



Année 2022

Thèse N° 008/22

LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES D'ORIGINE GENETIQUE

(EXPERIENCE DE L'UNITE DE GENETIQUE DU CHU HASSAN II FES)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/01/2022

PAR

Mme. ABABOU Salma

Née le 10 Octobre 1996 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Dystrophie musculaire - Amyotrophie spinale - Etude génétique -
Corrélation phénotype-génotype - Conseil génétique

JURY

M. MOUSTAPHA HIDA.....	PRÉSIDENT
Professeur de pédiatrie	
Mme. BOUGUENOUCHE LAILA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de génétique	
Mme. CHAOUKI SANA.....	} JUGES
Professeur de pédiatrie	
Mme. BENNIS SANAE.....	
Professeur habilité de biologie cellulaire	

LISTE DES ABREVIATIONS

ASI	: Amyotrophie spinale infantile
ADN	: Acide DésoxyriboNucléique
ARN	: Acide RiboNucléique
ASAT	: Aspartate aminotransférase
ALAT	: Alanine aminotransférase
ATP	: Adénosine-triphosphorique
ADP	: Adénosine diphosphate
ACTH	: Adreno CorticoTropic Hormone
AON	: Antisense Oligonucleotid
CK	: Créatine kinase
CPK	: Créatinine phospho-kinase
CPAD	: Complexe protéique associé à la dystrophine
CB	: Cajal bodies
CORO1C	: Coronin 1C
CVF	: Capacité Vitale Forcée
CS	: Corticostéroïdes
CRH	: Corticotropin-releasing-hormone
CRISPR	: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repats
Cas9	: CRISPR associated 9
CPDPN	: Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal
DAG	: Dystrophin associated glycoprotein
DMD	: Dystrophie musculaire de Duchenne
DMB	: Dystrophie musculaire de Becker
DMG	: Dystrophie maghrébine

DM1	: Dystrophie myotonique de type 1
DPM	: Développement psycho-moteur
DGC	: Dystrophin-Glycoprotein Complex
DPN	: Diagnostic prénatal
DPI	: Diagnostic préimplantatoire
DPNNI	: Diagnostic prénatal non invasif
EMG	: Électromyogramme
EGF	: Epidermal growth factor
EDTA	: Ethylène Diamine Tétra-Acétique
ECG	: Electrocardiogramme
FSIQ	: Full Scale Intelligence Quotient
F/U	: Follow-up
FIV	: Fécondation in vitro
GEMS	: gemini of Cajal bodies
HPA	: hypothalamic-pituitary-adrenal
INH	: Institut national d'hygiène
IRM	: Imagerie par Raisonance Magnétique
IHC	: Immunohistochimie
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
ICSI	: Injection intracytoplasmique du spermatozoïde
LGMD	: Limb Girdle Muscular Dystrophy
LGMDR 5	: Limb Girdle Muscular Dystrophy Recessive 5
LTBP4	: Latent transforming growth factor beta binding protein 4
LDH	: Lactate déshydrogénase
MNM	: Maladies neuromusculaires

MC	: Myopathies congénitales
MI	: Membre inférieur
MS	: Membre supérieur
MLPA	: Multiplex ligation probe amplification
MPCR	: multiplex PCR
NGS	: New generation sequencing
NAIP	: Neuronal Apoptosis Inhibitor Protein
NCALD	: Neurocalcine Delta
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PCR-RFLP	: Polymerase Chain Reaction Restriction Fragment Length Polymorphism
Pb	: Paire de base
PLS3	: Plastin 3
PIM	: Pression inspiratoire maximale
PEM	: Pression expiratoire maximale
QI	: Quotient intellectuel
ROT	: Réflexes ostéo-tendineux
RGO	: Reflux gastro-œsophagien
rAAV	: Recombinant Adeno-associated virus
SPP1	: Secreted phosphoprotein 1
SG	: Sarcoglycanes
SMN	: Survival MotoNeurone
SMA	: Spinal muscular atrophy
SNC	: Système nerveux central
SA	: Semaine d'aménorrhée
TNNI	: Troponine I

THBS1	:	Thrombospondin 1
TGF β	:	Transforming growth factor beta
VCN	:	Vitesse de conduction nerveuse
γ -SG	:	gammasarcoglycanopathie

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma d'une unité motrice composée d'un motoneurone et des fibres musculaires innervées par ce dernier.....	24
Figure 2 : Démarche diagnostique devant une maladie neuromusculaire.	31
Figure 3 : Répartition des patients selon les pathologies.	42
Figure 4 : Répartition des patients par tranche d'âge.....	44
Figure 5 : répartition des maladies neuromusculaires par tranche d'âge.....	44
Figure 6 : répartition des patients en fonction de l'âge d'apparition des symptômes.	46
Figure 7 : Age moyen des patients au moment d'apparition des symptômes et au moment du diagnostic génétique.	46
Figure 8 : Répartition des patients selon le sexe.....	47
Figure 9 : Répartition des maladies neuromusculaires selon le sexe.	48
Figure 10 : Répartition des patients selon la couverture sociale.....	49
Figure 11 : Répartition des patients selon la consanguinité.	50
Figure 12 : Répartition des patients en fonction de la présence de cas similaires au sein de la famille.	50
Figure 13 : Répartition des patients en fonction du DPM.	51
Figure 14 : Répartition des patients selon la pathologie et le DPM.	51
Figure 15 : Répartition en fonction du premier symptôme observé.	52
Figure 16 : Répartition des patients en fonction de la pathologie et des 1er symptômes.....	53
Figure 17 : Répartition des patients selon la marche.....	54
Figure 18 : Répartition des patients en fonction des signes cliniques et de la pathologie.....	58

Figure 19 : Taux de CPK chez les patients de notre série.....	59
Figure 20 : Répartition des patients en fonction des résultats de l'EMG.	60
Figure 21: Résultats de l'étude moléculaire chez nos patients.	61
Figure 22 : Distribution des différentes délétions entre les hotspots chez nos patients.	62
Figure 23 : Diagramme montrant la fréquence de délétion des différents exons retrouvés.....	63
Figure 24 : Les différentes combinaisons des délétions du gène DMD retrouvées à la PCR multiplex chez nos patients.....	64
Figure 25 : Structure du gène DMD.....	68
Figure 26 : Organisation du gène DMD. Localisation des promoteurs tissus spécifiques de la Dp427 et des promoteurs internes responsable de l'expression des produits courts du gène DMD (b: brain; m: muscle; p: cellule de Purkinje).....	69
Figure 27 : Produits du gène DMD. Schématisation de la structure de la dystrophine et des 5 produits courts issus du gène DMD.	70
Figure 28 : Schéma détaillé de la protéine dystrophine, corrélé au gène (situé au- dessus).....	72
Figure 29 : Schéma du complexe des protéines associées à la dystrophine.....	73
Figure 30 : Mode de transmission d'une mutation du gène DMD dans le cas d'une mère conductrice.....	75
Figure 31 : Patient âgé de 3 ans atteint de la DM de Duchenne avec hypertrophie des mollets et légère hyperlordose.	84
Figure 32 : Aspect des tracés de détection en fonction de l'atteinte.	92
Figure 33 : Étude des protéines à partir de la biopsie musculaire.	93
Figure 34 : Image sur gel des deux PCR Multiplex montrant le set de Beggs et le set de Chamberlain.	96

Figure 35 : Arbre décisionnel du diagnostic moléculaire chez un cas index.	101
Figure 36 : Exemple de mutations hors phase et en phase.	103
Figure 37 : La voie de TGF dans la dystrophie musculaire.	106
Figure 38 : la γ -sarcoglycane.	118
Figure 39 : Modèles de distribution de la faiblesse musculaire.	124
Figure 40 : Scapula alata ou décollement de l'omoplate.	125
Figure 41 : (A) tracé EMG myogène. (B) tracé EMG myotonie où on constate la présence de salves caractéristiques.	128
Figure 42 : C, patient âgé de 50ans, LGMD2C. La tête de la flèche montre la préservation au niveau distal même chez les atteintes les plus sévères. Les flèches montrent le remplacement par de la graisse au niveau proximal, proche de la tête fémorale.	129
Figure 43 : Images obtenues par IRM de jambes de patients « sains » ou atteints de myopathie. Visuellement, on note un remplacement du muscle par la graisse chez les malades.	130
Figure 44 : Immunocoloration des biopsies musculaires de 2 patients LGMD R5.	131
Figure 45 : Étapes de la PCR.	134
Figure 46 : Étapes du séquençage suivant le principe de Sanger.	135
Figure 47 : Principes du séquençage selon la méthode de Sanger.	136
Figure 48 : Le séquençage en milieu hospitalier : exemple pratique.	137
Figure 49 : Electrophérogramme montrant la mutation c.525delT dans le gène SGCG. [116] (A) séquence normale. (B) Etat homozygote.	138
Figure 50 : Principe du séquençage haut débit.	139
Figure 51 : Localisation du gène SMN 1 sur le chromosome 5.	142
Figure 52 : Conversion du gène SMN 1 en SMN 2.	143
Figure 53 : La protéine de survie des motoneurones (SMN) est présente dans tous les	

tissus.	144
Figure 54 : De la perte du gène SMN1 à la dégénérescence des motoneurones.....	145
Figure 55 : Hypotonie axiale avec perte de tenue de la tête	155
Figure 56 : Attitude des membres inférieurs en « batracien »	155
Figure 57 : Patient présentant une amyotrophie spinale type 2.	157
Figure 58 : Enfant présentant une amyotrophie spinale type 3. Marche avec aide.	158
Figure 59 : Tracé neurogène [169]. Tracé « simple accéléré », sommation temporelle et un seul PUM se répète.	161
Figure 60 : (A) : aspect de muscle d'un patient atteint d'ASI ; (B) : aspect de muscle normal	162
Figure 61 : Électrophorèse sur gel d'agarose montrant la migration des produits PCR-RFLP de l'exon 7 du gène SMN. La ligne 4 montre une délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN 1.	164
Figure 62 : Exploration du gène SMN1 dans le cadre d'une confirmation d'amyotrophie spinale proximale chez un cas index. Les niveaux d'exploration correspondant à des degrés de complexité d'analyse croissants sont spécifiés. ...	165
Figure 63 : Génétique de l'amyotrophie spinale.....	167
Figure 64 : Distribution des copies SMN2 parmi les types SMA de la cohorte étudiée et parmi les individus de la population générale.	168
Figure 65 : attitude scoliotique.....	177
Figure 66 : Considérations de soins pour l'initiation et l'utilisation de glucocorticoïdes (stéroïdes) chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne.	188
Figure 67 : Principe de la thérapie génique.....	190
Figure 68 : Principes de thérapie génique pour les gènes de grande taille : Mini-gène et double vecteur.	191
Figure 69 : AAV8-desm-hSGCG.....	192

