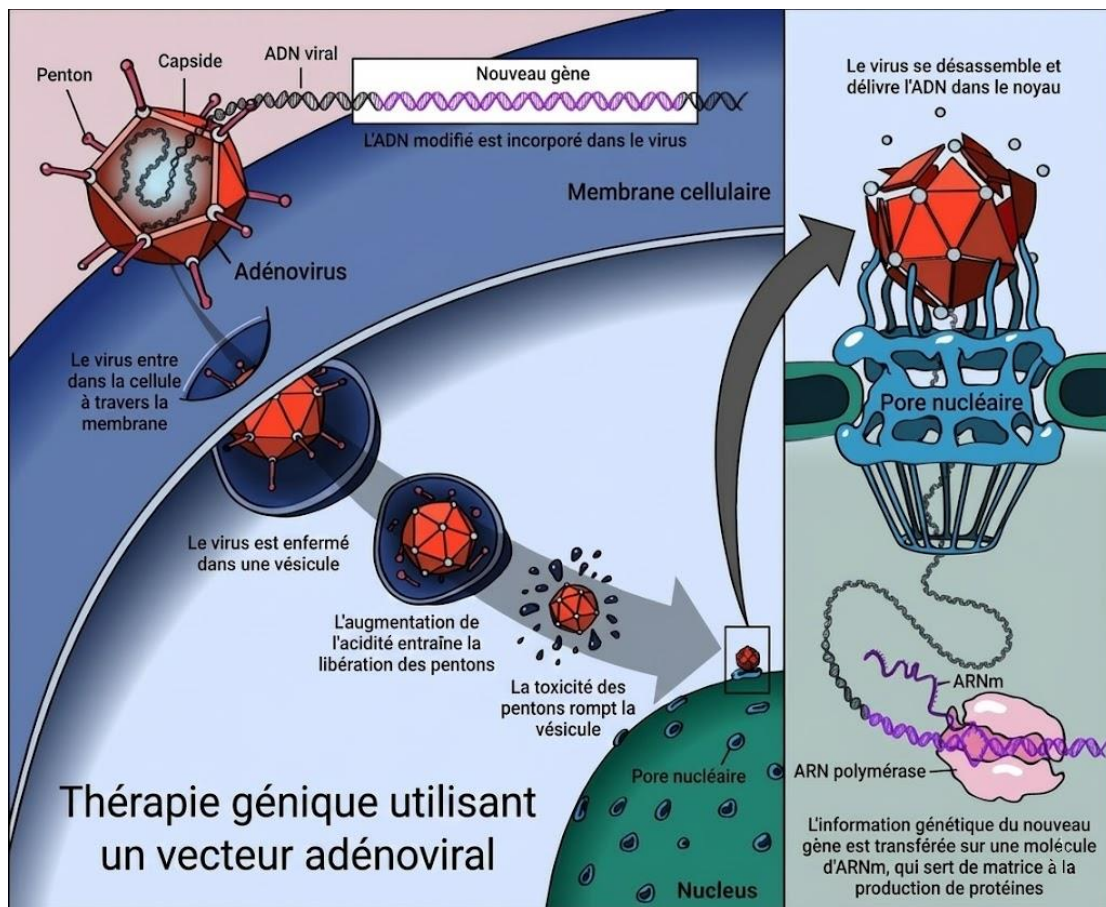


Figure 66 : Principe général de la thérapie génique par vecteur viral (exemple illustré avec un vecteur adénoviral)[181]

Dans le domaine des myopathies, les virus adéno–associés (AAV) sont devenus les principaux vecteurs utilisés. Ces petits virus non pathogènes sont privilégiés pour leur excellente capacité à pénétrer dans le tissu musculaire strié et cardiaque, ainsi que pour leur profil de sécurité favorable (faible risque d'intégration aléatoire dans le génome de l'hôte)[182,183].

Le développement de la thérapie génique pour la DMD s'est longtemps heurté à un obstacle majeur : la taille exceptionnelle du gène de la dystrophine. Le gène *DMD* est le plus grand gène humain. Même sa version codante (ADNc) mesure environ 11 à 14 kb. Or, un

vecteur AAV ne peut contenir qu'environ 4,7 kb d'ADN. Il est donc physiquement impossible d'encapsuler le gène complet de la dystrophine dans un vecteur AAV[182].

Pour contourner cette limite, des stratégies d'ingénierie moléculaire ont permis de développer des gènes synthétiques raccourcis, appelés micro-dystrophines. La micro-dystrophine a été conçue en ne gardant que les extrémités N-terminale et C-terminale essentielles, et en réduisant drastiquement le nombre de répétitions centrales (par exemple, de 24 à 4 ou 5) pour tenir dans le vecteur AAV[184].

Le médicament pionnier de cette classe est le Delandistrogène moxeparvec (Elevidys®). Il utilise un vecteur AAVrh74 couplé à un promoteur spécifique MHCK7. Les résultats publiés par Mendell et al. (2020) et les données ultérieures ont démontré une stabilisation, voire une amélioration des scores moteurs chez les jeunes garçons traités (4–5 ans), comparés à l'histoire naturelle de la maladie[185].

Bien que porteuse d'un immense espoir, cette thérapie n'est pas dénuée de risques et de contraintes :

1. L'injection d'une charge virale massive peut déclencher des réactions immunitaires sévères. Des cas de myosites aiguës et de myocardites ont été rapportés. De plus, les patients possédant déjà des anticorps naturels contre l'AAVrh74 sont actuellement inéligibles au traitement[186].
2. Après une administration systémique d'un vecteur AAV, une réponse humorale anti-capside avec production d'anticorps neutralisants est attendue. Cette immunité acquise constitue un obstacle majeur à une ré-administration ultérieure du même sérotype, si l'effet du traitement venait à s'estomper avec le temps[187].
3. Certains génotypes, notamment les délétions incluant les exons 8 et/ou 9, constituent une contre-indication absolue à ce traitement. En raison de l'absence totale

d'expression endogène de ces épitopes protéiques, ces patients ne disposent pas de tolérance immunitaire envers ces domaines. L'expression thérapeutique de la micro-dystrophine expose donc à un risque majeur de réaction immunitaire à médiation cellulaire dirigée contre le transgène[188].

En juin 2023, la FDA a accordé une approbation accélérée pour Elevidys chez les enfants ambulants âgés de 4 à 5 ans. En juin 2024, l'indication a été élargie aux patients ambulants et non ambulants âgés de 4 ans et plus avec mutation confirmée du gène *DMD*[189]. Toutefois, après la survenue de cas d'insuffisance hépatique aiguë chez des patients non ambulants, la FDA a révisé l'autorisation en novembre 2025 et restreint Elevidys aux seuls patients ambulants âgés de 4 ans et plus[190].

3.5 Correction définitive par édition génomique (CRISPR/Cas9) :

Si la thérapie génique de remplacement permet d'apporter une copie fonctionnelle du gène, elle ne corrige pas le gène muté endogène du patient. L'édition génomique constitue une avancée majeure de la médecine de précision. Elle consiste à intervenir directement sur la séquence d'ADN pour la réparer de manière permanente. Cette modification est transmise aux cellules filles lors de la division cellulaire, offrant une guérison définitive après une intervention unique[12].

L'outil emblématique de cette révolution est le système CRISPR/Cas9 (ou "Ciseaux Moléculaires"). Il associe une endonucléase (Cas9) capable de couper l'ADN double brin, et un ARN guide (ARNg) qui dirige cette coupure vers une séquence cible spécifique[191].

Initialement identifié chez les procaryotes, le système CRISPR–Cas constitue un mécanisme d'immunité adaptative permettant aux bactéries de se défendre contre les infections virales. Lors d'une première exposition à un bactériophage, la bactérie intègre des fragments de l'ADN viral au sein de son propre génome, au sein de locus spécifiques appelés "Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats" (CRISPR). Ces séquences servent

de mémoire immunitaire à la bactérie : lors d'une infection ultérieure par le même agent pathogène, ces séquences sont transcrites en ARNg qui s'associent à l'enzyme Cas9. Le complexe ARNg–Cas9 reconnaît alors la séquence virale correspondante et clive l'ADN du virus, neutralisant l'infection. Ce système a été adapté pour une application thérapeutique en remplaçant la séquence d'origine virale par un ARNg synthétique conçu pour cibler un locus du génome humain : celui-ci redirige Cas9 vers le gène contenant la mutation chez le patient, afin d'y induire une cassure double brin, déclenchant les mécanismes de réparation cellulaire[192].

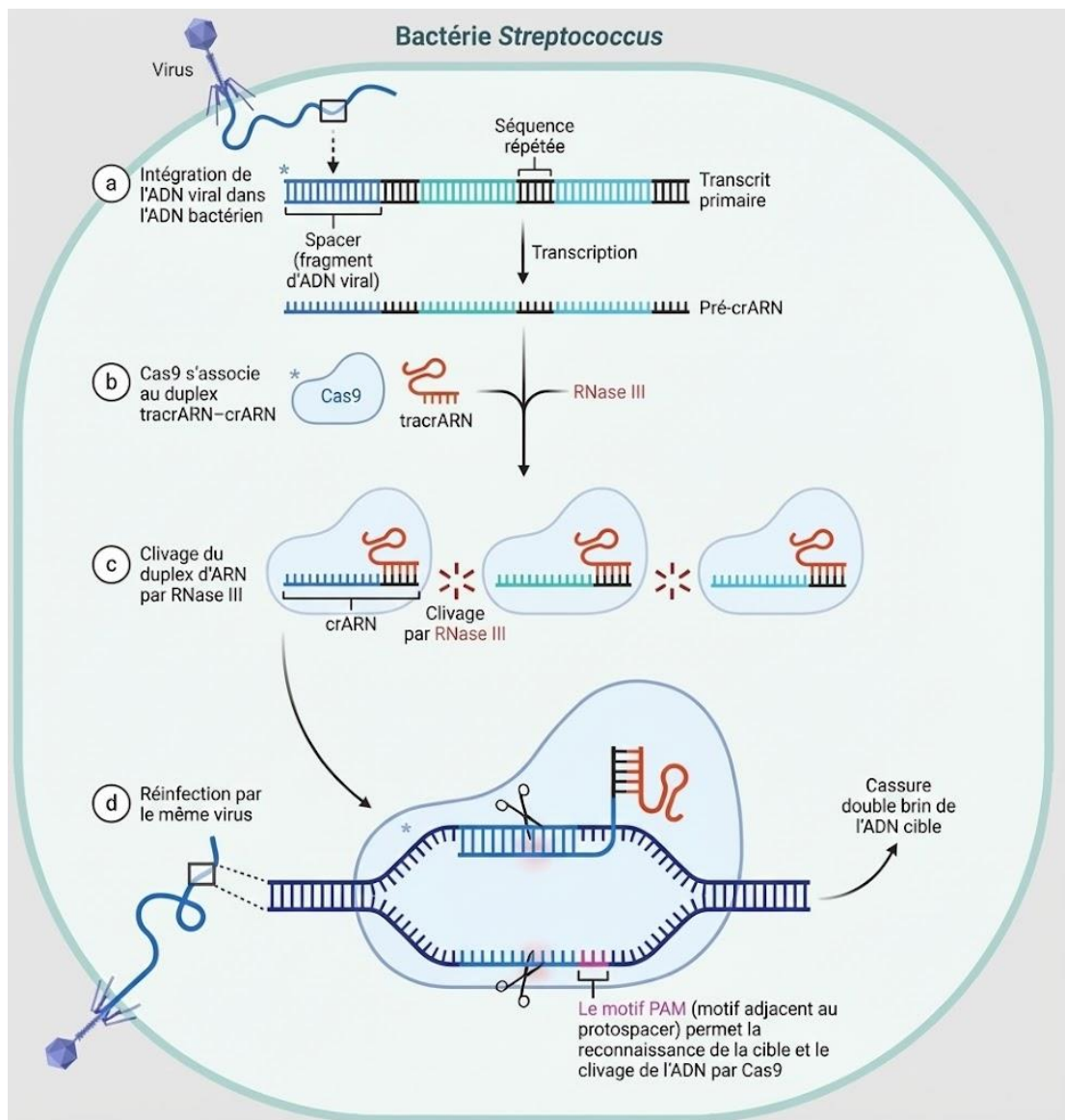


Figure 67 : Principe du système CRISPR–Cas9 chez les bactéries[193]

Dans le cas spécifique de la DMD, la stratégie thérapeutique dominante ne vise pas la réparation exacte de la mutation ponctuelle, car le mécanisme de recombinaison homologue nécessaire est quasi inopérant dans les cellules post-mitotiques. L'approche privilégiée exploite donc la jonction d'extrémités non homologues (NHEJ) pour relier les extrémités d'ADN et réaliser un saut d'exon[194].

En pratique, une paire d'ARNg spécifiques est conçue pour cibler les régions introniques de part et d'autre de l'exon muté. La cellule répare ensuite la cassure en recollant les extrémités via ce mécanisme NHEJ, ce qui élimine définitivement l'exon du chromosome. Cela permet de rétablir le cadre de lecture directement au niveau de l'ADN. La cellule musculaire produira alors un ARNm corrigé traduit en une protéine dystrophine tronquée mais fonctionnelle similaire au phénotype Becker[195].

Des équipes pionnières, comme celle d'Eric Olson, ont démontré l'efficacité de cette approche sur des modèles canins de DMD, avec une restauration spectaculaire de l'expression de la dystrophine (jusqu'à 90 % des taux normaux dans le cœur) après une seule injection systémique[196].

Bien que prometteuse, cette approche reste pour l'instant au stade préclinique ou en phase très précoce pour la DMD, en raison de défis majeurs qui doivent être résolus :

1. Comme pour la thérapie génique classique, l'administration systémique nécessite des doses virales très élevées pour atteindre l'ensemble des muscles, exposant au risque d'hépatotoxicité et de réponse inflammatoire systémique sévère[197].
2. Il existe un risque théorique que la nucléase Cas9 clive l'ADN à des sites non désirés du génome, pouvant potentiellement induire des mutations délétères ou oncogéniques[198].
3. La protéine Cas9 est d'origine bactérienne, généralement issue de *S. aureus* ou *S. pyogenes*. Elle est par conséquent hautement immunogène chez l'homme. Une réponse lymphocytaire T cytotoxique dirigée contre les fibres musculaires exprimant la Cas9 exposerait à une lyse musculaire[199].

3.6 Voies Alternatives et Perspectives :

En parallèle des stratégies visant la restauration directe de la dystrophine, d'autres axes de recherche se concentrent sur la compensation de son absence ou la gestion des conséquences secondaires de la maladie, offrant ainsi des traitements potentiellement indépendants du type de mutation.

- **Surexpression de l'Utrophine**

L'utrophine est une protéine homologue à la dystrophine, naturellement exprimée en grande quantité durant la vie fœtale, mais dont l'expression est largement réduite chez l'adulte[200]. L'utrophine est capable de se substituer fonctionnellement à la dystrophine en se liant au complexe DGC et à l'actine[201].