Figure 70 : Stratégie d'utilisation du saut d'exon pour corriger la mutation non-sens de l'exon 23 chez la souris mdx.....	193
Figure 71 : principe du saut d'exon par oligonucléotide anti-sens (ASO).	194
Figure 72 : Schéma de la technique du saut d'exon.	194
Figure 73 : Stratégie de saut d'exon pour traiter la LGMDR5.	196
Figure 74 : Le corset garchois	199
Figure 75 : La chirurgie rachidienne a transformé le confort des patients myopathes. La technique de Luque est particulièrement indiquée chez le patient atteint de myopathie de Duchenne, et ce même pour des scolioses à faible rayon de courbure	201
Figure 76 : Schéma représentant le mode de transmission autosomique récessive.	205
Figure 77 : Schéma représentant le mode de transmission lié au chromosome X..	206

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Données cliniques et paracliniques des patients présentant la dystrophie musculaire de Duchenne (n=11).....	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 2 : Données cliniques et paracliniques des patients présentant la gammasarcoglycanopathie (LGMDR5) (n=5).	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 3 : Données cliniques et paracliniques des patients présentant l'amyotrophie spinale (n=11).....	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 4 : Age moyen en fonction de la pathologie.	43
Tableau 5 : Age moyen d'apparition des symptômes.....	45
Tableau 6 : Répartition des patients selon le sexe et la pathologie.	47
Tableau 7 : Répartition des patients par pathologie et par ville.....	48
Tableau 8 : Répartition des patients selon la couverture sociale.	49
Tableau 9 : Signes cliniques en fonction de la pathologie :	57
Tableau 10 : Taux de prévalence de la dystrophie musculaire de Duchenne.	77
Tableau 11 : Prévalence à la naissance / 100 000 naissances masculines vivantes de la dystrophie musculaire de Duchenne.	77
Tableau 12 : Age moyen du diagnostic de la dystrophie musculaire de Duchenne de notre série comparé à celui de la littérature.....	78
Tableau 13 : Premiers symptômes de la myopathie de Duchenne rapportés par différentes études.	82
Tableau 14 : Evolution clinique typique d'une dystrophie musculaire de Duchenne non traitée.	85
Tableau 15 : Examen clinique de patients atteints de myopathie de Duchenne selon différentes études.	86
Tableau 16 : Âge moyen de perte de la marche chez les patients atteints de dystrophie	

musculaire de Duchenne selon différentes études.	87
Tableau 17 : Délétions/duplications dans tous les exons du gène de la dystrophine. Tableau comparatif entre différents pays.....	95
Tableau 18 : Tableau récapitulatif des délétions retrouvées dans la DMD/BMD dans 20 différents pays.	99
Tableau 19 : Classification 2020 des LGMD R.	112
Tableau 20 : Caractéristiques génétiques et biochimiques des sarcoglycanopathies.	116
Tableau 21 : Premiers symptômes rapportés par différentes études en comparaison avec la nôtre.....	123
Tableau 22 : Données de l'examen clinique des patients γ -SG selon différentes études.....	125
Tableau 23 : Age de perte de la marche selon différentes études de la littérature.	126
Tableau 24 : Classification SMA.....	147
Tableau 25 : Sexe ratio homme/femme dans l'amyotrophie spinale selon différentes études.....	149
Tableau 26 : Taux de consanguinité selon différentes études.....	150
Tableau 27 : Distribution des types de SMA selon différentes études.....	150
Tableau 28 : Age moyen d'apparition des symptômes ou intervalles chez les patients SMA en fonction du type selon différentes études.	152
Tableau 29 : Premiers symptômes de SMA en fonction du type.	153
Tableau 30 : Résultats de différentes études rétrospectives sur le traitement par corticoïdes chez des patients DMD.....	184
Tableau 31 : Effets secondaires de la corticothérapie chez des patients DMD selon différentes études.	186

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	21
I. Rappel	24
1. Définition	24
2. Classification	25
3. Etat actuel des connaissances	26
4. Approche diagnostique	26
A. Interrogatoire et examen clinique	27
B. Signes d'appel	28
C. Les examens complémentaires	29
PATIENTS ET MÉTHODES.....	32
1. Critères d'inclusion	33
2. Critères d'exclusion	33
3. Méthodes	33
4. Limites de l'étude	34
5. Tableaux récapitulatifs des données cliniques et paracliniques des patients de notre série (n=27).	Erreur ! Signet non défini.
RÉSULTATS	41
I. Résultats épidémiologiques	42
1. Répartition des patients selon les pathologies	42
2. L'âge	43
3. Le sexe	47
4. Origine géographique	48
5. Niveau socio-économique	49
II. Antécédents	50

1. Consanguinité	50
2. Cas similaires dans la famille	50
3. Développement psychomoteur (DPM)	51
III. Mode de début	52
IV. La clinique	54
1. La marche	54
2. Hypotonie	54
3. Amyotrophie	54
4. Hypertrophie des mollets	55
5. Signe de Gowers et du Tabouret	55
6. Réflexes ostéo-tendineux (ROT)	55
7. Sensibilité	55
8. Autres Atteintes	55
A. Déformations articulaires.....	55
B. Atteinte respiratoire.....	56
C. Atteinte cardiaque	56
D. Atteinte digestive.....	56
9. Tableau récapitulatif des signes cliniques	57
V. Profil paraclinique	59
1. La créatine phosphokinase (CPK)	59
2. L'électromyogramme (EMG)	60
3. La biopsie musculaire	60
4. L'étude génétique	60
VI. Conseil génétique	65
DISCUSSION	66

I. Dystrophie musculaire de Duchenne	67
1. Bases génétiques et étio-pathogéniques	67
A. Gène DMD	67
B. Transcrits DMD	68
C. La protéine Dystrophine	70
D. Complexe des protéines associées à la dystrophine	72
E. Mode de transmission	74
2. Épidémiologie	76
A. Prévalence	76
B. Age	78
C. Sexe	79
3. Antécédents	79
A. Consanguinité	79
B. Antécédents personnels	80
C. Antécédents familiaux	80
4. Diagnostic clinique	81
A. Age et mode de découverte	81
B. Tableau clinique	83
C. Age de perte de la marche	87
5. Diagnostic paraclinique	88
A. Bilan biologique	88
a) CPK	88
b) Tests de la fonction hépatique	89
c) Autres biomarqueurs potentiels	89
B. EMG	90
C. Biopsie musculaire	93

D. Étude génétique	94
a) Recherche des lésions les plus fréquentes : les délétions et duplications d'exons	95
(1) PCR Multiplex	95
(2) MLPA (Multiplex ligation probe amplification = amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation)	98
b) Recherche des mutations ponctuelles	100
(1) PCR classique suivie du séquençage Sanger	100
(2) NGS	100
6. Corrélation phénotype-génotype	102
A. Phénotype et gène DMD	102
B. Gènes modificateurs	105
II. La gammasarcoglycanopathie (LGMDR 5)	109
1. Les dystrophies musculaires des ceintures	109
A. Découvertes génétiques	109
B. Les différentes formes des sarcoglycanopathies	116
C. Épidémiologie des sarcoglycanopathies	116
2. Physiopathologie	118
A. La γ -sarcoglycane	118
B. Les mutations du gène SGCG	119
3. Épidémiologie	120
A. Prévalence	120
B. Age	120
C. Sexe	121
4. Antécédents	121
A. Consanguinité	121

B. Cas similaires dans la famille	122
5. Diagnostic clinique	122
A. Age et mode de découverte	122
B. Caractéristiques cliniques	123
C. Age de perte de la marche	126
6. Diagnostic paraclinique	127
A. La créatine-kinase (CK)	127
B. EMG	127
C. IRM	128
D. Biopsie musculaire	130
E. Étude génétique	132
a) PCR / séquençage	133
b) Le séquençage de nouvelle génération (NGS)	138
7. Corrélation phénotype-génotype des sarcoglycanopathies	139
III. Amyotrophie spinale infantile	142
1. Aspect génétique	142
A. Gène SMN 1	142
B. Protéine SMN	143
2. Physiopathologie	145
3. Classifications	146
A. Classification classique	146
B. Classification du Consortium International SMA	146
4. Caractéristiques épidémiologiques et démographiques	147
A. Fréquence des porteurs, incidence et prévalence de l'amyotrophie spinale	148
B. Sexe	149

C. Consanguinité	150
5. Diagnostic clinique	150
A. Distribution des types de SMA	150
B. Age et mode de début	151
C. Caractéristiques cliniques des différents types de SMA	153
a) Amyotrophie spinale type 0	153
b) Amyotrophie spinale infantile type 1 « vraie »	154
c) Amyotrophie spinale type 2	156
d) Amyotrophie spinale type 3	157
e) Amyotrophie spinale type 4	159
6. Diagnostic paraclinique	159
A. Taux de CPK	159
B. EMG	160
C. Biopsie musculaire	161
D. Étude génétique.....	162
7. Corrélation–phénotype–génotype	166
A. Le gène SMN 2 : principal gène modificateur	166
B. Autres gènes modificateurs	169
IV. Complications des maladies neuromusculaires	170
V. Prise en charge des maladies neuromusculaires	182
1. Thérapeutiques	182
A. Corticothérapie	182
B. Approches pharmacologiques	189
C. Nouvelles thérapeutiques	189
a) Thérapie génique	189
(1) Transfert de gène	190

(2) Saut ou incorporation d'exon	193
2. Prise en charge orthopédique	197
A. Kinésithérapie motrice	197
a) La kiné- balnéothérapie	197
b) Les massages	197
c) La kinésithérapie	197
(1) Les mobilisations passives et postures	197
(2) Les mobilisations actives	197
B. Appareillage	198
C. La chirurgie	199
a) Chirurgie des membres inférieurs	199
b) Chirurgie des membres supérieurs	200
c) Chirurgie du tronc	200
(1) Epiphysiodèse antérieure	200
(2) Arthrodèse vertébrale postérieure	200
3. Prise en charge respiratoire	201
A. Ventilation.....	201
A. Kinésithérapie respiratoire	202
4. Prise en charge cardiaque	202
5. Prise en charge digestive et nutritionnelle	202
6. Aides techniques	203
VI. Conseil génétique	204
1. Intérêt	204
A. Conseil génétique en fonction du mode de transmission	204
a) Conseil génétique d'une affection autosomique récessive	204
b) Conseil génétique d'une affection liée au chromosome X	206

2. Diagnostic prénatal et diagnostic préimplantatoire	207
A. Le diagnostic prénatal invasif.....	207
B. Le diagnostic prénatal non invasif (DPNNI).....	208
C. Le diagnostic préimplantatoire.....	209
CONCLUSION	210
PERSPECTIVES	212
RESUMES	212
ANNEXE	220
BIBLIOGRAPHIE.....	224

INTRODUCTION

Les maladies neuromusculaires (MNM) sont nombreuses (plus de 200 maladies différentes) et quasiment toutes d'origine génétique. Ces maladies concernent aussi bien les enfants que les adultes et peuvent être diagnostiquées à différents moments de la vie.

Ce sont des maladies regroupant des pathologies très variées qui ont pour dénominateur commun l'atteinte de l'unité motrice à différents niveaux.

Certaines maladies neuromusculaires sont d'une extrême gravité, d'autres permettent une vie quasi-normale.

Elles sont d'expressions variables : les symptômes, pour un même diagnostic, peuvent varier d'une personne à l'autre.

Le symptôme caractéristique est la progression, pendant l'évolution, d'une faiblesse musculaire qui se répand sur des groupes de muscles de prédilection. Selon le type de l'atteinte on observe des hypertrophies dans les parties de la musculature atteinte.

Les MNM les plus fréquentes sont les dystrophies musculaires progressives de type dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker (DMD et DMB).

En période néonatale, les pathologies les plus fréquentes sont les myopathies congénitales (MC), les dystrophies musculaires congénitales (DMC), la dystrophie myotonique congénitale ou dystrophie de Steinert (DM1), l'amyotrophie spinale infantile (ASI) de type 1 ou maladie de Werdnig-Hoffman.

Le diagnostic peut être évoqué, face à des troubles de la marche, des anomalies biologiques isolées (augmentation des enzymes musculaires), à l'occasion d'une enquête familiale, ou sur des troubles des apprentissages.

Face à la présence de signes cliniques évocateurs, confirmer l'origine myogène d'un déficit moteur est en règle générale facile grâce au dosage des enzymes musculaires et à l'électromyographie. En revanche, en préciser l'étiologie est souvent difficile, voire impossible, avant la réalisation d'une biopsie musculaire (études histologiques et moléculaires) et d'une étude génétique.

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

Notre travail visera donc à montrer le rôle de la génétique dans le diagnostic de ces maladies neuromusculaires.

Dans ce cadre, nous avons mené une étude rétrospective descriptive, ce travail concerne une série de 27 patients adressés par le service de pédiatrie et de neurologie du CHU Hassan II Fès pour étude génétique sur une durée de 3 ans (janvier 2018 – décembre 2020). Dans cette série nous nous sommes basés principalement sur trois types d'atteintes : les amyotrophies spinales infantiles, la dystrophie musculaire de Duchenne et la gammasarcoglycanopathie (LGMDR 5).

Les objectifs de notre travail sont les suivants :

- Décrire les différents aspects cliniques des maladies neuromusculaires les plus fréquentes chez notre population.
- Décrire le profil moléculaire de ces maladies chez notre population.
- Comparer les résultats obtenus avec les données de la littérature et surtout attirer l'attention sur ces maladies orphelines dans notre pays, et soulever les difficultés de diagnostic.

I. Rappel :

1. Définition :

Les maladies neuromusculaires regroupent différentes pathologies qui se caractérisent par l'atteinte de l'un des constituants de l'unité motrice.

On appelle unité motrice l'ensemble constitué d'un motoneurone alpha situé dans la corne antérieure de la moelle épinière, de son axone cheminant dans le nerf périphérique et les fibres musculaires qu'il innerve.

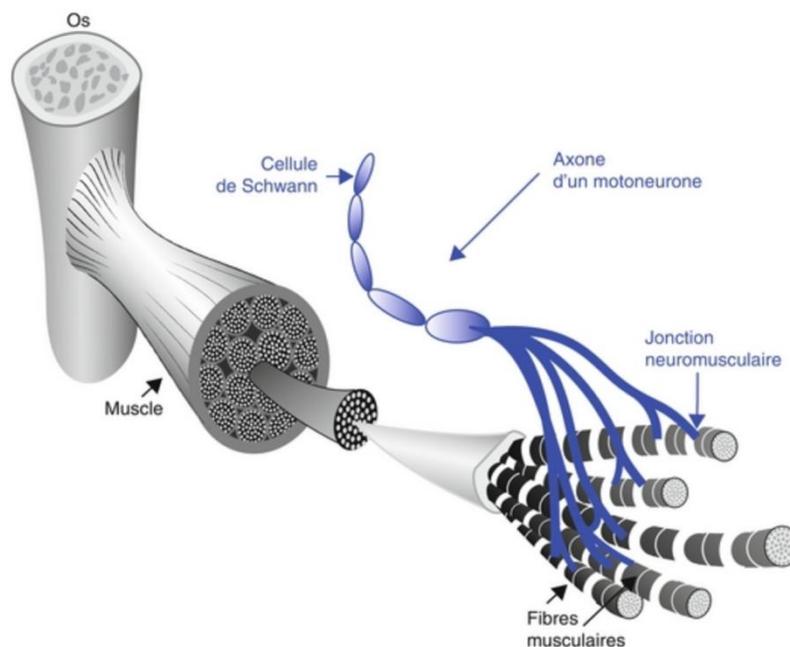


Figure 1 : Schéma d'une unité motrice composée d'un motoneurone et des fibres musculaires innervées par ce dernier [1].

L'unité motrice correspond à la plus petite unité fonctionnelle du système neuro-moteur. Elle constitue donc un élément indispensable à la contraction musculaire volontaire. Sa taille est dépendante de l'importance du mouvement réalisé par le muscle. De plus, la force du mouvement dépend du nombre d'unités motrices contactées [2].

Les maladies neuromusculaires peuvent être primitives ou secondaires. La plupart des pathologies primitives sont d'origine génétique [3], et certaines d'origine auto-immune. Les atteintes musculaires secondaires peuvent avoir une origine endocrinienne, toxique ou médicamenteuse.

2. Classification :

La classification des MNM repose sur le niveau lésionnel au niveau de l'unité motrice. Il peut s'agir d'une atteinte du nerf, du muscle ou de la jonction neuromusculaire.

- ✚ Atteinte du motoneurone : Amyotrophies spinales infantiles
- ✚ Atteinte du nerf, de la gaine de myéline : neuropathies sensitivo-motrices héréditaires ou acquises
- ✚ Atteinte de la jonction neuromusculaire (JNM) : syndromes myasthéniques congénitaux
- ✚ Atteinte de la fibre musculaire : les myopathies, groupe assez hétérogène où se distinguent :
 - Dystrophies musculaires
 - Progressives (dont Duchenne de Boulogne)
 - Congénitales (DMC)
 - Myopathies congénitales (MC)
 - Maladies musculaires myotoniques (dont la dystrophie myotonique de Steinert (DM1))
 - Myopathies métaboliques
 - Maladies inflammatoires (dermatomyosites)

3. Etat actuel des connaissances :

Après de nombreuses années d'ignorance, des progrès considérables ont été accomplis dans la connaissance des maladies neuromusculaires grâce aux succès de la biologie moléculaire. Faute de pouvoir en comprendre les mécanismes physiopathologiques, les descriptions initiales portaient principalement sur la présentation sémiologique et l'évolution clinique des maladies. Vanasse, M. [4] précise qu'actuellement, ces descriptions se sont affinées avec une meilleure compréhension de la pathogénie et l'application de concepts génétiques. Les maladies neuromusculaires ont en commun une atteinte progressive de la fonction motrice. Ce déficit se caractérise par une faiblesse musculaire associée ou non à une atrophie des muscles, et à des déformations squelettiques secondaires à cette atrophie. Elles se distinguent cependant par une expression clinique variable selon le mode de transmission, l'âge de début, la topographie, la sévérité et le profil évolutif de l'atteinte.