Le concept thérapeutique est de reproduire le phénotype fœtal afin de réactiver l'expression de l'utrophine et stabiliser le sarcolemme[201].

Cette stratégie présente un avantage théorique majeur : elle est applicable à tous les patients, quelle que soit leur mutation. De plus, l'utrophine étant une protéine endogène, est associée à un risque immunitaire théoriquement nul, contrairement aux transgènes de micro-dystrophine[201]. Si les essais cliniques de molécules telles que l'Ezutromid ont été arrêtés pour manque d'efficacité, la recherche de nouvelles molécules capables de stimuler la production d'utrophine se poursuit[202].

En conclusion, les données actuelles suggèrent que l'avenir thérapeutique ne réside pas dans une monothérapie unique, mais dans une stratégie combinatoire. Si des thérapies géniques actuelles permettent une conversion phénotypique vers une forme modérée de type Becker, elles ne restituent pas une architecture musculaire physiologique. La stratégie future repose donc sur une approche synergique visant à traiter l'anomalie génétique primaire et préserver le tissu musculaire via des anti-fibrotiques ou métaboliques. L'objectif est de

transformer cette affection pédiatrique sévère et à évolution rapide, en une pathologie chronique, compatible avec une espérance de vie prolongée.



DISCUSSION DES RESULTATS



I. Données Épidémiologiques

1. Âge au diagnostic :

Dans notre série, l'âge au diagnostic était médian de 8 ans (moyenne $8,46 \pm 3,88$; extrêmes 1–26), la majorité des cas étant identifiés entre 5 et 10 ans. Ce résultat est supérieur aux grandes cohortes populationnelles nord-américaines, qui rapportent un âge au diagnostic autour de 5 ans. L'âge au diagnostic dans notre série est, en revanche, proche de plusieurs séries hospitalières en Asie et au Moyen-Orient, où cet âge se situe fréquemment vers 7–8 ans. [203–205]

Ces écarts d'une série à l'autre peuvent s'expliquer par des différences de parcours de soins (suivi pédiatrique régulier, délai avant le dosage des CPK et la réalisation des tests génétiques), et de contexte (antécédents familiaux, facteurs socio-économiques). Par ailleurs, des revues récentes confirment que, malgré une symptomatologie initiale souvent visible dès 2–3 ans, le diagnostic est établi le plus souvent entre 4 et 5 ans dans les pays disposant de filières structurées, soulignant un goulot d'étranglement dans le parcours diagnostique. [54]

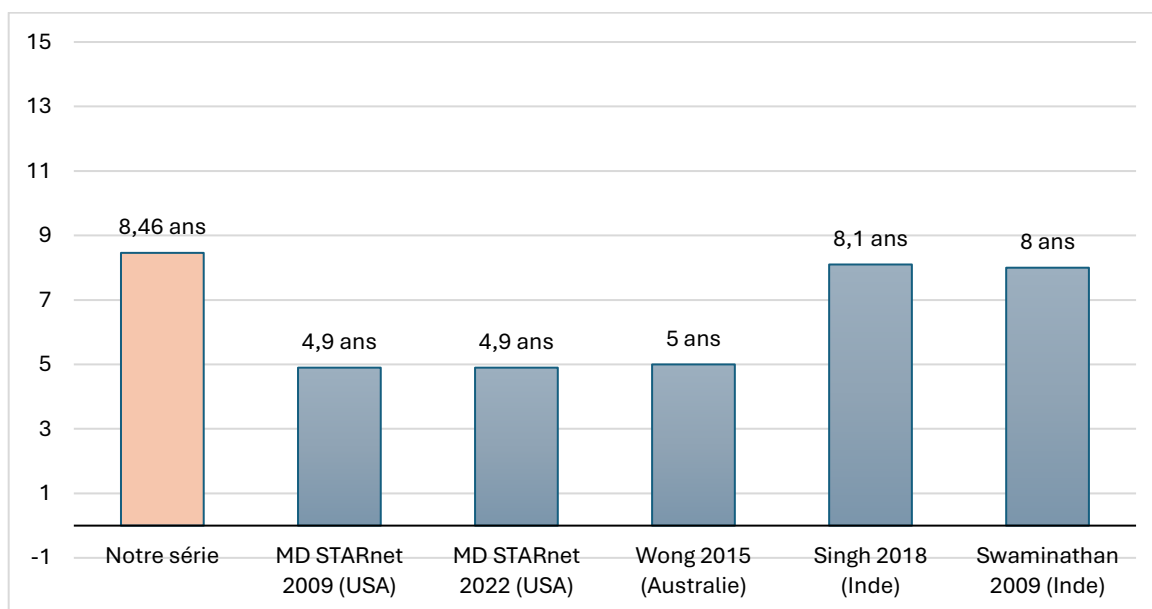


Figure 68 : Moyenne de l'âge au moment du diagnostic

2. Origine géographique des patients

Dans notre série, la provenance des patients était dominée par la région Marrakech–Safi (50,0 %), suivie de Souss–Massa (15,1 %) et Drâa–Tafilalet (15,1 %). Cette distribution est cohérente avec un recrutement de proximité autour du CHU Mohammed VI de Marrakech, établissement de référence de la région Marrakech–Safi et pôle de recours pour les régions limitrophes, ce qui explique la prédominance des cas locaux et de ses régions voisines.

Les séries marocaines publiées sont majoritairement monocentriques et reflètent elles aussi un ancrage régional du recrutement, sans toutefois fournir une répartition détaillée par régions administratives, limitant la comparaison directe [68,206,207].

À l'échelle nationale, les cohortes moléculaires confirment surtout le caractère multirégional des origines, ce qui concorde avec l'interprétation d'une distribution influencée par l'aire de couverture du CHU Mohammed VI de Marrakech.[208]

3. Spécialité du médecin référant

Dans notre série, la majorité des patients ont été adressés par un pédiatre (78,2%), suivis des neurologues (20,7 %), tandis que 1,1 % ont été adressés par un médecin généraliste. Ce schéma est concordant avec les données populationnelles MD STARnet, où l'évaluation initiale est le plus souvent réalisée par un pédiatre, avant l'orientation vers un neurologue/Centre de Référence Neuromusculaire[53].

Les travaux fondateurs de Ciafaloni et al. confirment d'ailleurs le rôle initial du soin primaire (consultation en moyenne à 3,6 ans), avant le dosage des CPK puis confirmation diagnostique, ce qui est en accord avec le résultat de notre étude [49].

Les recommandations de l'American Academy of Pediatrics positionnent explicitement la consultation pédiatrique comme le lieu de surveillance des retards moteurs et de l'initiation du bilan.[209]

II. Données Généalogiques

1. Consanguinité :

Dans notre étude, une consanguinité a été rapportée chez 21 patients (23,9 %), avec prédominance des liens de parenté de 4^e degré. Ce taux est cohérent avec l'estimation nationale marocaine à 22,79 % rapportée par Talbi et al. et avec des valeurs publiées dans des villes appartenant aux régions les plus représentées dans notre cohorte, notamment Marrakech 20,0 % et Safi 18,2 %, Casablanca 28,6 % et Settat 20,8 %, Béni Mellal 14,3 % et Khouribga 32,9 % [210].

Des études régionales récentes confirment des prévalences comparables ou supérieures, par exemple Chaouia 25,38 % [211], Doukkala 26,56 % [212], et une enquête analytique récente publiée dans la revue Eastern Mediterranean Health Journal de l'OMS retrouve un taux de consanguinité \approx 26,7 % en province de Settat [213].

2. Antécédents familiaux similaires et corrélation avec l'âge au diagnostic

Dans notre étude, 16 patients (18,2 %) présentaient des antécédents familiaux, tandis que 71 (81,8 %) étaient considérés comme sporadiques. Des données populationnelles du réseau MD STARnet rapportent une proportion nettement plus élevée de cas avec antécédent familial (\approx 48,9 %)[214]. D'autres séries situent ce taux dans une fourchette intermédiaire, à Taïwan, Liang et al. relèvent 43,5 % de familles avec antécédents [215].

Dans notre cohorte, l'âge moyen au diagnostic était de $7,4 \pm 4,5$ ans (médiane 6,5 ; IIQ 5,0–8,0) dans le groupe familial, contre $8,7 \pm 3,7$ ans (médiane 8,0 ; IIQ 6,0–10,0) chez les sporadiques. Cette différence est cohérente avec les données montrant une identification clinique plus précoce et une initiation plus rapide du bilan lorsqu'un antécédent est connu,

comme l'illustrent les études sur fratries où le cadet est diagnostiqué plus tôt que l'aîné (médianes 2,04 vs 4,96 ans) [59].

III. Données Cliniques

1. Âge d'apparition des premiers symptômes et délai diagnostique

Dans notre étude, l'âge d'apparition des premiers symptômes était de $5,47 \pm 2,94$ ans (médiane 5,0 ; IIQ 3,0–7,0), avec 40,0 % des débuts avant 5 ans, 50,6 % entre 5 et 8 ans et 9,4 % à partir de 9 ans. Le délai diagnostique était de 2,5 ans en médiane [IIQ 1–5], avec une moyenne de $3,3 \pm 2,6$ ans (extrêmes 0–11). Ces résultats s'inscrivent partiellement dans les ordres de grandeur rapportés par MD STARnet : qui décrivent des premiers signes autour de 2,5–2,7 ans et un délai moyen de 2,2–2,5 ans, resté globalement inchangé au cours des deux dernières décennies [49,53,55].

Au Royaume-Uni, Van Ruiten et al. retrouvent 1,6 an entre les premières inquiétudes parentales et la confirmation du diagnostic, avec un segment important du retard attribué au temps d'accès au dosage de la CPK [51].

Une autre synthèse récente de Mercuri et al. confirme que, malgré l'amélioration des tests génétiques, le délai diagnostique persiste autour de 2–3 ans [54].

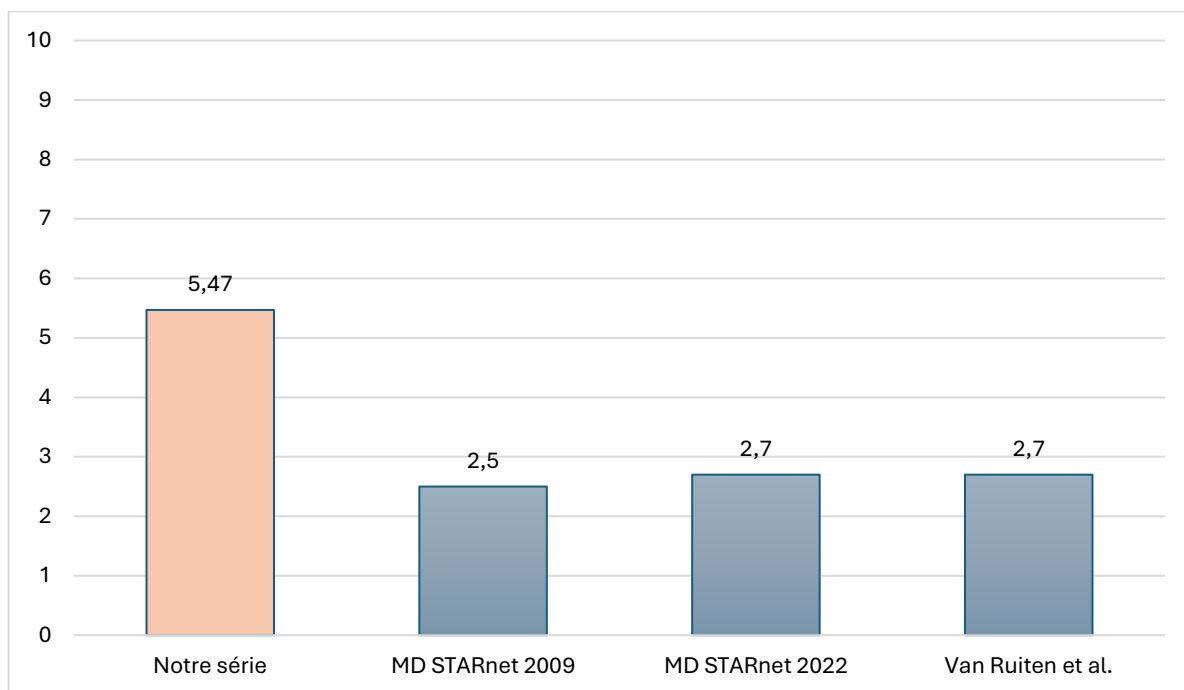


Figure 69 : Âge moyen des premiers symptômes.

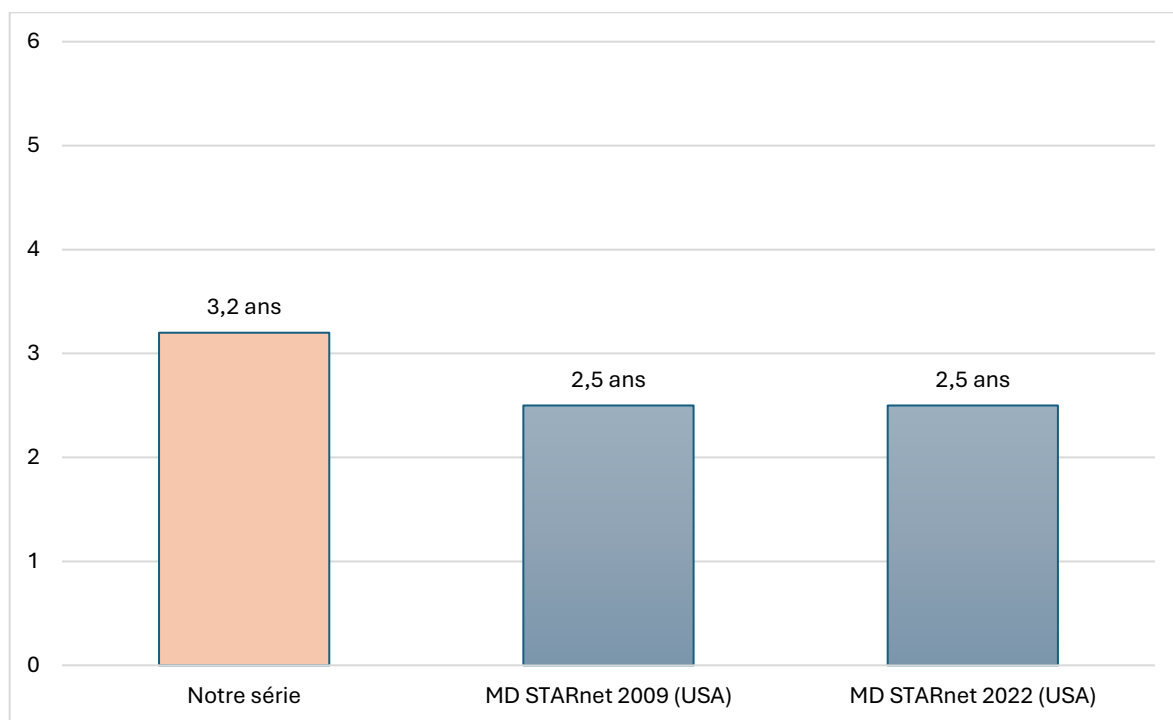


Figure 70 : Délai moyen de diagnostic.