Les maladies neuromusculaires peuvent être primitives ou secondaires, isolées ou associées. Nous nous intéresserons ici plus particulièrement aux maladies neuromusculaires d'origine génétique, celles-ci revêtent alors un aspect héréditaire permettant d'identifier des modes de transmission spécifiques.

4. Approche diagnostique :

L'établissement d'un diagnostic est de difficulté très variable dans les MNM. Si déterminer le cadre nosologique est en général aisé, le diagnostic moléculaire est plus ardu compte tenu de la multiplicité des gènes impliqués.

Le diagnostic d'une maladie neuromusculaire repose sur un interrogatoire minutieux, un examen clinique complet et des examens complémentaires (détaillés ci-après). Ce diagnostic sera éventuellement étayé par une étude génétique, les

maladies neuromusculaires étant parfois difficiles à distinguer les unes des autres. Selon les situations, ce « diagnostic précis » est plus ou moins long à obtenir. Même en son absence, la prise en charge médicale symptomatique en consultation neuromusculaire pluridisciplinaire se met en place en s'adaptant aux besoins de la personne.

A. Interrogatoire et examen clinique :

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent d'étayer de diagnostic et aident tout d'abord à localiser l'atteinte au niveau soit des nerfs, soit des muscles, soit de la jonction.

L'**interrogatoire** du patient et de sa famille va, dans un premier temps, permettre au médecin de mieux connaître les différentes étapes du développement général de l'enfant ainsi que l'évolution de la maladie. Cet entretien anamnestique doit alors être minutieux, précisant les antécédents familiaux, le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, l'âge d'acquisition de la station assise et de la marche, le début des signes et leur évolutivité mais également la gêne au quotidien. La très grande majorité de ces pathologies étant génétiquement déterminée, l'élaboration d'un arbre généalogique, basé sur l'histoire et les antécédents de la famille, a une place importante dans le diagnostic étiologique.

L'**examen clinique** constitue le second temps de l'entretien. Il joue un rôle important dans la mise en évidence des signes cliniques évocateurs de la pathologie.

L'examen clinique sera d'autant plus aisé que l'âge du patient est avancé. En effet, la force musculaire peut alors être appréciée chez l'enfant de manière dynamique lors de la marche en terrain plat sur la plante et la pointe des pieds, sur les talons, lors de la montée et descente des escaliers, lors de la course. Alors que chez le nouveau-né, l'examen doit s'appliquer à reconnaître les stigmates d'atteinte du système neuromusculaire et éliminant ceux signant une origine centrale, bien plus

fréquente. La force musculaire chez le nouveau-né est essentiellement appréciée à travers l'observation de ses attitudes et de sa gesticulation spontanée : les membres déficitaires restent immobiles, plaqués dans le plan du lit (position en batracien), ou, du moins en décollent difficilement.

L'examen portant sur l'état orthopédique est particulièrement important pour rechercher des raideurs, des déformations ou des rétractions ostéoarticulaires. Le médecin examinateur recherchera également d'éventuelles difficultés à contracter un muscle, à le relâcher ou à réaliser un mouvement. Pour cela, des tests analytiques et fonctionnels permettent d'évaluer le niveau de l'atteinte musculaire. Les caractéristiques topographiques de l'atteinte et de la faiblesse musculaire doivent être précisées afin d'apparenter la pathologie à un sous-groupe prédéfini : sélectivité, symétrie et cartographie de l'atteinte. Il s'agira enfin de différencier une atteinte du système nerveux central d'une atteinte du système nerveux périphérique (atteinte musculaire propre).

B. Signes d'appel :

Bien que chaque patient ait sa propre sémiologie clinique, un certain nombre de signes néonataux ou postnataux peuvent faire évoquer un diagnostic de maladie neuromusculaire.

Les atteintes neuromusculaires se traduisent par un signe clinique spécifique commun que l'on ne retrouve pas dans les autres maladies du système nerveux : un *déficit de la force musculaire*.

Chez le nouveau-né et le nourrisson, la sémiologie est dominée par une hypotonie diffuse ou prédominant au niveau des membres. Chabrol et al. [5] ajoutent à ce tableau clinique la présence de contractures et de déformations ostéoarticulaires congénitales (luxation de hanche, pieds bots) ou progressives (pieds valgus, pieds plats, cyphose). Ces différents éléments constituent un indicateur fiable de maladie

musculaire. Ils précisent également que « l'amyotrophie manque très souvent chez le jeune enfant, ou est masquée par l'adiposité habituelle à cet âge » [5]. Enfin, des troubles respiratoires, de la succion et de la déglutition peuvent apparaître précocement.

Chez l'enfant après 2ans le tableau clinique le plus fréquent est le déficit moteur progressif proximal, bilatéral et symétrique, prédominant aux membres inférieurs. Plus rares sont les déficits moteurs distaux. On retrouve chez ces patients un retard du développement psychomoteur ou la régression des acquisitions motrices. Par conséquent, la faiblesse et l'atrophie musculaire entraînent rapidement des difficultés à la marche avec des chutes fréquentes, des difficultés à monter les escaliers mais aussi à se relever du sol. On retrouve aussi des déformations orthopédiques (pieds creux, équins, scoliose, hyperlordose) ainsi que des troubles respiratoires fréquemment associés. Crampes, myotonies, fasciculations peuvent s'ajouter à ce tableau clinique. Dans certains cas, une atteinte de la vue, de l'audition ou de la digestion peuvent constituer des signes cliniques initiaux révélateurs de la maladie.

C. Les examens complémentaires :

À l'issue de cette consultation, des **examens médicaux complémentaires** sont nécessaires pour **affiner** et/ou **confirmer le diagnostic**. Ces examens permettent d'explorer des maladies très diverses qui touchent les muscles et/ou les nerfs. Ils permettent de distinguer entre différents diagnostics possibles.

Selon les informations qu'il recherche, le médecin peut demander :

- Un **dosage des enzymes musculaires** (en particulier la créatine phosphokinase – CPK) dans le sang, très souvent demandé en cas d'atteinte musculaire ;

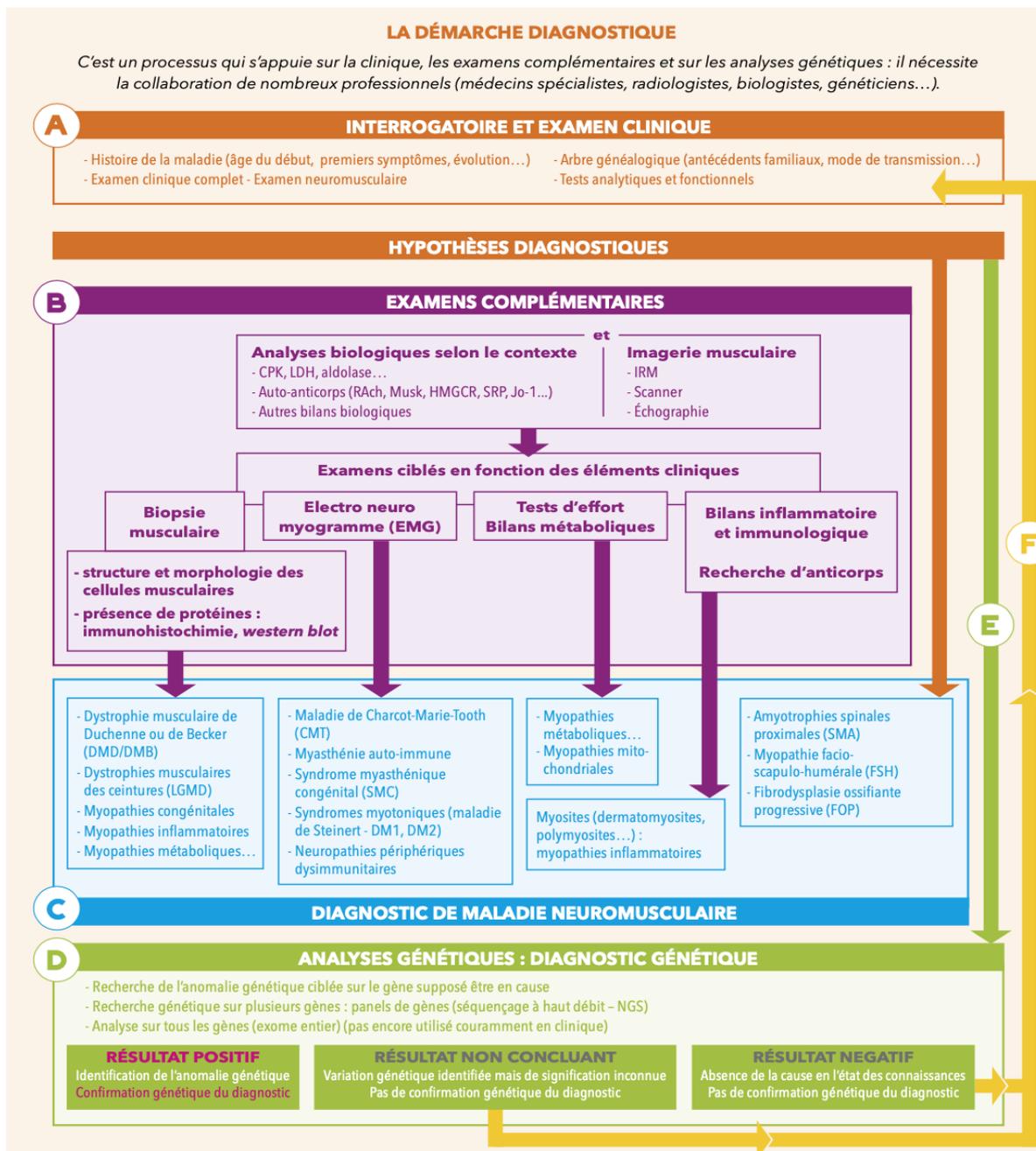
Le dosage d'enzymes musculaires est l'examen biologique le plus fondateur du diagnostic