2. Premier symptôme rapporté

Dans notre étude, le premier symptôme le plus fréquent était un trouble de la marche (56,5 %), suivi de la fatigabilité (49,4 %). Ce profil est en accord avec les données de la littérature, qui rapporte que les premiers signes identifiés par les parents sont surtout les retards moteurs et les troubles de la marche (démarche dandinante et marche sur la pointe des pieds) [3], [48], [54].

3. Troubles de la marche :

Dans notre étude, parmi les patients présentant des troubles de la marche, la marche dandinante et les chutes répétées étaient les plus fréquentes (~42–44 %), suivis par la difficulté à monter les escaliers (35,4 %), avec des manifestations moins courantes telles que la marche sur la pointe des pieds, une baisse du périmètre de marche, et plus rarement des douleurs musculaires. Ce profil est conforme aux descriptions de référence qui soulignent, dès l'enfance, la démarche dandinante et les difficultés à courir/monter les escaliers comme signes inauguraux dominants, associés à des chutes précoces [3,48,71].

La marche sur la pointe des pieds fait également partie des présentations initiales typiques rapportées dans les revues cliniques et les synthèses récentes[3,48].

La réduction du périmètre de marche observée dans notre série est cohérente avec l'endurance diminuée objectivée par le 6–Minute Walk Test dans les cohortes ambulatoires de DMD [216,217].

Les douleurs musculaires sont possibles au cours de l'évolution (tous stades confondus), même si elles ne constituent pas le motif inaugural le plus habituel [218].

Enfin, la faible prévalence de la difficulté à la course (2,1 %) apparaît sous-estimée compte tenu de son antériorité chronologique sur les autres troubles de la marche. Ce résultat

suggère un biais de déclaration, ce signe précoce étant probablement banalisé par l'entourage ou éclipsé par des motifs de consultation plus alarmants.

4. Signe de Gowers

Dans notre étude, le signe de Gowers était présent chez 43,2 % des patients. La fréquence du signe de Gowers est conforme aux descriptions pédiatriques qui en font un marqueur précoce mais non spécifique de myopathie[63,73].

5. Signe du Tabouret

Dans notre étude, le signe du tabouret était présent chez 78,4 % des patients. Cette fréquence est concordante avec la littérature [219].

6. La pseudohypertrophie des mollets

Dans notre étude, La pseudohypertrophie des mollets était présente chez 86,4 % des patients. Ce taux est concordant avec plusieurs séries étrangères : 90 % dans une cohorte indienne, 93,3 % dans une cohorte de 275 patients du Sud de l'Inde, et 94 % rapportés dans une autre revue clinique antérieure [62,204,205].

7. Développement moteur

Dans notre étude, un retard du développement moteur était rapporté chez 8,0 % des patients. La littérature trouve que la part d'enfants présentant un retard de la marche est le plus souvent plus élevée : 16,9 % n'atteignent pas la marche autonome à 18 mois (moyenne 16,35 mois vs 12,26 mois chez les témoins) [7].

La littérature décrit aussi des taux plus élevés: par exemple, 40 % de garçons DMD marchent après 18 mois (retard de la marche autonome) dans certaines séries classiques[220], tandis que des études contemporaines confirment une surreprésentation de retards moteurs précoce avec 42% des garçons qui marchent à 15 mois [220,221].

Sur le plan méthodologique, un biais de rappel des parents (recall bias) est bien décrit: l'âge de la marche autonome présente des pics à 12, 18, 24, 30 et 36 mois, suggérant un arrondi à des demi-années plutôt qu'un enregistrement au mois, ce qui peut sous- ou surestimer la fréquence des retards [220].

8. Autres Manifestations Cliniques

- **Déficit du membre supérieur**

Dans notre étude, un déficit du membre supérieur était observé chez 9,1 %, toujours associé à une atteinte des membres inférieurs. Ce profil est conforme à la chronologie clinique de la DMD, où la faiblesse proximale débute à la ceinture pelvienne avant de s'étendre à la ceinture scapulaire, rendant les déficits du membre supérieur moins fréquents au diagnostic chez l'enfant ambulant [3].

- **Autres signes cliniques retrouvés**

Dans notre étude, en dehors du tableau moteur principal, nous avons observé des ROT abolis chez 9,1 % et diminués chez 2,3 %, des rétractions tendineuses chez 3,4 %, ainsi que d'autres signes isolés. La diminution puis l'abolition des ROT s'inscrivent dans l'évolution attendue des myopathies proximales de la DMD (hyporéflexie/aréflexie), avec perte précoce possible du réflexe rotulien et conservation relative de l'Achilléen jusqu'à des stades plus avancés, surtout en l'absence de rétractions musculo-tendineuses [222].

Les rétractions tendineuses sont classiquement rapportées au cours de la DMD et augmentent avec l'âge et la progression fonctionnelle [70]

L'hyperlordose lombaire décrite de façon isolée dans notre série est un trouble postural connu du stade ambulant, en lien avec la faiblesse proximale et les rétractions tendineuses[222,223]

L'hypotonie généralisée décrite chez un patient n'est pas un élément typique de la présentation clinique des dystrophinopathies

Nous avons observé une pseudohypertrophie des deltoïdes, ce signe est décrit dans la littérature notamment via le "valley sign" (élargissement du deltoïde et de l'infra-épineux) [224]

Des ROT vifs ont été rapportés chez un seul patient ; ce n'est pas caractéristique d'une myopathie et peut faire évoquer une cause associée

IV. Données Paracliniques

1. Valeurs des CPK

Dans notre série, toutes les valeurs de CPK étaient au-dessus des valeurs normales, avec une médiane à 8 335 UI/L (extrêmes 638–173 146 UI/L). Ces ordres de grandeur sont concordants avec la littérature [3,49,53,68,225].

Les valeurs exceptionnellement très élevées peuvent refléter une myolyse transitoire (effort, traumatismes mineurs, injections intramusculaires), phénomène bien documenté dans l'interprétation de la CPK et pouvant majorer transitoirement le taux mesuré [226]

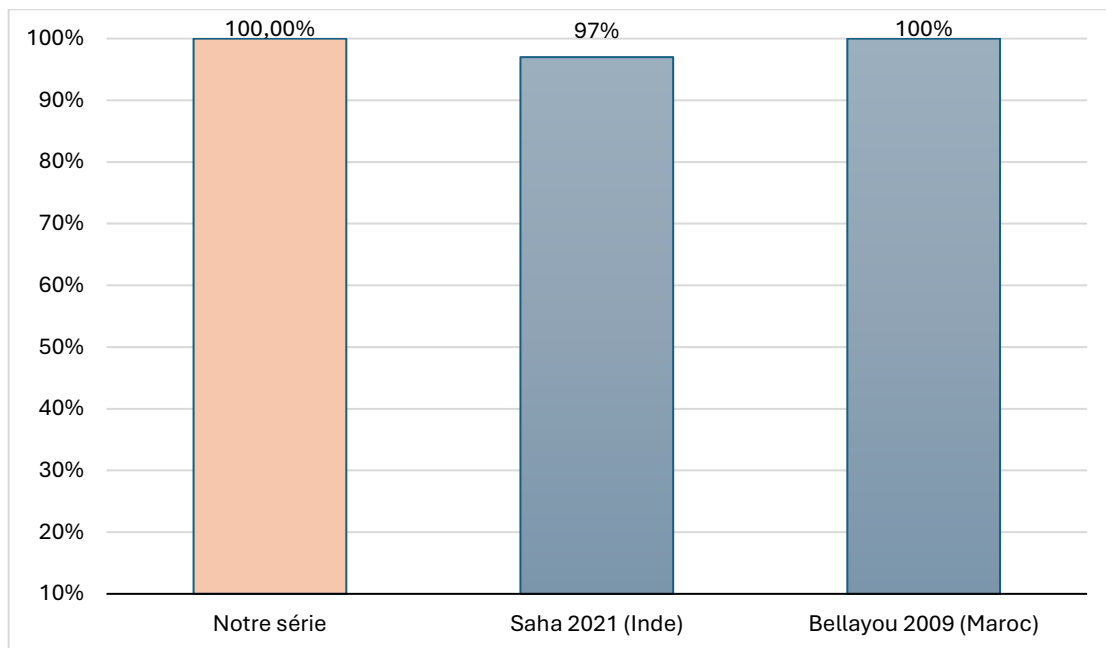


FIGURE 71 : POURCENTAGE DES PATIENTS AYANT DES CPK ÉLEVÉS.

2. EMG

Dans notre étude, un EMG a été réalisé chez 51,1 % des patients, avec un tracé myogène dans 97,8 % des cas. Ce résultat est en accord avec les données de la littérature [120]

3. Biopsie musculaire

Dans notre étude, une biopsie musculaire a été réalisée chez 10,2 % des patients, avec un aspect de dystrophie non spécifique dans 44,4 % des cas, un aspect en faveur d'une dystrophie de Duchenne dans 44,4 % des cas, et une myopathie inflammatoire mentionnée dans 11,2 % des cas. Ces résultats concordent avec la littérature qui rapporte une histologie dystrophique [227].

4. Échographie cardiaque et IRM cardiaque

Dans notre étude, une ETT a été réalisée chez 33% des patients. L'examen était strictement normal dans 96,6 % des cas et montrait une fuite mitrale minimale dans 3,4 % des cas, sans altération de la fonction systolique. Ce profil est attendu aux stades précoces [228].

5. Transaminases :

Dans notre série, des élévations d'ASAT/ALAT ont été relevées dans certains dossiers. Dans la littérature, les transaminases sont fréquemment élevées au cours des dystrophinopathies [229].

Plusieurs travaux soulignent que des hypertransaminasémies isolées peuvent révéler une atteinte musculaire et recommandent d'ajouter la CPK (\pm LDH) pour distinguer une cause extra-hépatique (muscle) d'une cause hépatique, plutôt que de multiplier les explorations du foie [230], [119,231].

Faute de recueil systématique des ASAT/ALAT, le nombre de patients testés est inconnu rendant la fréquence observée dans notre cohorte non interprétable.

V. Diagnostic génétique (moléculaire)

1. Méthodes de diagnostic moléculaire

Dans notre étude, la PCR multiplex a été la méthode principale jusqu'en 2024 (87,5 %), puis la MLPA a été introduite (12,5 %).

Parmi les patients re-testés par MLPA après une PCR multiplex initiale, deux cas notables sont observés. Chez le premier, la PCR multiplex évoquait une délétion de l'exon 43, la MLPA a confirmé la délétion de l'exon 43 et a mis en évidence un second segment délété distinct correspondant aux exons 31 à 40. Chez le second, la PCR multiplex n'avait identifié aucune délétion, la MLPA réalisée ultérieurement a révélé une délétion isolée de l'exon 18.

Ce gain est attendu : la PCR multiplex ne cible que les points chauds et ne détecte pas les duplications, alors que la MLPA explore les 79 exons et met en évidence les duplications en plus des délétions avec une sensibilité supérieure [129,232,233].

2. Type et répartition des mutations du gène *DMD*

Dans notre étude, la répartition des mutations du gène *DMD* était dominée par les délétions d'exons (97,7 %) avec des duplications beaucoup plus rares (2,3%). Nos résultats sont supérieurs aux séries internationales où les grands réarrangements représentent en moyenne \approx 75–80 % des mutations (dont \approx 55–65 % de délétions et \approx 6–14 % de duplications) et où les petites mutations comptent pour \approx 20–25 %.

Les données TREAT–NMD portant sur 7149 mutations rapportent 80 % de grandes mutations : 86 % délétions d'exons et 14 % de duplications ; ainsi que 20 % de petites mutations, concordantes avec d'autres travaux [3,60,234]. Des cohortes régionales récentes retrouvent également des répartitions voisines: en Inde [235], en Iran [236] et en Chine [237].

Ces écarts s'expliquent par notre démarche diagnostique : Jusqu'en 2024, l'absence de la MLPA rendait impossible la détection des duplications. Ceci a comme conséquence directe l'enrichissement de la proportion des délétions observée dans nos résultats.

De même, en l'absence du séquençage du gène *DMD* par NGS dans le service de génétique, les mutations ponctuelles restent non détectées.

3. Exons impliqués dans les mutations génétiques

La prédominance distale observée (atteinte 45–55 chez 73,3 % des patients délétés) est en accord avec de nombreuses séries montrant la concentration majeure des délétions sur le bloc 45–55 : \approx 60 % des délétions dans un document de synthèse de AFM–Téléthon [238] ; 70–83 % dans plusieurs cohortes régionales tandis que le point chaud proximal (\approx exons 2–20 ou 3–9 selon les études) arrive en seconde position [236,239–241].

Des cohortes de référence confirment cette prédominance distale : au Japon, Takeshima et al. rapportent une concentration de délétions dans le point chaud 45–55 (série de 442 cas). Aartsma–Rus et al. rappellent également ce même point chaud distal [122,242].

Des analyses complémentaires (Okubo et al., OJRD 2017) ainsi que d'autres plus récentes (Frontiers 2024 ; Gatto et al., 2024) sont également en cohérence avec nos exons les plus touchés (50, 51, 46–48) [243–245].

Les données marocaines vont dans le même sens. Dans l'étude rétrospective de Selouani Y. de 2020 par PCR multiplex, $\approx 73\%$ des délétions se situaient sur le point chaud distal 44–52, $\approx 17\%$ au proximal 3–19, une étude marocaine antérieure (Sbiti et al. 2002) rapportait déjà 81% de délétions en 43–52[207].

Au total, la prépondérance du point chaud 45–55 et la contribution moindre du proximal observées dans notre cohorte sont conformes aux revues internationales et cohérentes avec les séries marocaines historiques fondées sur PCR multiplex.

4. Nombre total d'exons délétés par patient

La distribution de la taille des délétions ($25,6\%$ mono-exon ; $55,8\%$ pour 2–5 exons ; moyenne 3,2 exons) est cohérente avec de grandes séries où les petites délétions sont majoritaires : $\approx 24\text{--}26\%$ de mono-exon, et $\approx 65\text{--}70\%$ de délétions ≤ 6 exons en Inde [76], $\approx 90\%$ de délétions ≤ 10 exons rapporté dans une cohorte en Chine [246].

Plusieurs études confirment en outre la fréquence élevée des délétions multiexoniques courtes sur le segment 45–52/45–55, ce qui contribue à tirer la moyenne vers des tailles modérées, comme observé chez nous (France, Italie, Inde, Pologne, séries multicentriques) [45,76,244,247,248]

5. Répartition des phénotypes :

Les dystrophinopathies forment un spectre clinique et moléculaire où la distinction entre les phénotypes DMD et BMD constitue un découpage nosologique pragmatique, sans frontière génétique nette, avec des zones de chevauchement et des formes intermédiaires[79]. Dans la littérature, la distinction entre DMD et BMD repose sur la confrontation de plusieurs niveaux d'information, en commençant par l'étude moléculaire du gène *DMD* (règle du cadre de lecture), l'analyse quantitative de la dystrophine tissulaire, et enfin sur l'évolution clinique et fonctionnelle, notamment l'âge de perte de la marche[48,79].