- Un électromyogramme (EMG) et/ou une mesure des vitesses de conduction nerveuse, afin d'étudier le fonctionnement des muscles et des nerfs ;
- Une **imagerie musculaire** (scanner ou imagerie par résonance magnétique – IRM) pour mieux localiser et évaluer l'atteinte musculaire ;
- Une biopsie musculaire (prélèvement d'un fragment de muscle) ou, plus rarement, une biopsie nerveuse (prélèvement d'un fragment de nerf périphérique), pour mettre en évidence des anomalies au niveau des cellules musculaires (ou nerveuses) et de leurs protéines.

Moins souvent pratiquée que par le passé du fait de la meilleure connaissance génétique des maladies neuromusculaires, c'est un examen important dans les situations diagnostiques complexes.

D'autre part, des examens des fonctions de l'organisme seront proposés selon la maladie neuromusculaire suspectée : cardiologiques, respiratoires, ophtalmologiques, auditifs, d'effort.

Depuis peu, des techniques de biologie moléculaire plus sophistiquées se sont développées, permettant d'étudier l'ADN du patient, et d'affirmer un diagnostic de certitude. Il peut être demandé d'emblée si une seule hypothèse diagnostique est retenue à l'issue de l'examen clinique.



OBTENTION DES DONNÉES CLINIQUES

- A** Lors de la consultation multidisciplinaire neuromusculaire, le malade consulte le médecin spécialiste (neuropédiatre ou neurologue) qui pose des hypothèses diagnostiques d'après les symptômes.
- B** Le médecin prescrit les examens complémentaires utiles pour affiner le diagnostic.
- C** Une fois les données cliniques et les résultats des examens obtenus, un diagnostic de maladie neuromusculaire peut souvent être posé. Le médecin doit l'annoncer au malade lors d'un rendez-vous de consultation.

OBTENTION DES DONNÉES GÉNÉTIQUES

- D** Un laboratoire de diagnostic effectue les analyses génétiques pour rechercher l'anomalie génétique en cause. Cela peut prendre plusieurs mois.
- E** Dans certains cas ces analyses sont faites dès l'hypothèse diagnostique.
Dans les maladies neuromusculaires, un réseau de laboratoires de diagnostic couvre toute la France, et permet d'analyser différents groupes de gènes (on parle de "panels de gènes"). Le médecin adresse au laboratoire *ad hoc* l'échantillon du malade (sang) et prescrit le périmètre génétique à couvrir.
Si les données génétiques confirment le diagnostic, le médecin annonce au malade l'anomalie génétique en cause.
- F** Lorsque ces données ne sont pas concluantes ou négatives, d'autres investigations cliniques et génétiques pourront être faites par la suite, car les connaissances progressent. Le médecin en informe le malade qui poursuit de toute façon son suivi médical en consultation neuromusculaire et sa prise en charge.

Légende du tableau ci-contre

Figure 2 : Démarche diagnostique devant une maladie neuromusculaire. [6]

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective comprenant 27 patients adressés par le service de pédiatrie et de neurologie du CHU Hassan II Fès pour suspicion d'une maladie neuromusculaire et dont le diagnostic a été confirmé par étude génétique au Laboratoire de Génétique du CHU Hassan II, sur une période de 3 ans entre Janvier 2018 et Décembre 2020.

1. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette étude tous les patients présentant une maladie neuromusculaire dont le diagnostic est connu et confirmé par étude génétique.

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de cette étude les patients qui ont été référés pour maladie neuromusculaire mais dont l'étude génétique est revenue négative. Les patients présentant une atteinte génétique mais dont les dossiers sont vides ou incomplets ont également été exclus.

3. Méthodes :

Les renseignements recueillis pour la réalisation de cette étude ont été collectés à partir des dossiers des patients ayant bénéficié d'une consultation au Laboratoire de Génétique médicale (adultes et enfants) et dont les informations ont été rapportées sur une fiche clinique.

Ces renseignements comportent :

- Les données démographiques :
 - Âge du patient
 - Âge des premiers symptômes
 - Mode de début
 - Sexe
 - Antécédents personnels et familiaux

- Consanguinité chez les parents.
- Origine
- Couverture sociale
- Les données cliniques : certaines informations de l'examen clinique figuraient sur la fiche de référence des patients, celles-ci ont été complétées par l'examen clinique réalisé lors de la consultation de génétique.
- Les données paracliniques :
 - L'électromyogramme
 - Le dosage des CPK
 - La biopsie musculaire
 - Les résultats de l'étude génétique

4. Limites de l'étude:

- Notre cohorte ne comporte que les patients ayant une étude génétique positive à l'une des pathologies recherchées.
- L'étude moléculaire réalisée au Laboratoire de Génétique du CHU Hassan II de Fès comporte certaines limites notamment :
 - L'étude du gène SMN au Laboratoire de génétique du CHU Hassan II de Fès est basée uniquement sur la recherche de la délétion de l'exon 7 et l'exon 8 du gène SMN par PCR-RFLP. L'analyse des mutations ponctuelles et des gènes modificateurs n'a pas été réalisée chez nos patients.
 - L'étude du gène DMD se fait par PCR multiplex pour amplification du promoteur et des exons 3, 4, 6, 8, 12, 13, 17, 19, 43, 44, 45, 47, 48, 50, 51, 52 et 60. Cette méthode permet de détecter les délétions du gène de la dystrophine chez 51,3% des patients.

- Seule la mutation récurrente c.525delT a été recherchée par PCR séquençage chez les patients atteints de myopathie des ceintures autosomique récessive étant donné que la gammasarcoglycanopathie est la forme la plus fréquente des dystrophies musculaires des ceintures dans le pourtour méditerranéen.

5. Tableaux récapitulatifs des données cliniques et paracliniques des patients de notre série (n=27).

Tableau 1 : Données cliniques et paracliniques des patients présentant la dystrophie musculaire de Duchenne (n=11).

	DMD 1	DMD 2	DMD 3	DMD 4	DMD 5	DMD 6
Age à la consultation	9 ans	4 ans	10 ans	8ans	9ans	7ans
Age de début	6ans et 1/2	18mois	4ans	Inconnu	7ans	1 an
Mode de début	Difficulté à la marche, chutes fréquentes	Difficulté à la marche, à monter les escaliers	Difficulté à la marche, courir	Retard de la marche	Difficulté à la marche, à monter les escaliers	Difficulté à la marche, à monter les escaliers
Consanguinité	non	non	oui	non	oui	non
Cas similaires	oui (oncles)	oui (oncles)	non	non	non	non
Retard des acquisitions motrices	non	non	non	oui (trouble du langage) Marche à 18 mois	non	oui (retard d'acquisition position assise)
Fonction cognitive	normale	normale	normale	normale	normale	normale
Marche	Autonome Dandinante	Autonome	Avec aide	Autonome Spastique	Autonome Dandinante	Autonome Dandinante
Déficit moteur	MI proximal MS proximal	MI proximal	MI proximal	MI proximal	MI proximal	MI proximal
Hypertrophie des mollets	oui	non	non	oui	oui	oui
ROT	Présents et normaux	Présents et normaux	Présents et normaux	Présents et normaux	Présents et normaux	Présents et normaux
Signe du Tabouret	+	-	-	+	+	+
Signe de Gowers	-	+	-	-	+	-
Déformation orthopédique	2 Pieds (pieds plats)	non	non	non	non	Scoliose
Tr. respiratoire	oui	non	oui	non	non	non
Atteinte cardiaque	non	non	non	non	non	non
CPK sériques	non fait	non fait	élevé	élevé	NF	élevé
EMG	NF	NF	Myogène	NF	NF	Myogène
Exons délétés à la PCR multiplex	48-49-50-51	47-48-49-50	45-46-47-48-49-50	17-18-19	50-51-52	43-44-45-46-47-48-49-50-51

	DMD 7	DMD 8	DMD 9	DMD 10	DMD 11
Age à la consultation	4 ans	8ans	7ans	3 ans et 1/2	7 ans et 1/2
Age de début	Inconnu	Inconnu	Inconnu	Inconnu	1 an
Mode de début	Difficulté à la marche				
Consanguinité	non	non	non	non	non
Cas similaires	non	non	non	non	non
Retard des acquisitions motrices	non	non	non	Marche à 18 mois	non
Fonction cognitive	normale	normale	normale	normale	normale
Marche	Autonome	Autonome Dandinante	Autonome Dandinante	Autonome Dandinante	Autonome
Déficit moteur	Mi proximal				
Hypertrophie des mollets	oui	oui	oui	non	oui
ROT	Présents et normaux				
Signe du Tabouret	+	-	-	+	-
Signe de Gowers	-	-	+	+	-
Déformation orthopédique	non	non	non	non	non
Tr. respiratoire	non	non	non	non	non
Atteinte cardiaque	non	non	non	non	non
CPK sériques	élevé	élevé	NF	élevé	NF
EMG	NF	NF	NF	Myogène	NF
Exons délétés à la PCR multiplex	47-48-49-50-51	45-46-47-48	1 et 47	45-46-47-48-49-50-51	45

**Tableau 2 : Données cliniques et paracliniques des patients présentant la
gammasarcoglycanopathie (LGMDR5) (n=5).**

	DMG 1	DMG 2	DMG 3	DMG 4	DMG 5
Sexe	M	F	M	F	F
Age à la consultation	8ans	9ans	7ans	28ans	13ans
Age et mode de début	5ans/ difficulté à la marche	7ans/ difficulté à la marche et montée des escaliers	4ans/ fatigabilité MI	8ans/ fatigabilité MI	5ans/ difficulté à la marche
Consanguinité	non	oui	non	non	non
Cas similaires	non	non	non	non	non
Retard des acquisitions motrices	non	non	non	non	non
Marche	Autonome Dandinante	Autonome Steppage	Avec aide	Impossible à 18 ans	Avec aide
Déficit moteur	MI proximal	MI proximal	MI proximal et distal	MI > MS	MI et MS
Hypertrophie des mollets	non	oui	oui	non	oui
ROT	Présents et normaux	Présents et normaux	Présents et normaux	Abolis 4 membres	Faibles MI
Signe du Tabouret	+	-	+	-	+
Signe de Gowers	-	+	+	-	+
Déformation orthopédique	non	non	non	oui (2MI et 2MS) lordose lombaire	non
Tr. respiratoire	engorgement bronchique Surinfection bronchique à répétition	non	non	non	non
Atteinte cardiaque	non	non	non	non	non
CPK sériques	NF	élevé	NF	élevé	NF
EMG	NF	NF	NF	Myogène	NF
PCR multiplex	DMD -	NF	NF	NF	NF
PCR/ séquençage mutation c.525delT	Présence de la mutation c.525delT (p.Phe175LeufsX20) à l'état homozygote dans l'exon 6 du gène SGCG				

Tableau 3 : Données cliniques et paracliniques des patients présentant l'amyotrophie spinale (n=11).

	SMN 1	SMN 2	SMN 3	SMN 4	SMN 5
Sexe	M	M	M	M	M
Age à la consultation	18ans	1 an	12ans	2ans	30ans
Age et mode de début	1 an/trouble de la marche	Hypotonie à la naissance	1 an/trouble de la marche	ND	4ans/trouble de la marche
Consanguinité	oui	non	oui	oui	non
Cas similaires	non	non	oui (décès dans la fratrie)	non	oui (frère)
Retard des acquisitions motrices	non	Position assise impossible	non	non	non
Marche	Impossible à partir de 11 ans	Impossible	Impossible depuis l'âge de 11 ans	Autonome	Dandinante Avec aide
Déficit moteur	MI et MS Prox et distal	MI > MS	MI > MS	MI	MI et MS
Hypotonie	MI >> MS	Généralisée MI >> MS	Périphérique des 4 membres	Périphérique MI	Périphérique 4 membres
Amyotrophie	Membres inférieurs	-	Membres inférieurs	non	non
ROT	Abolis MI	Abolis aux 4 membres	Abolis MI	Présents et normaux	Abolis aux 4 membres
Déformation orthopédique	non	non	-	non	-
Atteinte digestive	non	oui (RGO)	non	non	non
Tr. respiratoire	non	Encombrement pulmonaire à 8 mois	non	non	non
Atteinte cardiaque	non	non	non	non	non
CPK sériques	NF	Normal	Normal	Normal	NF
EMG	Atteinte de la corne ANT	NF	Atteinte de la corne ANT	NF	Atteinte de la corne ANT
PCR-RFLP	Délétion de l'exon 7 du gène SMN à l'état homozygote				
Type	3	1	3	3	4

	SMN 6	SMN 7	SMN 8	SMN 9	SMN 10	SMN 11
Sexe	M	F	M	F	F	F
Age à la consultation	1an	16ans	9mois	8mois	9ans	8mois
Age et mode de début	2mois/ hypotonie axiale	5ans/Trouble de la marche	2mois/ hypotonie axiale	2mois/ hypotonie axiale	2ans/ fatigabilité	1 mois/ hypotonie généralisée
Consanguinité	oui	non	oui	non	non	oui
Cas similaires	oui (2 frères DCD)	non	non	oui	non	non
Retard des acquisitions motrices	Position assise à 9mois	non	Pas de position assise	Pas de position assise	non	Pas de position assise
Marche	non	Avec aide Dandinante	non	non	Autonome	non
Déficit moteur	MI > MS	MI	MI >>MS	MI et MS	MI proximal	MI et MS
Hypotonie	généralisée	périphérique MI	généralisée	généralisée	MI	généralisée
Amyotrophie	MI	cuisses	généralisée	-	non	non
Hypertrophie des mollets	non	oui	non	non	non	non
ROT	Abolis MI	Faibles MI	Abolis	Abolis	Faibles MI	Abolis
Signe du Tabouret	-	+	-	-	+	-
Déformation orthopédique	non	non	non	non	-	non
Tr. respiratoire	non	non	oui (surinfection bronchique à répétition)	oui (surinfection bronchique à répétition)	non	non
Atteinte cardiaque	oui (fuite mitrale)	non	non	non	non	non
CPK sériques	normal	normal	NF	NF	NF	NF
EMG	NF	NF	NF	Atteinte de la corne ANT	Atteinte de la corne ANT	NF
PCR-RFLP	Délétion de l'exon 7 du gène SMN à l'état homozygote					
Type	2	3	1	1	3	1

RÉSULTATS

I. Résultats épidémiologiques :

1. Répartition des patients selon les pathologies :

Dans cette étude, nous avons rapporté une série de 27 patients présentant un tableau de maladie neuromusculaire, référés au laboratoire de génétique du CHU Hassan II de Fès pour analyse génétique et dont le diagnostic a été confirmé par cette dernière, sur une durée de 3 ans, s'étalant de janvier 2018 à décembre 2020.

La population étudiée est répartie comme suit (Figure 3) :

- 11 patients présentant une myopathie de Duchenne ;
- 5 patients porteurs d'une gammasarco glycanopathie
- 11 patients présentant une amyotrophie spinale

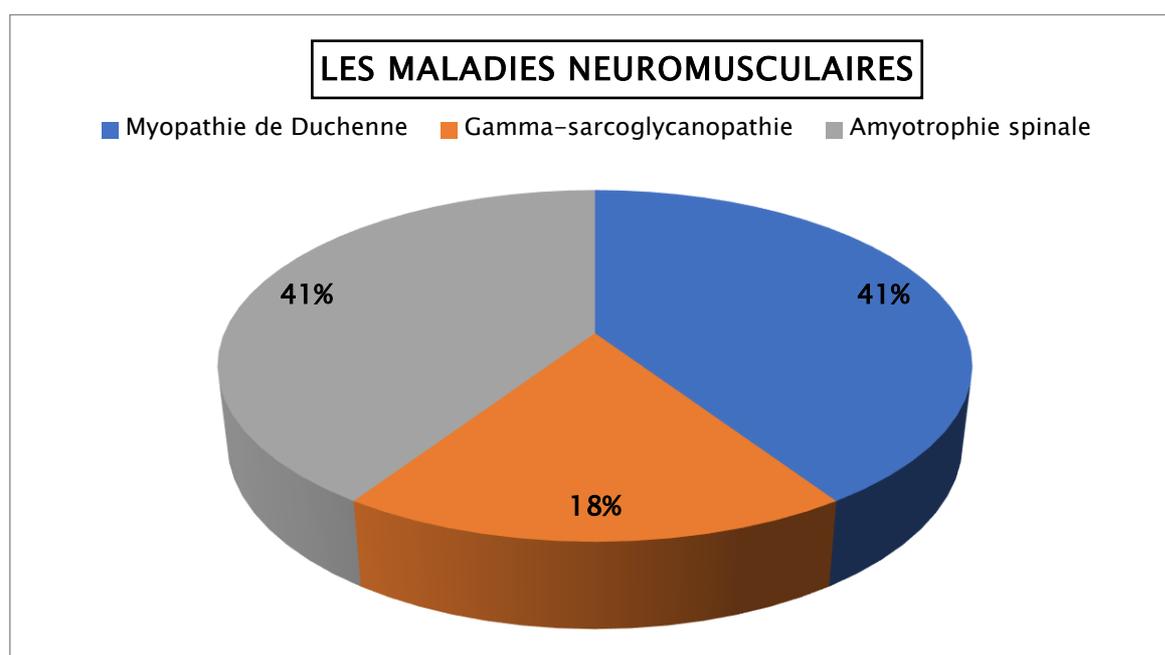


Figure 3 : Répartition des patients selon les pathologies.

2. L'âge :

L'âge au moment du diagnostic génétique est situé entre 8 mois et 30 ans, avec un âge moyen de 9,42ans.

Tableau 4 : Age moyen en fonction de la pathologie.