Dans le cadre de cette étude, l'application systématique de ces standards n'a pas été possible. Sur le plan moléculaire, la MLPA n'a été introduite dans le service qu'à partir de 2024 et n'a concerné que 11 patients. De même, les données immuno-histochimiques étaient inconstantes, la biopsie musculaire n'ayant été réalisée que chez 9 patients. Enfin, compte tenu du caractère rétrospectif et descriptif de notre étude et du fait que les patients ont été vus ponctuellement dans le cadre du diagnostic génétique, nous ne disposons pas du suivi longitudinal permettant de documenter l'âge de perte de la marche. Dans ce contexte, nous avons réalisé une estimation descriptive fondée sur l'âge de début des symptômes. Ce classement initial a ensuite été affiné, au cas par cas, par les données paracliniques disponibles chez chaque patient (biopsie, respect du cadre de lecture) ainsi que par le statut ambulatoire au moment de la dernière consultation au service de génétique.

En pratique, nous avons retenu < 5 ans comme seuil du phénotype DMD, car cet âge correspond classiquement à l'âge habituel de début des symptômes dans la DMD[49]. En revanche, au-delà de 5 ans, la séparation stricte entre BMD et formes intermédiaires devient moins nette dans une cohorte rétrospective sans suivi longitudinal. Nous avons donc regroupé ces patients dans la catégorie « Phénotype BMD et formes intermédiaires », sans introduire une délimitation arbitraire au sein de ce groupe. Sur cette base, parmi les 85 patients avec un

Aspects cliniques et génétiques de la dystrophie musculaire de Duchenne/Becker : 1ère série du service de Génétique–CHU Mohammed VI de Marrakech

âge de début exploitable, la répartition était la suivante : phénotype DMD 41,2 %, phénotype BMD et formes intermédiaires 58,8 %. Cette distribution n'est pas directement comparable aux cohortes classées sur le génotype ou la perte d'ambulation.



CONCLUSION



Les dystrophinopathies constituent le groupe de myopathies d'origine génétique le plus fréquent chez l'enfant, ayant pour point commun un déficit quantitatif ou qualitatif de la protéine dystrophine. Si le tableau clinique est dominé par l'installation d'une faiblesse musculaire progressive dans les deux formes, la myopathie de Duchenne se distingue par une évolution rapide vers des complications engageant le pronostic vital, alors que la myopathie de Becker présente une progression plus lente et hétérogène.

La stratégie diagnostique repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques, mais l'étude génétique constitue désormais l'examen de référence pour la confirmation diagnostique. Cette étape est par ailleurs incontournable pour le conseil génétique et l'éligibilité aux thérapies innovantes.

Notre travail avait pour but de rapporter l'expérience du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech en matière de diagnostic des dystrophinopathies. Nous avons mené une étude rétrospective descriptive s'étalant sur une durée de 8 ans (2017–2025) et concernant 88 patients. Cette étude a permis de mettre en évidence :

- Un âge moyen au diagnostic de 8,46 ans, témoignant d'un retard persistant par rapport aux premiers symptômes.
- Un tableau clinique dominé par la pseudohypertrophie des mollets (86,4 %) et les troubles de la marche (56,5 %), signes cliniques majeurs orientant le diagnostic.
- Une origine mutationnelle massivement dominée par les délétions d'exons (97,7 %) avec une concentration sur la région distale (exons 45–55).
- Une sous-estimation technique des duplications (2,3 %) et des délétions hors points chauds. Ce biais est inhérent à l'utilisation majoritaire de la PCR multiplex durant la période d'étude avant l'année 2024.

La prise en charge de ces malades se fait de manière multidisciplinaire et une surveillance rapprochée est nécessaire pour améliorer le confort et la qualité de vie de ces

patients. Cependant, la pierre angulaire reste la caractérisation moléculaire précise de l'anomalie génétique pour permettre un conseil génétique fiable aux familles, notamment concernant le risque de récurrence lié aux femmes conductrices.

Grâce à l'introduction effective de la MLPA au service de génétique en 2024, la démarche diagnostique s'aligne progressivement avec les standards de la littérature, en offrant une couverture exhaustive des délétions et duplications sur l'ensemble des 79 exons du gène *DMD*. Pour parfaire cette stratégie, l'introduction ultérieure du NGS viendrait compléter notre arsenal pour détecter les mutations ponctuelles. Enfin, il serait judicieux de poursuivre ce travail par une étude longitudinale : cela permettrait de recueillir des données évolutives, comme l'âge de perte de la marche, utiles pour affiner la classification phénotypique et les corrélations génotype–phénotype dans notre contexte.



RÉSUMÉ :

Les dystrophinopathies, incluant les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker, sont des maladies héréditaires récessives liées au chromosome X, causées par des mutations du gène *DMD*. Cette altération de la dystrophine conduit à une dégénérescence musculaire progressive, entraînant une multitude de signes moteurs, orthopédiques et de pathologies associées, notamment cardiaques et respiratoires. Ainsi, la diversité des organes potentiellement atteints dans ce groupe de maladies implique une prise en charge multidisciplinaire. Par ailleurs, le diagnostic de certitude des dystrophinopathies repose sur l'étude moléculaire. La grande hétérogénéité des mutations responsables (délétions, duplications, mutations ponctuelles) explique en partie la variabilité clinique retrouvée chez les patients, allant de la forme sévère de Duchenne à la forme modérée de Becker.

Notre travail a pour objectif de rapporter l'expérience du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech en matière de diagnostic moléculaire des dystrophinopathies, d'identifier les principaux aspects épidémiologiques et cliniques de ces patients, de déterminer le type et la fréquence des anomalies génétiques retrouvées et d'analyser les corrélations génotype–phénotype.

Nous avons mené une étude rétrospective étalée sur une période de 8 ans allant du mois de Janvier 2017 au mois de Décembre 2025, réalisée sur une population de 88 patients de sexe masculin atteints de dystrophinopathie. Les patients ont été référés au service de génétique du CHU Mohammed VI principalement par des pédiatres (78,2 %) et des neurologues (20,7 %), issus essentiellement de la région Marrakech–Safi et du Sud Marocain.

L'analyse des données a objectivé un âge moyen au diagnostic de 8,46 ans, avec une prédominance de la tranche d'âge comprise entre 5 et 10 ans (77,3 %). Cet âge au diagnostic variait selon le contexte familial : on note un âge moyen plus précoce chez les cas familiaux (7,4 ans) contrairement aux cas sporadiques diagnostiqués à un âge plus tardif (8,7 ans). Le motif de consultation le plus fréquent était la suspicion de myopathie devant des troubles de

la marche. Par ailleurs, le profil clinique des patients de notre série incluait principalement une pseudohypertrophie des mollets dans 86,4 % des cas, de troubles de la marche (marche dandinante, chutes fréquentes) dans 56,5 % des cas, le signe de Gowers positif dans 43,2 % des cas, et enfin une perte de la marche nécessitant un fauteuil roulant chez 18,2 % de nos patients lors de la première consultation.

En outre, tous les patients de notre série ont bénéficié d'une analyse moléculaire (majoritairement par PCR multiplex, et plus récemment par MLPA) objectivant la prédominance des délétions d'exons à 97,7 %, suivie par les duplications chez seulement 2,3 % des patients. Les mutations touchaient préférentiellement la région distale du gène (exons 45–55) dans 73,3 % des cas, avec une implication fréquente des exons 50, 51 et 46.

Une évaluation de la corrélation génotype–phénotype a été réalisée sur la base de l'histoire clinique et des données paracliniques disponibles. La répartition estimée suggère une prédominance des phénotypes modérés Becker ou intermédiaires à 58,8 %, contre 41,2 % de phénotypes Duchenne probables. Toutefois, l'impact précis de la mutation sur le cadre de lecture nécessite une caractérisation fine des bornes de la délétion, souvent limitée par la technique de PCR multiplex.

Notre étude a révélé un retard de diagnostic net, avec un écart significatif entre l'âge des premiers symptômes (5,47 ans) et le diagnostic génétique. Cela serait la conséquence de la difficulté d'accès aux soins et du parcours médical parfois complexe de nos patients. Par ailleurs, nos données moléculaires révèlent une fréquence très supérieure des délétions en comparaison avec les duplications par rapport aux données de la littérature. Cela peut être expliqué par l'utilisation prépondérante de la PCR multiplex durant la période d'étude, technique ne permettant pas la détection des duplications, contrairement à la MLPA introduite récemment.

Abstract:

Dystrophinopathies, including Duchenne and Becker muscular dystrophies, are X-linked recessive hereditary diseases caused by mutations in the DMD gene. This alteration in dystrophin leads to progressive muscle degeneration, resulting in a multitude of motor and orthopedic signs and associated pathologies, particularly cardiac and respiratory. The diversity of organs potentially affected in this group of diseases requires multidisciplinary management. Furthermore, a definitive diagnosis of dystrophinopathies is based on molecular testing. The wide heterogeneity of the mutations responsible (deletions, duplications, point mutations) partly explains the clinical variability found in patients, ranging from the severe form of Duchenne to the moderate form of Becker.

The objectives of our work are to report on the experience of the genetics department at Mohammed VI University Hospital in Marrakech in the molecular diagnosis of dystrophinopathies, to identify the main epidemiological and clinical aspects of these patients, to determine the type and frequency of genetic abnormalities found, and to analyze genotype–phenotype correlations.

We conducted a retrospective study over an 8-year period from January 2017 to December 2025, involving a population of 88 male patients with dystrophinopathy. The patients were referred to the genetics department of the Mohammed VI University Hospital mainly by pediatricians (78.2%) and neurologists (20.7%), mainly from the Marrakech–Safi region and southern Morocco.

Data analysis showed a mean age at diagnosis of 8.46 years, with a predominance of the 5–10 age group (77.3%). This age at diagnosis varied according to family history: the average age was lower in familial cases (7.4 years) than in sporadic cases, which were diagnosed at a later age (8.7 years). The most common reason for consultation was a suspicion of myopathy due to walking difficulties. Furthermore, the clinical profile of the patients in our series mainly consisted of pseudohypertrophy of the calves in 86.4% of cases, walking

difficulties (waddling gait, frequent falls) in 56.5% of cases, a positive Gowers sign in 43.2% of cases, and finally loss of walking ability requiring a wheelchair in 18.2% of our patients at the first consultation.

In addition, all patients in our series underwent molecular analysis (mainly by multiplex PCR, and more recently by MLPA), which revealed a predominance of exon deletions in 97.7% of cases, followed by duplications in only 2.3% of patients. The mutations preferentially affected the distal region of the gene (exons 45–55) in 73.3% of cases, with frequent involvement of exons 50, 51, and 46.

An assessment of the genotype–phenotype correlation was performed based on the clinical history and available paraclinical data. The estimated distribution suggests a predominance of moderate Becker or intermediate phenotypes at 58.8%, compared with 41.2% of probable Duchenne phenotypes. However, the precise impact of the mutation on the reading frame requires detailed characterization of the deletion boundaries, which is often limited by the multiplex PCR technique.

Our study revealed a clear delay in diagnosis, with a significant gap between the age of first symptoms (5.47 years) and genetic diagnosis. This may be due to difficulties in accessing care and the sometimes complex medical history of our patients. Furthermore, our molecular data reveal a much higher frequency of deletions compared to duplications than reported in the literature. This can be explained by the predominant use of multiplex PCR during the study period, a technique that does not allow the detection of duplications, unlike the recently introduced MLPA.

الملخص

تشمل أمراض الديستروفين، التي تضم حالات الضمور العضلي من نوع دوشين وبيكر، اضطرابات متنحية مرتبطة بالكروموسوم X ناتجة عن طفرات في جين *DMD*. يؤدي نقص الديستروفين إلى تنكس عضلي تدريجي وإصابة أعضاء متعددة (القلب والجهاز التنفسي والعظام)، مما يتطلب علاجًا متعدد التخصصات. التحليل الجزيئي هو المعيار الذهبي للتشخيص والتشخيص والنصيحة الوراثية. تقدم هذه الدراسة الاستيعابية تجربة قسم طب الوراثة في مستشفى محمد السادس الجامعي في مراكش، وتصف الطيف الوبائي والسريري والجزيئي لأمراض الديستروفين في سياقنا.

قمنا بتحليل 88 مريضًا من الذكور تمت إحالتهم لشك في إصابتهم بمرض ديستروفينوباثي بين يناير 2017 وديسمبر 2025. تمت إحالة المرضى في المقام الأول من قبل أطباء الأطفال (78.2%) وأطباء الأعصاب (20.7%) من منطقة مراكش-آسفي وجنوب المغرب.

كان متوسط العمر عند التشخيص 8.46 سنوات، مما يدل على تأخير كبير مقارنة بمتوسط العمر عند ظهور الأعراض (5.47 سنوات). تم تشخيص الحالات العائلية في وقت أبكر (7.4 سنوات) من الحالات المنفردة (8.7 سنوات). كان العرض السريري يغلب عليه تضخم كاذب في ربة الساق (86.4%) وضعف القوة العضلية القريبة من المفصل الذي يتجلى في مشية مترنحة (56.5%) وعلامة غاورز الإيجابية (43.2%). عند الاستشارة الأولى، كان 18.2% من المرضى قد فقدوا قدرتهم على المشي بشكل كامل.

حدد التحليل الجزيئي حذف إكسونات في 97.7% من الحالات، متجمعة في المنطقة الساخنة البعيدة (إكسونات 45-55). يعكس معدل التكرار المنخفض (2.3%) وغياب الطفرات النقطية الهيمنة التاريخية لاستخدام تفاعل البوليميراز المتعدد خلال فترة الدراسة. استنادًا إلى قاعدة إطار القراءة، أشارت ارتباطات النمط الجيني والنمط الظاهري إلى هيمنة النمط الظاهري المتوسط لبيكر (58.8%) على النمط الظاهري لدوشين (41.2%)، وهي نتيجة من المحتمل أن تكون متأثرة بتحيز التحاق المشاركين.

أظهرت دراستنا وجود تأخر واضح في التشخيص، مع فارق ملحوظ بين عمر ظهور الأعراض الأولى (5.47 سنوات) وعمر تأكيد التشخيص الجيني. وقد يُعزى ذلك إلى صعوبات الولوج إلى الرعاية الصحية وإلى التاريخ الطبي الذي يكون أحيانًا معقدًا لدى مرضانا. إضافة إلى ذلك، تُظهر معطياتنا الجزيئية تواترًا أعلى بكثير للحذوفات مقارنة بالتضاعفات مما هو مذكور في الأدبيات. ويمكن تفسير ذلك بالاعتماد السائد على تقنية تفاعل البوليميراز المتعدد خلال فترة الدراسة، وهي تقنية لا تتيح كشف التضاعفات، بخلاف تقنية MLPA التي أُدخلت حديثًا.