	Myopathie de Duchenne	Gammasarcoglycanopathie (LGMDR 5)	Amyotrophie spinale
0-5 ans	3	0	6
6-10 ans	8	3	1
11-15 ans	0	1	1
16-20 ans	0	0	2
21-25 ans	0	0	0
26-30 ans	0	1	1
Age moyen	7ans (3ans et ½ à 10ans)	13ans (8 à 28ans)	8,27ans (8mois à 30ans)

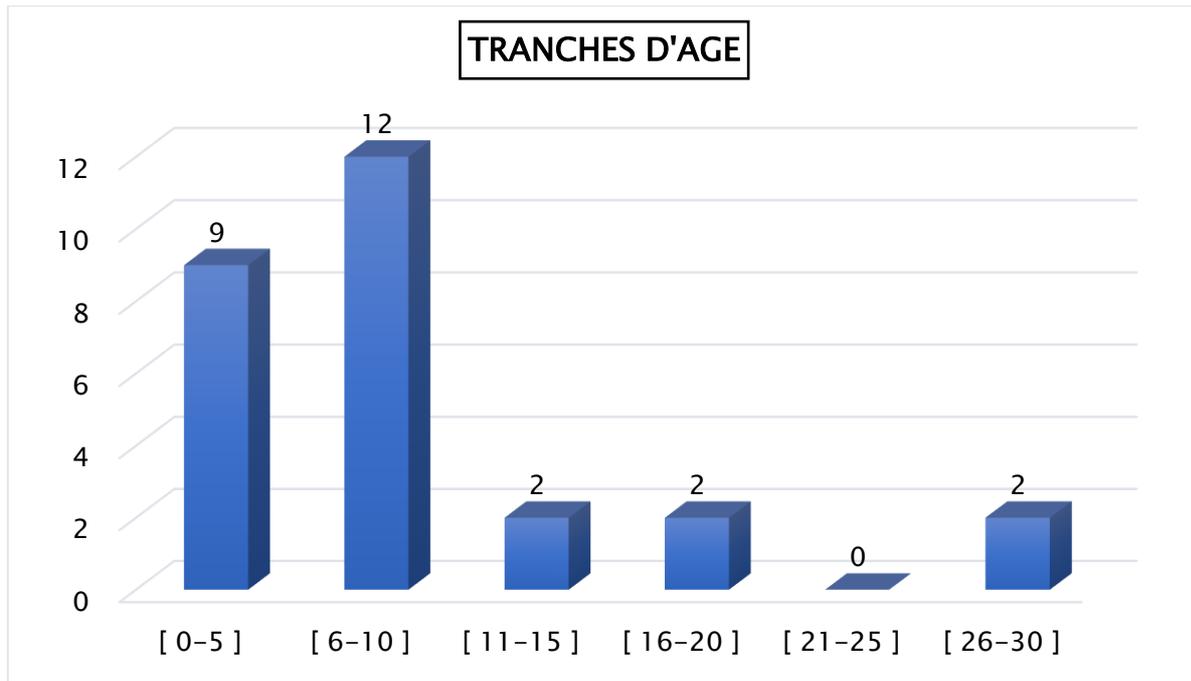


Figure 4 : Répartition des patients par tranche d'âge.

Entre 0 et 5 ans, on observe surtout des cas d'amyotrophie spinale (22,22%).

Entre 6 et 10 ans, on retrouve surtout des patients atteints de myopathie de Duchenne (29,6%) et de gammasarcoglycanopathie (11,11%).

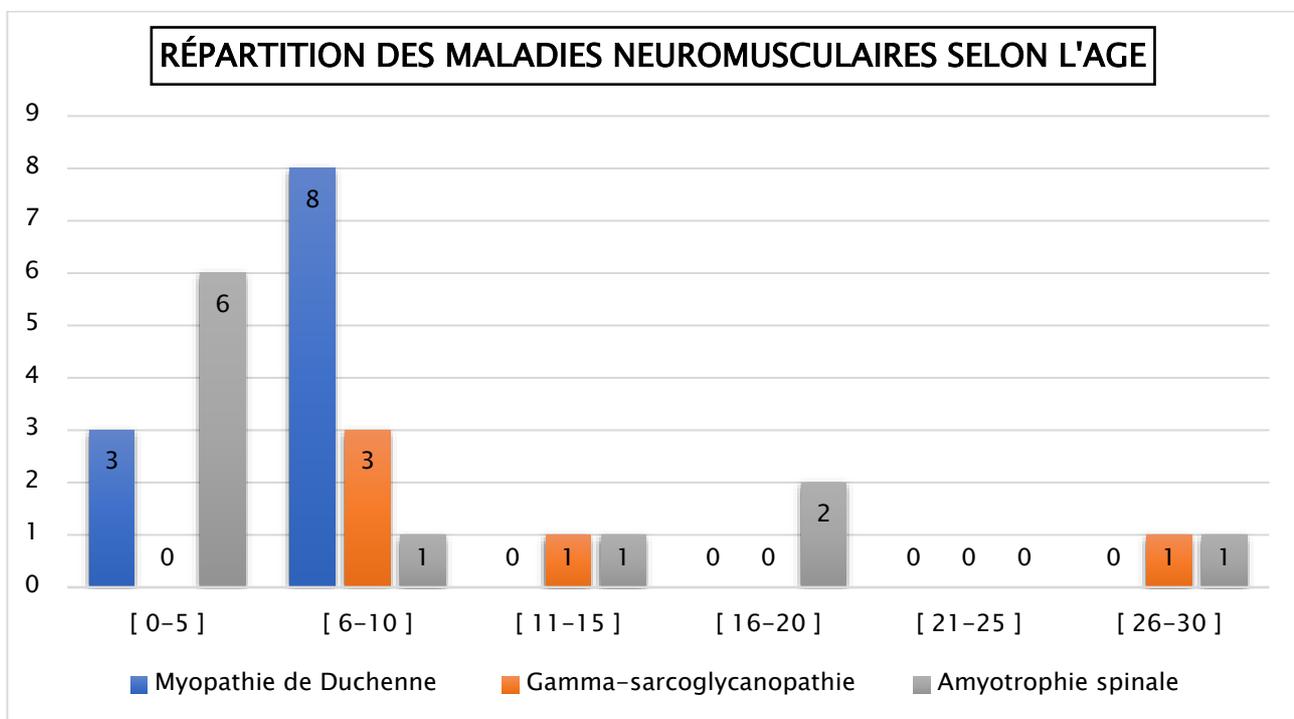


Figure 5 : répartition des maladies neuromusculaires par tranche d'âge.

8 patients/11 atteints de myopathie de Duchenne, soit 72,72%, ont un âge situé entre 6 et 10 ans au moment du diagnostic.

Quant à l'âge d'apparition des premiers symptômes de la maladie, il est compris entre 1 mois et 8 ans, avec un âge moyen de 3,57 ans.

La quasi-totalité des patients atteints d'une amyotrophie spinale ont un âge d'apparition des symptômes compris entre 2 mois et 5 ans, avec une majorité avant l'âge d'un an (7 patients/11 soit 63%) dont un patient qui présentait des symptômes lors des premières semaines de vie.

L'âge moyen d'apparition du premier symptôme chez les patients avec une myopathie de Duchenne est de 3,5 ans avec des extrémités allant de 1 à 7 ans.

Pour la gammasarcoglycanopathie l'âge moyen d'apparition des symptômes est de 5,8 ans (4 et 8 ans).

La majorité de nos patients ont un âge d'apparition des symptômes situé entre 0 et 5 ans (62,9%), l'âge de début est inconnu chez 6 patients de notre série (22,22%).

Tableau 5 : Age moyen d'apparition des symptômes.

	Myopathie de Duchenne	LGMDR 5	Amyotrophie spinale
0-5 ans	4	3	10
6-10 ans	2	2	0
Inconnu	5	0	1
Age moyen	3,5 ans (1 et 7 ans)	5,8 ans (4 et 8 ans)	1,42 ans (1 mois et 5 ans)

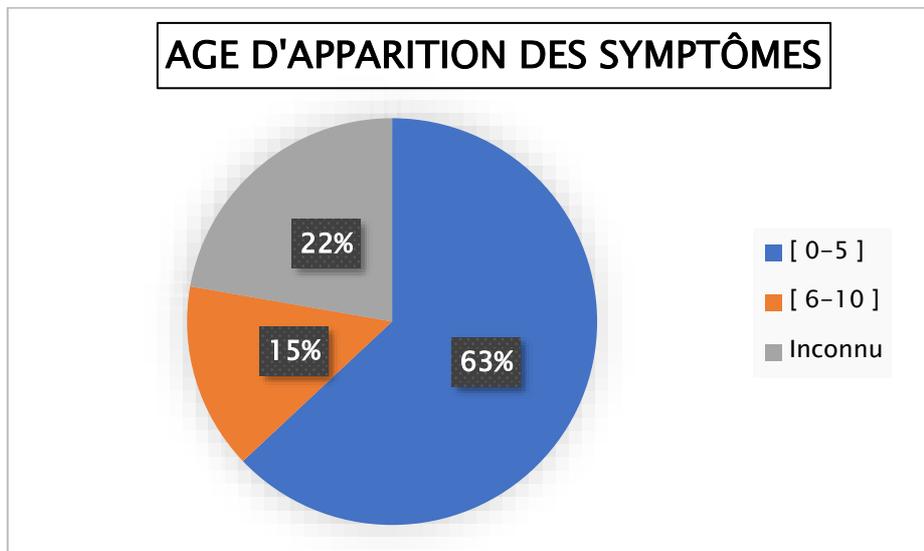


Figure 6 : répartition des patients en fonction de l'âge d'apparition des symptômes.