Annexe 1 : Fiche d'exploitation

FICHE D'EXPLOITATION

1. Informations générales

- Sexe : Masculin Féminin
- N° Dossier :
- IP :
- Date de naissance :
- Origine géographique : Rurale Urbaine
- Couverture sanitaire : Oui Non
- Âge de début des symptômes : _____ans
- Mode d'installation : Brutal Progressif Rapidement progressif
- Premier symptôme rapporté : _____
- Motif de consultation :

2. Données cliniques motrices

- Troubles de la marche : Oui Non
- Signe de Gowers : Présent Absent
- Signe du Tabouret : Présent Absent
- Hypertrophie des mollets : Oui Non
- Déficit moteur : Oui Non | MS MI | Proximal Distal
- ROT : Présents Abolis
- Manifestations cardiaques : Oui Non | Type : _____
- Manifestations Respiratoires : Oui Non | Type : _____
- Développement psychomoteur: _____
- Autre : _____

3. Examens paracliniques

- Enzymes CK : Normales Peu élevées Très élevées | Résultat : _____ U/L
- EMG : Normal Pathologique → Préciser : _____
- Biopsie musculaire : Réalisée Non réalisée | Résultat : _____
- Autres. _____

4. Arbre généalogique

5. Antécédents :

- Antécédent de cas similaire dans la famille :
- Consanguinité : Oui Non

6. Étude génétique

- Étude génétique : Réalisée Non réalisée

Mutation identifiée : Oui Non

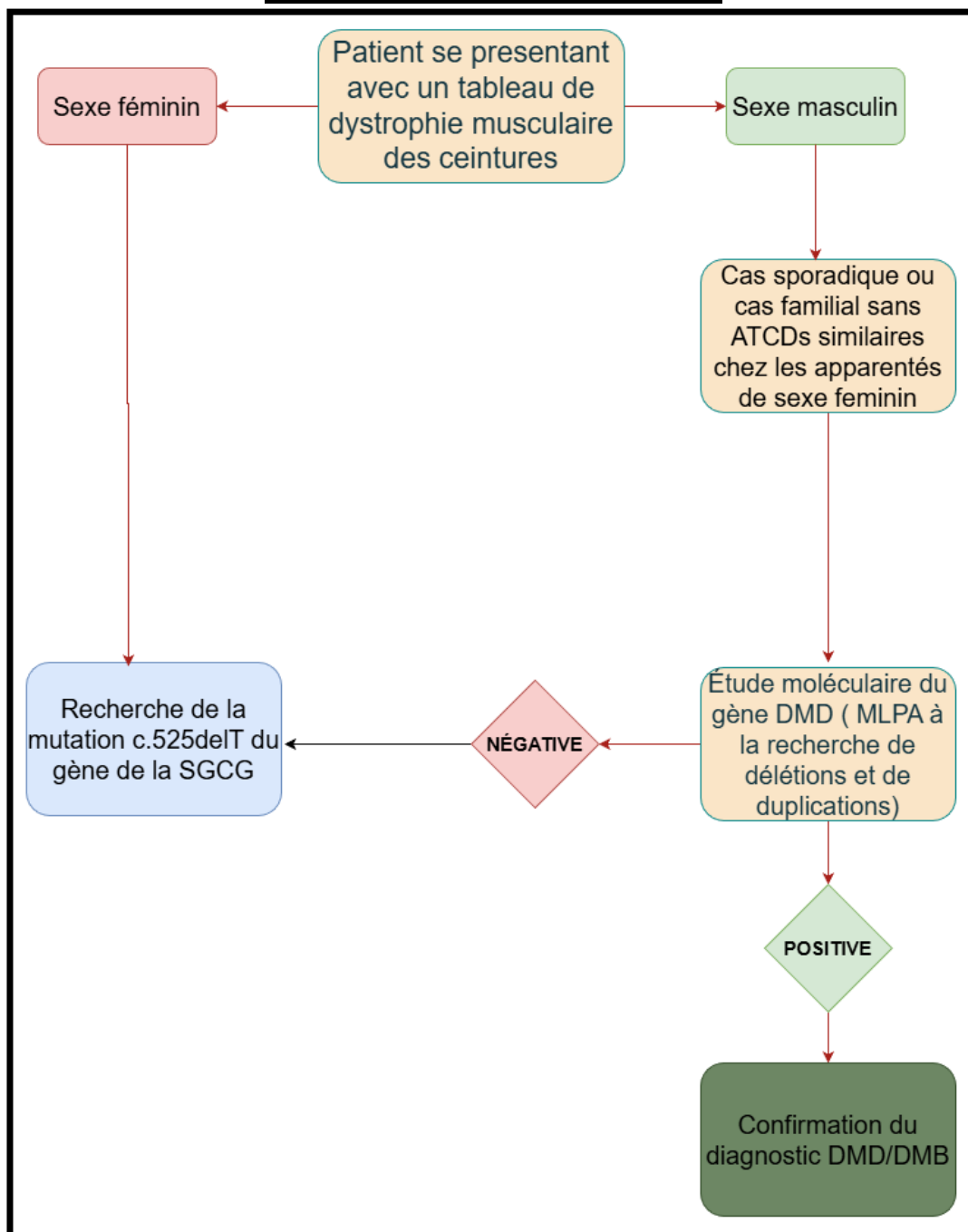
Type de mutation :

Exons délétés :

Nombre d'Exons délétés :

Résultats : _____

Annexe 2 : Stratégie diagnostique devant une dystrophie musculaire des ceintures





BIBLIOGRAPHIE



1. **Vaillend C, Aoki Y, Mercuri E, Hendriksen J, Totorou K, Goyenvalle A, et al.**
Duchenne muscular dystrophy: recent insights in brain related comorbidities. *Nat. Commun.* 2025;16:1298.
2. **Opitz JM.**
The history of a genetic disease: Duchenne muscular dystrophy or Meryon's disease. *Am. J. Med. Genet.* [Internet] 1998 [cité 2025 nov 23];75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%28SICI%291096-8628%2819980113%2975%3A2%3C231%3A%3AAID-AJMG27%3E3.0.CO%3B2-P>
3. **Darras BT, Urion DK, Ghosh PS.**
Dystrophinopathies.
4. **Tyler KL.**
Origins and early descriptions of "Duchenne muscular dystrophy". *Muscle Nerve* 2003;28:402-22.
5. **Reincke H, Nelson KR.**
Duchenne de Boulogne: electrodiagnosis of poliomyelitis. *Muscle Nerve* 1990;13:56-62.
6. **Montagna C, Maiani E, Pieroni L, Consalvi S.**
Duchenne Muscular Dystrophy: Integrating Current Clinical Practice with Future Therapeutic and Diagnostic Horizons. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26:6742.
7. **Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma–Rus A.**
Duchenne muscular dystrophy. *Nat. Rev. Dis. Primer* 2021;7:13.
8. **Salari N, Fatahi B, Valipour E, Kazeminia M, Fatahian R, Kiaei A, et al.**
Global prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *J. Orthop. Surg.* 2022;17:96.
9. TURNPENNY P, ELLARD S, CLEAVER R. *Emery's Elements of Medical Genetics and Genomics.* 16^e éd. ELSEVIER; 2022.
10. Haemophilia B inheritance pattern | BioRender Science Templates [Internet]. [cité 2025 déc 19]; Available from: <https://www.biorender.com/template/haemophilia-b-inheritance-pattern>
11. **Fortunato F, Farnè M, Ferlini A.**
The *DMD* gene and therapeutic approaches to restore dystrophin. *Neuromuscul. Disord.* 2021;31:1013-20.
12. **Cohn R, Scherer S, Hamosh A.**
Thompson & Thompson GENETICS AND GENOMICS IN MEDICINE. 9^e éd. ELSEVIER; 2024.
13. **Mercier S, Toutain A, Toussaint A, Raynaud M, de Barace C, Marcorelles P, et al.**
Erratum: Genetic and clinical specificity of 26 symptomatic carriers for dystrophinopathies at pediatric age. *Eur. J. Hum. Genet.* 2013;21:892-892.
14. **Lim KRQ, Sheri N, Nguyen Q, Yokota T.**
Cardiac Involvement in Dystrophin–Deficient Females: Current Understanding and Implications for the Treatment of Dystrophinopathies. *Genes* 2020;11:765.

15. STRACHAN T, READ A.

HUMAN MOLECULAR GENETICS. 4^e éd. Garland Science; 2011.

16. researchfeatures. Exosomes: An exciting new modality for drug delivery and regenerative medicine [Internet]. Res. Featur.2022 [cité 2025 déc 18];Available from: <https://researchfeatures.com/exosomes-exciting-new-modality-drug-delivery-regenerative-medicine/>

17. Medicine NC for BI US National Library of. English: Ideogram of human chromosome. Chromosome X highlighted. G–band, 850 bphs (bands per haploid set). Black and gray: Giemsa positive. Red: Centromere. Light blue: Variable region. Dark blue: Stalk. [Internet]. 2017 [cité 2025 nov 25]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ideogram_human_chromosome_X.svg

18. Dettai A.

Les traits s'héritent et se transforment | Planet–Vie [Internet]. 2008 [cité 2025 déc 18];Available from: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/evolution/mecanismes-theories-et-concepts-de-l-evolution/les-traits-s-heritent-et-se>

19. Sharma Y, Vo K, Shila S, Paul A, Dahiya V, Fields PE, et al.

mRNA Transcript Variants Expressed in Mammalian Cells. Int. J. Mol. Sci. 2025;26:1052.

20. New tool enables researchers to assemble transcript isoforms from single cells | Genome Sciences Centre [Internet]. [cité 2025 déc 18];Available from: <https://bcgsc.ca/news/new-tool-enables-researchers-assemble-transcript-isoforms-single-cells>

21. Hall JE, Hall ME.

Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14^e éd. ELSEVIER; 2021.

22. Le muscle : anatomie et types | Tout sur la sarcopénie [Internet]. Tout Sur Sarcopenie2015 [cité 2025 déc 18];Available from: <https://www.toutsurlasarcopenie.fr/muscle/>

23. Zuccaro E, Marchioretto C, Pirazzini M, Pennuto M.

Introduction to the Special Issue “Skeletal Muscle Atrophy: Mechanisms at a Cellular Level”. Cells 2023;12:502.

24. Boncompagni S.

Severe muscle atrophy due to spinal cord injury can be reversed in complete absence of peripheral nerves. Eur. J. Transl. Myol. 2012;22.

25. Bezzina C.

Genetics of cardiomyopathy and channelopathy. Heart Metab. 2008;

26. Douglas AGL, Wood MJA.

Splicing therapy for neuromuscular disease. Mol. Cell. Neurosci. 2013;56:169-85.

27. Capelletti S, García Soto SC, Gonçalves MAFV.

On RNA-programmable gene modulation as a versatile set of principles targeting muscular dystrophies. Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther. 2024;32:3793-807.

- 28. D'Souza VN, Nguyen TM, Morris GE, Karges W, Pillers DA, Ray PN.**
A novel dystrophin isoform is required for normal retinal electrophysiology. *Hum. Mol. Genet.* 1995;4:837-42.
- 29. Barboni MTS, Dias SL, Silva LA, Damico FM, Vidal KS, Costa MF, et al.**
Correlations Between Dark-Adapted Rod Threshold Elevations and ERG Response Deficits in Duchenne Muscular Dystrophy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2021;62:29.
- 30. Buntz B.**
Molecular Photoswitches: A New Hope for IRD Patients [Internet]. *Drug Discov. Dev.* 2023 [cité 2025 déc 18]; Available from: <https://www.drugdiscoverytrends.com/molecular-photoswitches-illuminating-the-future-of-inherited-retinal-disease-treatment/>
- 31. Tadayoni R, Rendon A, Soria-Jasso LE, Cisneros B.**
Dystrophin Dp71: the smallest but multifunctional product of the Duchenne muscular dystrophy gene. *Mol. Neurobiol.* 2012;45:43-60.
- 32. Benabdesselam R, Dorbani-Mamine L, Benmessaoud-Mesbah O, Rendon A, Mhaouty-Kodja S, Hardin-Pouzet H.**
Dp71 gene disruption alters the composition of the dystrophin-associated protein complex and neuronal nitric oxide synthase expression in the hypothalamic supraoptic and paraventricular nuclei. *J. Endocrinol.* 2012;213:239-49.
- 33. Doorenweerd N.**
Combining genetics, neuropsychology and neuroimaging to improve understanding of brain involvement in Duchenne muscular dystrophy – a narrative review. *Neuromuscul. Disord.* 2020;30:437-42.
- 34. Types of Neurons and Glial Cells – Careershodh [Internet].** 2025 [cité 2025 déc 18]; Available from: <https://www.careershodh.com/types-of-neurons-and-glial-cells/>
- 35. Saito F, Masaki T, Kamakura K, Anderson LV, Fujita S, Fukuta-Ohi H, et al.**
Characterization of the transmembrane molecular architecture of the dystroglycan complex in schwann cells. *J. Biol. Chem.* 1999;274:8240-6.
- 36. Matsuo M, Awano H, Matsumoto M, Nagai M, Kawaguchi T, Zhang Z, et al.**
Dystrophin Dp116: A yet to Be Investigated Product of the Duchenne Muscular Dystrophy Gene. *Genes* 2017;8:251.
- 37. A. Structures des neurones [Partie 2 : Corps humain et Santé] [Internet].** [cité 2025 déc 18]; Available from: https://ressources.unisciel.fr/DAEU/biologie/P2/co/P2_chap4_c03.html
- 38. Wingeier K, Giger E, Strozzi S, Kreis R, Joncourt F, Conrad B, et al.**
Neuropsychological impairments and the impact of dystrophin mutations on general cognitive functioning of patients with Duchenne muscular dystrophy. *J. Clin. Neurosci.* 2011;18:90-5.
- 39. Felisari G, Martinelli Boneschi F, Bardoni A, Sironi M, Comi GP, Robotti M, et al.**
Loss of Dp140 dystrophin isoform and intellectual impairment in Duchenne dystrophy. *Neurology* 2000;55:559-64.

40. **Wijekoon N, Gonawala L, Ratnayake P, Amaratunga D, Hathout Y, Mohan C, et al.**
Duchenne Muscular Dystrophy from Brain to Muscle: The Role of Brain Dystrophin Isoforms in Motor Functions. *J. Clin. Med.* 2023;12:5637.
41. **Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti–Gallati S, Moser H, Kunkel LM.**
An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics* 1988;2:90-5.
42. **Frameshift Mutation [Internet].** [cité 2025 déc 18]; Available from:
<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Frameshift-Mutation>
43. **Abbs S, Tuffery–Giraud S, Bakker E, Ferlini A, Sejersen T, Mueller CR.** Best practice guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies. *Neuromuscul. Disord. NMD* 2010;20:422-7.
44. **Aartsma–Rus A, Van Deutekom JCT, Fokkema IF, Van Ommen GJB, Den Dunnen JT.**
Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading–frame rule. *Muscle Nerve* 2006;34:135-44.
45. **Tuffery–Giraud S, Bérout C, Leturcq F, Yaou RB, Hamroun D, Michel–Calemard L, et al.**
Genotype–phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD–DMD database: a model of nationwide knowledgebase. *Hum. Mutat.* 2009;30:934-45.
46. **Koenig M, Beggs AH, Moyer M, Scherpf S, Heindrich K, Bettecken T, et al.**
The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *Am. J. Hum. Genet.* 1989;45:498-506.
47. **Engel A, Franzini–Armstrong C.**
Myology: Basic and Clinical. 3^e éd. 2004.
48. **Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al.**
Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17:251-67.
49. **Ciafaloni E, Fox DJ, Pandya S, Westfield CP, Puzhankara S, Romitti PA, et al.**
Delayed diagnosis in duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J. Pediatr.* 2009;155:380-5.
50. **Zubler JM, Wiggins LD, Macias MM, Whitaker TM, Shaw JS, Squires JK, et al.**
Evidence–Informed Milestones for Developmental Surveillance Tools. *Pediatrics* 2022;149:e2021052138.
51. **Van Ruiten HJA, Straub V, Bushby K, Guglieri M.**
Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: a retrospective case note review. *Arch. Dis. Child.* 2014;99:1074-7.
52. **Cyrułnik SE, Fee RJ, De Vivo DC, Goldstein E, Hinton VJ.**
Delayed Developmental Language Milestones in Children with Duchenne’s Muscular Dystrophy. *J. Pediatr.* 2007;150:474-8.

- 53. Thomas S, Conway KM, Fapo O, Street N, Mathews KD, Mann JR, et al.**
Time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy remains unchanged: Findings from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network, 2000-2015. *Muscle Nerve* 2022;66:193-7.
- 54. Mercuri E, Pane M, Cicala G, Brogna C, Ciafaloni E.**
Detecting early signs in Duchenne muscular dystrophy: comprehensive review and diagnostic implications. *Front. Pediatr.* 2023;11:1276144.
- 55. Wong SH, McClaren BJ, Archibald AD, Weeks A, Langmaid T, Ryan MM, et al.**
A mixed methods study of age at diagnosis and diagnostic odyssey for Duchenne muscular dystrophy. *Eur. J. Hum. Genet.* 2015;23:1294-300.
- 56. Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, Westwood M, de Kock S, Butt T, et al.**
The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017;12:79.
- 57. Aldharee H.**
Duchenne muscular dystrophy in Saudi Arabia: a review of the current literature. *Front. Neurol.* [Internet] 2024 [cité 2025 sept 21];15. Available from:
<https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2024.1392274/full>
- 58. Goyal M, Gupta A, Agarwal K, Kapoor S, Kumar S.**
Duchenne Muscular Dystrophy: Genetic and Clinical Profile in the Population of Rajasthan, India. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2021;24:873-8.
- 59. Bhimarao Nagaraj C, Brahmamdam V, Pilipenko V, Armstrong N, Zygmunt A, Rybalsky I, et al.**
329P Siblings with Duchenne muscular dystrophy: a chart review to explore associations between age of diagnosis and clinical disease outcomes. *Neuromuscul. Disord.* 2024;43:104441.660.
- 60. Fratter C, Dagleish R, Allen SK, Santos R, Abbs S, Tuffery–Giraud S, et al.**
EMQN best practice guidelines for genetic testing in dystrophinopathies. *Eur. J. Hum. Genet.* 2020;28:1141-59.
- 61. Bradley WG, Jones MZ, Mussini JM, Fawcett PR.**
Becker–type muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1978;1:111-32.
- 62. Kornegay JN, Childers MK, Bogan DJ, Bogan JR, Nghiem P, Wang J, et al.**
The Paradox of Muscle Hypertrophy in Muscular Dystrophy. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2012;23:149-xii.
- 63. Chang RF, Mubarak SJ.**
Pathomechanics of Gowers’ Sign: A Video Analysis of a Spectrum of Gowers’ Maneuvers. *Clin. Orthop.* 2012;470:1987-91.
- 64. Araújo A, Fortes C, Nardes F, Jorge E, Raskin S.**
O papel do pediatra na investigação de doenças neuromusculares da infância. 2023;13:1-11.

- 65. Hukuda ME, Caromano FA, Escorcio R, Carvalho EV de, Blascovi-Assis SM, Voos MC.**
How often should sitting and rising from a chair be evaluated in patients with Duchenne muscular dystrophy? *Arq. Neuropsiquiatr.* 2017;75:625-30.
- 66. Vandekerckhove I, Papageorgiou E, Hanssen B, De Beukelaer N, Van den Hauwe M, Goemans N, et al.**
Gait classification for growing children with Duchenne muscular dystrophy. *Sci. Rep.* 2024;14:10828.
- 67. Skalsky AJ, McDonald CM.**
Prevention and management of limb contractures in neuromuscular diseases. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2012;23:675-87.
- 68. Bellayou H, Hamzi K, Rafai MA, Karkouri M, Slassi I, Azeddoug H, et al.**
Duchenne and Becker muscular dystrophy: contribution of a molecular and immunohistochemical analysis in diagnosis in Morocco. *J. Biomed. Biotechnol.* 2009;2009:325210.
- 69. Willis TA, Straub V.**
Dystrophinopathies [Internet]. In: Wattjes MP, Fischer D, éditeurs. *Neuromuscular Imaging.* New York, NY: Springer; 2013 [cité 2025 déc 12]. page 199-207. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6552-2_17
- 70. Willcocks RJ, Barnard AM, Wortman RJ, Senesac CR, Lott DJ, Harrington AT, et al.**
Development of Contractures in DMD in Relation to MRI-Determined Muscle Quality and Ambulatory Function. *J. Neuromuscul. Dis.* 2022;9:289-302.
- 71. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ.**
Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurologia* 2019;34:469-81.
- 72. Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, Biggar WD, Alman BA.**
Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2013;95:1057-61.
- 73. Desguerre I, Laugel V.**
Diagnostic et histoire naturelle de la dystrophie musculaire de Duchenne. *Arch. Pédiatrie* 2015;22:12S24-30.
- 74. Yang JH, Kim HJ, Chang DG, Nam Y, Park GS, Na DG, et al.**
Clinical and radiological efficacy of spino-pelvic fixation in the treatment of neuromuscular scoliosis. *Sci. Rep.* 2023;13:9993.
- 75. Landfeldt E, Alemán A, Abner S, Zhang R, Werner C, Tomazos I, et al.**
Predictors of Loss of Ambulation in Duchenne Muscular Dystrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Neuromuscul. Dis.* 11:579-612.
- 76. Vengalil S, Preethish-Kumar V, Polavarapu K, Mahadevappa M, Sekar D, Purushottam M, et al.**
Duchenne Muscular Dystrophy and Becker Muscular Dystrophy Confirmed by Multiplex

Ligation–Dependent Probe Amplification: Genotype–Phenotype Correlation in a Large Cohort. *J. Clin. Neurol.* 2017;13:91-7.

- 77. Bello L, Morgenroth LP, Gordish–Dressman H, Hoffman EP, McDonald CM, Cirak S.**
DMD genotypes and loss of ambulation in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology* 2016;87:401-9.
- 78. Kim S, Campbell KA, Fox DJ, Matthews DJ, Valdez R.**
Corticosteroid Treatments in Males With Duchenne Muscular Dystrophy: Treatment Duration and Time to Loss of Ambulation. *J. Child Neurol.* 2015;30:1275-80.
- 79. Andrews JG, Lamb MM, Conway K, Street N, Westfield C, Ciafaloni E, et al.**
Diagnostic Accuracy of Phenotype Classification in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Using Medical Record Data. *J. Neuromuscul. Dis.* 2018;5:481-95.
- 80. Cowen L, Mancini M, Martin A, Lucas A, Donovan JM.**
Variability and trends in corticosteroid use by male United States participants with Duchenne muscular dystrophy in the Duchenne Registry. *BMC Neurol.* 2019;19:84.
- 81. Landfeldt E, Thompson R, Sejersen T, McMillan HJ, Kirschner J, Lochmüller H.**
Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* 2020;35:643-53.
- 82. Broomfield J, Hill M, Guglieri M, Crowther M, Abrams K.**
Life Expectancy in Duchenne Muscular Dystrophy: Reproduced Individual Patient Data Meta-analysis. *Neurology* 2021;97:e2304-14.
- 83. Kieny P, Chollet S, Delalande P, Le Fort M, Magot A, Pereon Y, et al.**
Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper centre between 1981 and 2011. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2013;56:443-54.
- 84. Hermans MCE, Pinto YM, Merkies ISJ, de Die–Smulders CEM, Crijns HJGM, Faber CG.**
Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul. Disord. NMD* 2010;20:479-92.
- 85. Bushby KM, Gardner–Medwin D.**
The clinical, genetic and dystrophin characteristics of Becker muscular dystrophy. I. Natural history. *J. Neurol.* 1993;240:98-104.
- 86. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al.**
Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018;17:347-61.
- 87. Kamdar F, Garry DJ.**
Dystrophin–Deficient Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67:2533-46.
- 88. Echigoya Y, Lim KRQ, Nakamura A, Yokota T.**
Multiple Exon Skipping in the Duchenne Muscular Dystrophy Hot Spots: Prospects and Challenges. *J. Pers. Med.* 2018;8:41.
- 89. Annexstad EJ, Fagerheim T, Holm I, Rasmussen M.**
Molecular and Clinical Characteristics of a National Cohort of Paediatric Duchenne Muscular Dystrophy Patients in Norway. *J. Neuromuscul. Dis.* 2019;6:349-59.

- 90. Ashwath ML, Jacobs IB, Crowe CA, Ashwath RC, Super DM, Bahler RC.**
Left ventricular dysfunction in duchenne muscular dystrophy and genotype. *Am. J. Cardiol.* 2014;114:284-9.
- 91. Saito M, Kawai H, Akaike M, Adachi K, Nishida Y, Saito S.**
Cardiac dysfunction with Becker muscular dystrophy. *Am. Heart J.* 1996;132:642-7.
- 92. Magri F, Govoni A, D'Angelo MG, Del Bo R, Ghezzi S, Sandra G, et al.**
Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. *J. Neurol.* 2011;258:1610-23.
- 93. Nigro G, Politano L, Nigro V, Petretta VR, Comi LI.**
Mutation of dystrophin gene and cardiomyopathy. *Neuromuscul. Disord. NMD* 1994;4:371-9.
- 94. Melacini P, Fanin M, Danieli GA, Fasoli G, Villanova C, Angelini C, et al.**
Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993;22:1927-34.
- 95. Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, Craigen WJ, Ware SM, Fernbach SD, et al.**
Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Circulation* 2005;112:2799-804.
- 96. Kaspar RW, Allen HD, Ray WC, Alvarez CE, Kissel JT, Pestronk A, et al.**
Analysis of dystrophin deletion mutations predicts age of cardiomyopathy onset in becker muscular dystrophy. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2009;2:544-51.
- 97. Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ.**
The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int. J. Cardiol.* 1990;26:271-7.
- 98. Power A, Poonja S, Disler D, Myers K, Patton DJ, Mah JK, et al.**
Echocardiographic Image Quality Deteriorates with Age in Children and Young Adults with Duchenne Muscular Dystrophy. *Front. Cardiovasc. Med.* [Internet] 2017 [cité 2025 sept 24];4. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2017.00082/full>
- 99. Fayssoil A, Orlikowski D, Nardi O, Annane D.**
Atteintes cardiaques au cours de la myopathie de Duchenne. *Presse Médicale* 2008;37:648-53.
- 100. Heymsfield SB, McNish T, Perkins JV, Felner JM.**
Sequence of cardiac changes in Duchenne muscular dystrophy. *Am. Heart J.* 1978;95:283-94.
- 101. Wahbi K.**
Aspects cardiologiques des dystrophinopathies. *Arch. Pédiatrie* 2015;22:12S37-41.
- 102. Nigro G, Comi LI, Politano L, Limongelli FM, Nigro V, De Rimini ML, et al.**
Evaluation of the cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1995;18:283-91.
- 103. Sarkozy A, Quinlivan R, Bourke JP, Ferlini A,**
ENMC 263rd Workshop Study Group. 263rd ENMC International Workshop: Focus on female carriers of dystrophinopathy: refining recommendations for prevention, diagnosis,

surveillance, and treatment. Hoofddorp, The Netherlands, 13–15 May 2022. *Neuromuscul. Disord. NMD* 2023;33:274-84.

104. **Melacini P, Fanin M, Angelini A, Pegoraro E, Livi U, Danieli GA, et al.**
Cardiac transplantation in a Duchenne muscular dystrophy carrier. *Neuromuscul. Disord. NMD* 1998;8:585-90.
105. **Ambrosi X, Lamothe L, Heming N, Orlikowski D.**
[Respiratory and intensive care aspects of muscular dystrophies]. *Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Francaise Pediatr.* 2015;22:12S51–57.
106. **LoMauro A, Romei M, Gandossini S, Pascuzzo R, Vantini S, D'Angelo MG, et al.**
Evolution of respiratory function in Duchenne muscular dystrophy from childhood to adulthood. *Eur. Respir. J.* 2018;51:1701418.
107. **De Wel B, Willaert S, Nadaj-Pakleza A, Aubé-Nathier AC, Testelmans D, Buyse B, et al.**
Respiratory decline in adult patients with Becker muscular dystrophy: A longitudinal study. *Neuromuscul. Disord. NMD* 2021;31:174-82.
108. **Cuisset JM, Rivier F.**
Manifestations centrales des dystrophinopathies. *Arch. Pédiatrie* 2015;22:12S58-62.
109. **Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, Goldstein E, Stern Y.**
Poor verbal working memory across intellectual level in boys with Duchenne dystrophy. *Neurology* 2000;54:2127-32.
110. **Battini R, Chieffo D, Bulgheroni S, Piccini G, Pecini C, Lucibello S, et al.**
Cognitive profile in Duchenne muscular dystrophy boys without intellectual disability: The role of executive functions. *Neuromuscul. Disord. NMD* 2018;28:122-8.
111. **Pane M, Lombardo ME, Alfieri P, D'Amico A, Bianco F, Vasco G, et al.**
Attention deficit hyperactivity disorder and cognitive function in Duchenne muscular dystrophy: phenotype–genotype correlation. *J. Pediatr.* 2012;161:705–709.e1.
112. **Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al.**
Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* 2022;15:778-90.
113. **Ricotti V, Mandy WPL, Scoto M, Pane M, Deconinck N, Messina S, et al.**
Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Dev. Med. Child Neurol.* 2016;58:77-84.
114. **Hendriksen JGM, Vles JSH.**
Neuropsychiatric disorders in males with duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention–deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive–compulsive disorder. *J. Child Neurol.* 2008;23:477-81.
115. **Daoud F, Angeard N, Demerre B, Martie I, Benyaou R, Leturcq F, et al.**
Analysis of Dp71 contribution in the severity of mental retardation through comparison of Duchenne and Becker patients differing by mutation consequences on Dp71 expression. *Hum. Mol. Genet.* 2009;18:3779-94.

116. **Young HK, Barton BA, Waisbren S, Portales Dale L, Ryan MM, Webster RI, et al.**
Cognitive and psychological profile of males with Becker muscular dystrophy. *J. Child Neurol.* 2008;23:155-62.
117. **Vianello A, Arcaro G, Ferrarese S, Molena B, Giraud C.**
118. **Acute colonic pseudo-obstruction causing Acute Respiratory Failure in Duchenne Muscular Dystrophy.** *Pulmonology* 2021;27:273-6.
119. **Buckner JL, Bowden SA, Mahan JD.**
Optimizing Bone Health in Duchenne Muscular Dystrophy. *Int. J. Endocrinol.* 2015;2015:928385.
120. **Costa JM, Pinto SM, Santos-Silva E, Moreira-Silva H.**
Incidental hypertransaminasemia in children—a stepwise approach in primary care. *Eur. J. Pediatr.* 2023;182:1601-9.
121. **Paganoni S, Amato A.**
Electrodiagnostic Evaluation of Myopathies. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2013;24:193-207.
122. **KHYARI H.**
Les maladies musculaires génétiques : Expérience du service de neurologie au CHU Mohammed VI de Marrakech. 2023;
123. **Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K.**
The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J. Med. Genet.* 2016;53:145-51.
124. **Muscular Dystrophy and New Gene Therapy–Based Treatments on the Horizon [Internet].** 2011 [cité 2025 déc 18]; Available from: <https://woodwardswhiskey.wordpress.com/2011/10/10/muscular-dystrophy-and-new-gene-therapy-based-treatments-on-the-horizon/>
125. **Arahata K, Beggs AH, Honda H, Ito S, Ishiura S, Tsukahara T, et al.**
Preservation of the C-terminus of dystrophin molecule in the skeletal muscle from Becker muscular dystrophy. *J. Neurol. Sci.* 1991;101:148-56.
126. **Fayssoil A.**
Phénotypage cardiaque des dystrophies musculaires à l'aide des ultrasons. 2014;
127. **Polymerase Chain Reaction & Lateral Flow [Internet].** [cité 2025 déc 18]; Available from: <https://www.milenia-biotec.com/en/method/polymerase-chain-reaction/>
128. **Kim MJ, Cho SI, Chae JH, Lim BC, Lee JS, Lee SJ, et al.**
Pitfalls of Multiple Ligation–Dependent Probe Amplifications in Detecting *DMD* Exon Deletions or Duplications. *J. Mol. Diagn.* 2016;18:253-9.
129. **Dama T, Chheda P, Limaye S, Pande S, Vinarkar S.**
Evaluation of Single Exon Deletions in DMD/BMD: Technical and Analytical Concerns. *Neurol. India* 2022;70:1615-7.

- 130. Stuppia L, Antonucci I, Palka G, Gatta V.**
Use of the MLPA Assay in the Molecular Diagnosis of Gene Copy Number Alterations in Human Genetic Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2012;13:3245-76.
- 131. Sait H, Phadke SR.**
Validation of MLPA–detected Single Exon Deletion of the DMD Gene by Multiplex PCR. *Genet. Clin.* 2023;16:14.
- 132. Straub V, Murphy A, Udd B, LGMD workshop study group. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies – Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17–19 March 2017. Neuromuscul. Disord. NMD 2018;28:702-10.**
- 133. Giniaux E.**
Histopathological characterization of dystrophin–deficient rats: study of a new model of Duchenne muscular dystrophy. 2015;
- 134. Politano L, Nigro V, Passamano L, Petretta V, Comi LI, Papparella S, et al.**
Evaluation of cardiac and respiratory involvement in sarcoglycanopathies. *Neuromuscul. Disord. NMD* 2001;11:178-85.
- 135. Nigro V, Savarese M.**
Genetic basis of limb–girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol. Myopathies Cardiomyopathies Off. J. Mediterr. Soc. Myol.* 2014;33:1-12.
- 136. Dahbi N, El khair A, Cheffi K, Habibeddine L, Talbi J, Hilali A, et al.**
Consanguinity, complex diseases and congenital disabilities in the Souss population (Southern Morocco): a cross–sectional survey. *Egypt. J. Med. Hum. Genet.* 2024;25:27.
- 137. El Kerch F, Ratbi I, Sbiti A, Laarabi FZ, Barkat A, Sefiani A.**
Carrier Frequency of the c.525delT Mutation in the SGGC Gene and Estimated Prevalence of Limb Girdle Muscular Dystrophy Type 2C Among the Moroccan Population. *Genet. Test. Mol. Biomark.* 2014;18:253-6.
- 138. Prior TW, Leach ME, Finanger EL.**
Spinal Muscular Atrophy [Internet]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, éditeurs. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 2025 déc 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>
- 139. Keinath MC, Prior DE, Prior TW.**
Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. *Appl. Clin. Genet.* 2021;14:11-25.
- 140. Farrar MA, Park SB, Vucic S, Carey KA, Turner BJ, Gillingwater TH, et al.**
Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann. Neurol.* 2017;81:355-68.
- 141. Shrestha S, Munakomi S.**
Gower Sign [Internet]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 2025 déc 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540973/>

142. **Alsaman AS, Alshaikh NM.**
Type III spinal muscular atrophy mimicking muscular dystrophies. *Pediatr. Neurol.* 2013;48:363-6.
143. **D’Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E.**
Spinal muscular atrophy. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011;6:71.
144. **Rudnik–Schöneborn S, Lützenrath S, Borkowska J, Karwanska A, Hausmanowa–Petrusewicz I, Zerres K.**
Analysis of creatine kinase activity in 504 patients with proximal spinal muscular atrophy types I–III from the point of view of progression and severity. *Eur. Neurol.* 1998;39:154-62.
145. **Arnold WD, Kassar D, Kissel JT.**
Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis and Management in a New Therapeutic Era. *Muscle Nerve* 2015;51:157-67.
146. **Zhao X, Wang Y, Mei S, Chen C, Liu L, Wang C, et al.**
Identification of two novel *SMN1* point mutations associated with a very severe SMA–I phenotype. *Eur. J. Med. Genet.* 2020;63:104006.
147. **Yaron Y, Cohen T, Mey–Raz N, Schwartz T, Amit A, Malcov M.**
Detection of spinal muscular atrophy carriers by nested polymerase chain reaction of single sperm cells. *Genet. Test.* 2006;10:18-23.
148. **Helbling–Leclerc A, Bonne G, Schwartz K.**
Emery–Dreifuss muscular dystrophy. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* 2002;10:157-61.
149. **Holaska JM.**
Emerin and the nuclear lamina in muscle and cardiac disease. *Circ. Res.* 2008;103:16-23.
150. **Heller SA, Shih R, Kalra R, Kang PB.**
Emery–Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2020;61:436-48.
151. **Ben Yaou R, Leturcq F, Bonne G.**
Emery–Dreifuss Muscular Dystrophy [Internet]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, éditeurs. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 2025 déc 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1436/>
152. **Meena NK, Raben N.**
Pompe Disease: New Developments in an Old Lysosomal Storage Disorder. *Biomolecules* 2020;10:1339.
153. **Taverna S, Cammarata G, Colomba P, Sciarrino S, Zizzo C, Francofonte D, et al.**
Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. *Aging* 2020;12:15856-74.
154. **Lévesque S, Auray–Blais C, Gravel E, Boutin M, Dempsey–Nunez L, Jacques PE, et al.** Diagnosis of late–onset Pompe disease and other muscle disorders by next–generation sequencing. *Orphanet J. Rare Dis.* 2016;11:8.
155. **Barba–Romero MA, Barrot E, Bautista–Lorite J, Gutierrez–Rivas E, Illa I, Jimenez LM, et al.** Clinical guidelines for late–onset Pompe disease. *Rev. Neurol.* 2012;54:497-507.

156. **Boentert M, Prigent H, Várdi K, Jones HN, Mellies U, Simonds AK, et al.**
Practical Recommendations for Diagnosis and Management of Respiratory Muscle Weakness in Late-Onset Pompe Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17:1735.
157. **Sperry E, Leslie N, Berry L, Pena L.**
Pompe Disease [Internet]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, éditeurs. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 2025 déc 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/>
158. **HAKIMI K.**
Aspects cliniques et cytogénétiques du syndrome de Turner : expérience du service de génétique du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech. 2022;
159. **Génétique médicale: formelle, chromosomique, moléculaire, clinique.** Paris: Masson; 2004.
160. **Coubes C.**
Conseil génétique dans les dystrophinopathies. *Arch. Pédiatrie* 2015;22:12S12-7.
161. **Han S, Xu H, Zheng J, Sun J, Feng X, Wang Y, et al.**
Population-Wide Duchenne Muscular Dystrophy Carrier Detection by CK and Molecular Testing. *BioMed Res. Int.* 2020;2020:8396429.
162. **Hua C, Liu L, Kong X.**
Prenatal diagnosis of 1408 fetuses at risk of DMD/BMD by MLPA and Sanger sequencing combined with STR linkage analysis. *BMC Med. Genomics* 2023;16:310.
163. **Pickart AM, Martin AS, Gross BN, Dellefave–Castillo LM, McCallen LM, Nagaraj CB, et al.** Genetic counseling for the dystrophinopathies—Practice resource of the National Society of Genetic Counselors. *J. Genet. Couns.* 2025;34:e1892.
164. **Royaume du Maroc. Code Pénal. Chapitre VII. Des crimes et délits contre l'ordre des familles et la moralité publique Section I. De l'avortement (Articles 449 à 504).**
165. **Sciorio R, Aiello R, Irollo AM.**
Review: Preimplantation genetic diagnosis (PGD) as a reproductive option in patients with neurodegenerative disorders. *Reprod. Biol.* 2021;21:100468.
166. **Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR, Fehlings DL, Pestronk A, Mendell JR, et al.**
Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2016;87:2123-31.
167. **Medeiros MO, Behrend C, King W, Sanders J, Kissel J, Ciafaloni E.**
Fat embolism syndrome in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2013;80:1350-2.
168. **Miyatake S, Mizobe Y, Takizawa H, Hara Y, Yokota T, Takeda S, et al.**
Exon Skipping Therapy Using Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers in the mdx52 Mouse Model of Duchenne Muscular Dystrophy. *Methods Mol. Biol.* Clifton NJ 2018;1687:123-41.

169. **Mendell JR, Rodino–Klapac LR, Sahenk Z, Roush K, Bird L, Lowes LP, et al.**
Eteplirsén for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Neurol.* 2013;74:637-47.
170. **Leckie J, Zia A, Yokota T.**
An Updated Analysis of Exon–Skipping Applicability for Duchenne Muscular Dystrophy Using the UMD–DMD Database. *Genes* 2024;15:1489.
171. **Torres–Masjoan L, Aguti S, Zhou H, Muntoni F.**
Clinical applications of exon–skipping antisense oligonucleotides in neuromuscular diseases. *Mol. Ther.* 2025;33:2689-704.
172. **Echevarría L, Aupy P, Goyenvalle A.**
Exon–skipping advances for Duchenne muscular dystrophy. *Hum. Mol. Genet.* 2018;27:R163-72.
173. **Beckers P, Caberg JH, Dideberg V, Dangouloff T, den Dunnen JT, Bours V, et al.**
Newborn screening of duchenne muscular dystrophy specifically targeting deletions amenable to exon–skipping therapy. *Sci. Rep.* 2021;11:3011.
174. **Peltz SW, Morsy M, Welch EM, Jacobson A.**
Ataluren as an agent for therapeutic nonsense suppression. *Annu. Rev. Med.* 2013;64:407-25.
175. **Roy B, Friesen WJ, Tomizawa Y, Leszyk JD, Zhuo J, Johnson B, et al.**
Ataluren stimulates ribosomal selection of near–cognate tRNAs to promote nonsense suppression. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2016;113:12508-13.
176. **Bertoni C, Namgoong J.**
Clinical potential of ataluren in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis.* 2016;37.
177. **Muntoni F, Desguerre I, Guglieri M, Osorio AN, Kirschner J, Tulinus M, et al.**
Ataluren use in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy: patient demographics and characteristics from the STRIDE Registry. *J. Comp. Eff. Res.* 2019;8:1187-200.
178. **McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N, et al.**
Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double–blind, placebo–controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2017;390:1489-98.
179. **Mercuri E, Osorio AN, Muntoni F, Buccella F, Desguerre I, Kirschner J, et al.**
Safety and effectiveness of ataluren in patients with nonsense mutation DMD in the STRIDE Registry compared with the CINRG Duchenne Natural History Study (2015–2022): 2022 interim analysis. *J. Neurol.* 2023;270:3896-913.
180. **Berthomier A.**
DMD: Translarna® loses its conditional authorisation in Europe and is no longer available in France [Internet]. *Inst. Myol.* 2025 [cité 2025 déc 10]; Available from: <https://www.institut-myologie.org/en/2025/07/01/translarna-loses-its-conditional-authorisation-in-europe-and-is-no-longer-available-in-france-in-dmd/>

- 181. Andrea.**
Update to the U.S. Duchenne Community on the Ataluren (Translarna) for Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. CureDuchenne2025 [cité 2025 déc 10]; Available from: <https://cureduchenne.org/research/update-to-the-u-s-duchenne-community-on-the-ataluren-translarna-for-nonsense-mutation-duchenne-muscular-dystrophy/>
- 182. Ghosh I, Gandhi M.**
Emerging Frontiers in Vaccine Development: A Review of Changing Paradigm. *J. Biosci. Med.* 2022;10:123-45.
- 183. Bengtsson NE, Tasfaout H, Chamberlain JS.**
The road toward AAV-mediated gene therapy of Duchenne muscular dystrophy. *Mol. Ther.* 2025;33:2035-51.
- 184. Shimizu–Motohashi Y.**
Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev.* 2025;47:104424.
- 185. Duan D.**
Micro–Dystrophin Gene Therapy Goes Systemic in Duchenne Muscular Dystrophy Patients. *Hum. Gene Ther.* 2018;29:733-6.
- 186. Mendell JR, Sahenk Z, Lehman K, Nease C, Lowes LP, Miller NF, et al.**
Assessment of Systemic Delivery of rAAVrh74.MHCK7.micro–dystrophin in Children With Duchenne Muscular Dystrophy: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77:1122-31.
- 187. Zaidman CM, Goedeker NL, Aqul AA, Butterfield RJ, Connolly AM, Crystal RG, et al.** Management of Select Adverse Events Following Delandistrogene Moxeparvovec Gene Therapy for Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. *J. Neuromuscul. Dis.* 2024;11:687-99.
- 188. Ertl HCJ.**
Circumventing B Cell Responses to Allow for Redosing of Adeno–Associated Virus Vectors. *Hum. Gene Ther.* 2024;35:416-24.
- 189. Potter RA, Moeller IH, Khan S, Haegel H, Hollenstein A, Steiner G, et al.**
- 190.** Immunologic investigations into transgene directed immune–mediated myositis following delandistrogene moxeparvovec gene therapy. *Sci. Rep.* 2025;15:4.
- 191. Commissioner O of the. FDA Expands Approval of Gene Therapy for Patients with Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. FDA2024 [cité 2025 déc 10]; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expands-approval-gene-therapy-patients-duchenne-muscular-dystrophy>**
- 192. Ananthan P.**
US FDA adds strongest warning to Sarepta’s Elevidys after fatal liver injuries [Internet]. Reuters2025 [cité 2025 déc 10]; Available from: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/us-fda-adds-strongest-warning-sarepta-gene-therapy-after-fatal-liver-injuries-2025-11-14/>

193. **Li T, Yang Y, Qi H, Cui W, Zhang L, Fu X, et al.**
CRISPR/Cas9 therapeutics: progress and prospects. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023;8:36.
194. **Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E.**
A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 2012;337:816-21.
195. **Gu B, Li M, Li D, Huang K.**
CRISPR–Cas9 Targeting PCSK9: A Promising Therapeutic Approach for Atherosclerosis. *J Cardiovasc. Transl. Res.* 2025;18:424-41.
196. **Liao H, Wu J, VanDusen NJ, Li Y, Zheng Y.**
197. **CRISPR–Cas9–mediated homology–directed repair for precise gene editing.** *Mol. Ther. Nucleic Acids* 2024;35:102344.
198. **Lim KRQ, Yoon C, Yokota T.**
Applications of CRISPR/Cas9 for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. *J. Pers. Med.* 2018;8:38.
199. **Amoasii L, Hildyard JCW, Li H, Sanchez–Ortiz E, Mireault A, Caballero D, et al.**
Gene editing restores dystrophin expression in a canine model of Duchenne muscular dystrophy. *Science* 2018;362:86-91.
200. **Jagadisan B, Dhawan A.**
Adeno–associated viral vector gene therapy: Challenges for the paediatric hepatologist. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2024;79:485-94.
201. **Guo C, Ma X, Gao F, Guo Y.**
Off–target effects in CRISPR/Cas9 gene editing. *Front. Bioeng. Biotechnol.* [Internet] 2023 [cité 2025 déc 10];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2023.1143157/full>
202. **Wagner DL, Peter L, Schmueck–Henneresse M.**
Cas9–directed immune tolerance in humans—a model to evaluate regulatory T cells in gene therapy? *Gene Ther.* 2021;28:549-59.
203. **Loro E, Sengupta K, Bogdanovich S, Whig K, Schultz DC, Huryn DM, et al.**
High–throughput identification of post–transcriptional utrophin up–regulators for Duchenne muscle dystrophy (DMD) therapy. *Sci. Rep.* 2020;10:2132.
204. **Soblechero–Martín P, López–Martínez A, de la Puente–Ovejero L, Vallejo–Illarramendi A, Arechavala–Gomez V.**
Utrophin modulator drugs as potential therapies for Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2021;47:711-23.
205. **Markati T, De Waele L, Schara–Schmidt U, Servais L.**
Lessons Learned from Discontinued Clinical Developments in Duchenne Muscular Dystrophy. *Front. Pharmacol.* 2021;12:735912.
206. **Li X, Zhao L, Zhou S, Hu C, Shi Y, Shi W, et al.**

A comprehensive database of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients (0–18 years old) in East China. *Orphanet J. Rare Dis.* 2015;10:5.

207. **Singh RJ, Manjunath M, Preethish–Kumar V, Polavarapu K, Vengalil S, Thomas PT, et al.** Natural history of a cohort of Duchenne muscular dystrophy children seen between 1998 and 2014: An observational study from South India. *Neurol. India* 2018;66:77.
208. **Swaminathan B, Shubha GN, Shubha D, Murthy AR, Kiran Kumar HB, Shylashree S, et al.** Duchenne muscular dystrophy: A clinical, histopathological and genetic study at a neurology tertiary care center in southern India. *Neurol. India* 2009;57:734.
209. **Smaili F, Zerrouki K, Aouni FE, Ghanam A, Rkain M, Babakhouya A, et al.** Clinical and Molecular Profile of Dystrophin Gene Deletions in Eastern Morocco. *OBM Genet.* 2025;9:1-11.
210. **SELOUANI Y.** VINGT–SEPT ANS DE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES DYSTROPHINOPATHIES PAR PCR MULTIPLEX AU MAROC A PROPOS D'UNE SERIE DE 365 CAS. 2020;
211. **El Kadiri Y, Selouani Y, Ratbi I, Lyahyai J, Zrhidri A, Sahli M, et al.** Molecular diagnosis of dystrophinopathies in Morocco and report of six novel mutations. *Clin. Chim. Acta* 2020;506:28-32.
212. **Noritz GH, Murphy NA,** Neuromotor Screening Expert Panel. Motor delays: early identification and evaluation. *Pediatrics* 2013;131:e2016–2027.
213. **Talbi J, Khadmaoui AE, Soulaymani AEM, Chafik AEA.** Etude de la consanguinité dans la population marocaine. Impact sur le profil de la santé.
214. **Cheffi K, Dahbi N, El Khair A, Stambouli H, Elbouri A, Talbi J, et al.** Consanguinity in the Chaouia population (Morocco): prevalence, trends, determinants, fertility, and spontaneous abortions. *Egypt. J. Med. Hum. Genet.* 2022;23:128.
215. **Khair AE, Dahbi N, Cheffi K, Talbi J, Hilali A, Ossmani HE.** Characterization of the Consanguinity in the Moroccan Population of Doukkala. *J. Soc. Sci.* 2023;19:15-21.
216. **El Goundali K, Chebabe M, Mochhoury L, Hilali A.** Prevalence and factors contributing to consanguineous marriages in Morocco. *East. Mediterr. Health J.* 2025;31:502-8.
217. **Do TN, Street N, Donnelly J, Adams MM, Cunniff C, Fox DJ, et al.** Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network pilot: Population–based surveillance of major muscular dystrophies at four U.S. sites, 2007–2011. *Birth Defects Res.* 2018;110:1404-11.
218. **Liang WC, Wang CH, Chou PC, Chen WZ, Jong YJ.** The natural history of the patients with Duchenne muscular dystrophy in Taiwan: A medical center experience. *Pediatr. Neonatol.* 2018;59:176-83.
219. **McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, et al.**

THE 6-MINUTE WALK TEST AND OTHER CLINICAL ENDPOINTS IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY: RELIABILITY, CONCURRENT VALIDITY, AND MINIMAL CLINICALLY IMPORTANT DIFFERENCES FROM A MULTICENTER STUDY. *Muscle Nerve* 2013;48:357-68.

220. **Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, Messina S, D'Amico A, Vasco G, et al.**

North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord. NMD* 2010;20:712-6.

221. **Kim A, Park M, Shin HI.**

Pain characteristics among individuals with Duchenne muscular dystrophy according to their clinical stage. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2022;23:536.

222. **Pane M, Mazzone ES, Sivo S, Sormani MP, Messina S, D'Amico A, et al.**

Long Term Natural History Data in Ambulant Boys with Duchenne Muscular Dystrophy: 36-Month Changes. *PLOS ONE* 2014;9:e108205.

223. **Gissy JJ, Johnson T, Fox DJ, Kumar A, Ciafaloni E, van Essen AJ, et al.**

Delayed onset of ambulation in boys with Duchenne muscular dystrophy: Potential use as an endpoint in clinical trials. *Neuromuscul. Disord. NMD* 2017;27:905-10.

224. **Mirski KT, Crawford TO.**

Motor and cognitive delay in Duchenne muscular dystrophy: implication for early diagnosis. *J. Pediatr.* 2014;165:1008-10.

225. **Venugopal V, Pavlakis S.**

Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 2025 sept 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482346/>

226. **Kinali M, Main M, Mercuri E, Muntoni F.**

Evolution of abnormal postures in Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2007;10:S44.

227. **Pradhan S.**

Valley sign in duchenne muscular dystrophy: importance in patients with inconspicuous calves. *Neurol. India* 2002;50:184-6.

228. **Saha S, Joardar A, Roy S, Mondal T, Gangopadhyay G, Haldar D, et al.**

Serum Creatine Kinase and Other Profile of Duchenne Muscular Dystrophy and Becker Muscular Dystrophy: A Cross-Sectional Survey in a Tertiary Care Institution at Kolkata. *CHRISMED J. Health Res.* 2021;8:175.

229. **MOGHADAM-KIA S, ODDIS CV, AGGARWAL R.**

Approach to asymptomatic creatine kinase elevation. *Cleve. Clin. J. Med.* 2016;83:37-42.

230. **Wilson K, Faelan C, Patterson-Kane JC, Rudmann DG, Moore SA, Frank D, et al.**

Duchenne and Becker muscular dystrophies: a review of animal models, clinical endpoints, and biomarker quantification. *Toxicol. Pathol.* 2017;45:961-76.

231. **Prakash N, Suthar R, Sihag BK, Debi U, Kumar RM, Sankhyan N.**
Cardiac MRI and Echocardiography for Early Diagnosis of Cardiomyopathy Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Cross–Sectional Study. *Front. Pediatr.* 2022;10:818608.
232. **McMillan HJ, Gregas M, Darras BT, Kang PB.**
Serum transaminase levels in boys with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 2011;127:e132–136.
233. **Tay SK, Ong HT, Low PS.**
Transaminitis in Duchenne’s muscular dystrophy. *Ann. Acad. Med. Singapore* 2000;29:719-22.
234. **Rohlenová M, Machová K, Baranová J, Mokrý L, Menšová L, Mazanec R, et al.**
Serum Creatine Kinase and Transaminase Levels in Duchenne and Becker Muscular Dystrophies. *Muscle Nerve* 2025;72:240-9.
235. **Lalic T, Vossen RHAM, Coffa J, Schouten JP, Guc–Scekic M, Radivojevic D, et al.**
Deletion and duplication screening in the DMD gene using MLPA. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* 2005;13:1231-4.
236. **Janssen B, Hartmann C, Scholz V, Jauch A, Zschocke J.**
MLPA analysis for the detection of deletions, duplications and complex rearrangements in the dystrophin gene: potential and pitfalls. *Neurogenetics* 2005;6:29-35.
237. **Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, et al.**
The TREAT–NMD DMD Global Database: Analysis of More than 7,000 Duchenne Muscular Dystrophy Mutations. *Hum. Mutat.* 2015;36:395-402.
238. **Kumar SH, Athimoolam K, Suraj M, Das Christu Das MS, Muralidharan A, Jeyam D, et al.**
Comprehensive genetic analysis of 961 unrelated Duchenne Muscular Dystrophy patients: Focus on diagnosis, prevention and therapeutic possibilities. *PLoS ONE* 2020;15:e0232654.
239. **Bakhshandeh M, Behroozi S.**
Next–generation sequencing approach to molecular diagnosis of Iranian patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy: Several novel variants identified. *eNeurologicalSci* 2023;30:100446.
240. **Li Y, Liu Z, OuYang S, Zhu Y, Wang L, Wu J.**
Distribution of dystrophin gene deletions in a Chinese population. *J. Int. Med. Res.* 2016;44:99-108.
241. **MO SB, S L, C A, E S, Schanen–Bergot MO.**
Avancées de la recherche. *Advances 2025 in Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy : 2025 English translation of the 2025 advances in Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy. AFM–TELETHON; 2025.*
242. **Ma P, Zhang S, Zhang H, Fang S, Dong Y, Zhang Y, et al.**
Comprehensive genetic characteristics of dystrophinopathies in China. *Orphanet J. Rare Dis.* 2018;13:109.

243. **Tyagi R, Kumar S, Dalal A, Mohammed F, Mohanty M, Kaur P, et al.**
Repurposing Pathogenic Variants of *DMD* Gene and its Isoforms for DMD Exon Skipping Intervention. *Curr. Genomics* 2019;20:519-30.
244. **Nagabushana D, Polavarapu K, Bardhan M, Arunachal G, Gunasekaran S, Preethish–Kumar V, et al.**
Comparison of The Carrier Frequency of Pathogenic Variants of DMD Gene in an Indian Cohort. *J. Neuromuscul. Dis.* 2021;8:525-35.
245. **Takeshima Y, Yagi M, Okizuka Y, Awano H, Zhang Z, Yamauchi Y, et al.**
Mutation spectrum of the dystrophin gene in 442 Duchenne/Becker muscular dystrophy cases from one Japanese referral center. *J. Hum. Genet.* 2010;55:379-88.
246. **Okubo M, Goto K, Komaki H, Nakamura H, Mori–Yoshimura M, Hayashi YK, et al.**
Comprehensive analysis for genetic diagnosis of Dystrophinopathies in Japan. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017;12:149.
247. **Fortunato F, Tonelli L, Farnè M, Selvatici R, Ferlini A.**
DMD deletions underlining mild dystrophinopathies: literature review highlights phenotype–related mutation clusters and provides insights about genetic mechanisms and prognosis. *Front. Neurol.* [Internet] 2024 [cité 2025 sept 26];14. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2023.1288721/full>
248. **Gatto F, Benemei S, Piluso G, Bello L.**
The complex landscape of DMD mutations: moving towards personalized medicine. *Front. Genet.* 2024;15:1360224.
249. **Wang X, Wang Z, Yan M, Huang S, Chen TJ, Zhong N.**
Similarity of DMD gene deletion and duplication in the Chinese patients compared to global populations. *Behav. Brain Funct.* 2008;4:20.
250. **Neri M, Rossi R, Trabanelli C, Mauro A, Selvatici R, Falzarano MS, et al.**
The Genetic Landscape of Dystrophin Mutations in Italy: A Nationwide Study. *Front. Genet.* [Internet] 2020 [cité 2025 sept 27];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2020.00131/full>
251. **Zimowski JG, Massalska D, Holding M, Jadczyk S, Fidziańska E, Lusakowska A, et al.**
MLPA based detection of mutations in the dystrophin gene of 180 Polish families with Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2014;48:416-22.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي
وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال باذلاً
وسعي في إنقاذها من الهلاك، والمرض، والألم، والقلق.
وأن أحفظ للناس كرامتهم وأستر عورتهم وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، مسخرة كل رعايتي
الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم وأسخره لنفع الإنسان لا لأداه.

وأن أوقر من علمني وأعلم من يصغرنني وأن أكون أخاً لكل زميل (ة) في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي،
نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

و الله على ما أقول شهيد.

الأطروحة رقم 365

سنة 2025

الجوانب السريرية والجينية للضمور العضلي
الدوشيني/بيكر: السلسلة الأولى بمصلحة علم الوراثة،
المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش
الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2025/12/25
من طرف

السيد مروان بو عمر

المزداد في 11 أغسطس 1998 بمراكش
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

دوشين - بيكر - جين الديستروفين - البوليميراز المتسلسل المتعدد -
تضخيم الكشف ذو الربط المستقل المتعدد - طفرات نقطية - طفرات جينية
كبيرة

الجنة

الرئيس

م. بو الروس

السيد

المشرف

أستاذ في طب الأطفال

السيدة

ن. ابوساير

أستاذة في الطب الوراثي

السيدة

ن. لوهاب

أستاذة في أمراض الدماغ والجهاز العصبي

السيدة

س. الكريمي

أستاذة في أمراض القلب

السيد

ن. رضى

أستاذ في طب الأطفال

الحكام