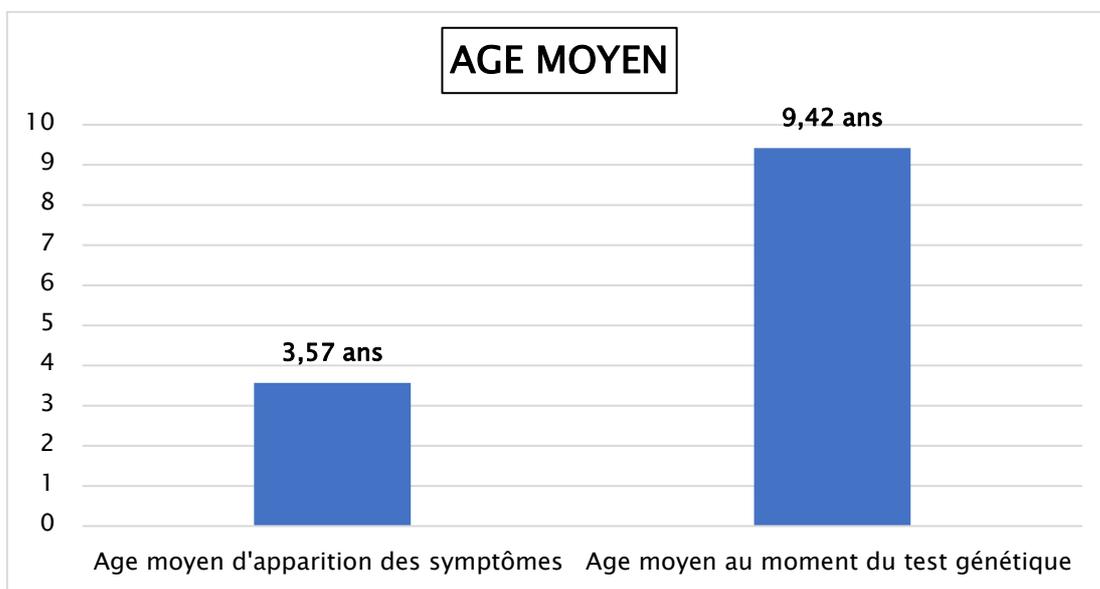


Figure 7 : Age moyen des patients au moment d'apparition des symptômes et au moment du diagnostic génétique.

3. Le sexe :

Dans notre série, la majorité des patients sont de sexe masculin (74,07%).

A noter que les patients présentant une myopathie de Duchenne sont exclusivement de sexe masculin.

Tableau 6 : Répartition des patients selon le sexe et la pathologie.

	Sexe masculin	Sexe féminin
Myopathie de Duchenne	11	0
Gammasarcoglycanopathie	2	3
Amyotrophie spinale	7	4
TOTAL	20	7

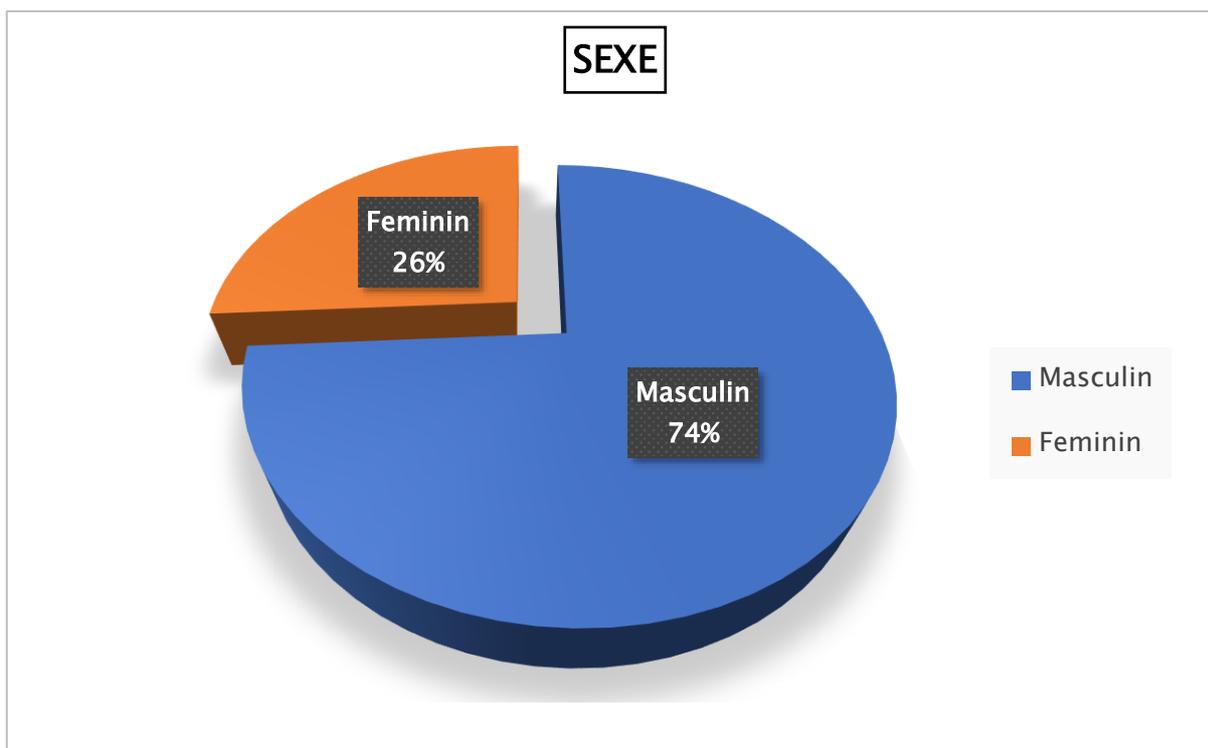


Figure 8 : Répartition des patients selon le sexe.

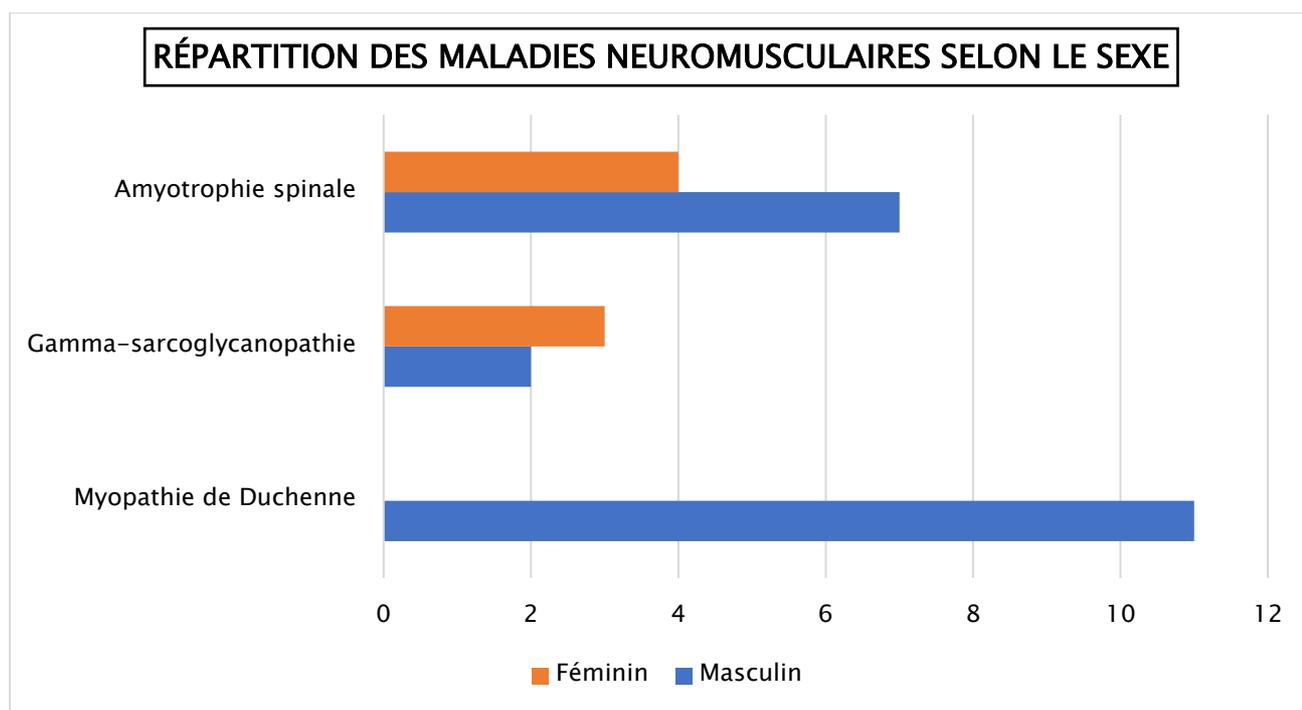


Figure 9 : Répartition des maladies neuromusculaires selon le sexe.

4. Origine géographique :

Tableau 7 : Répartition des patients par pathologie et par ville.

	Myopathie de Duchenne	LGMDR 5	Amyotrophie spinale
Fès	4	1	2
Taza	1	1	0
Missour	1	0	0
Nador-El Hoceima	1	0	1
Hajeb	0	0	1
Azrou	0	1	0
Meknès	0	0	1
Taounate	0	0	1
Taurirt	0	0	1
Rachidia	0	1	0
Inconnu	4	0	4

La majorité des patients sont originaire de la région Fès-Meknès (14 patients/27 soit 51,85%).

5. Niveau socio-économique :

Tableau 8 : Répartition des patients selon la couverture sociale.

	Myopathie de Duchenne	LGMDR 5	Amyotrophie spinale
RAMED	8	4	4
CNSS	0	1	0
FAR	0	0	1
Assurance privée	1	0	0
Sans couverture sociale	0	0	3
Inconnu	2	0	3

Une grande partie des patients est ramediste (16 patients/27 soit 59,25%) et sont par conséquent issus d'un niveau socio-économique bas.

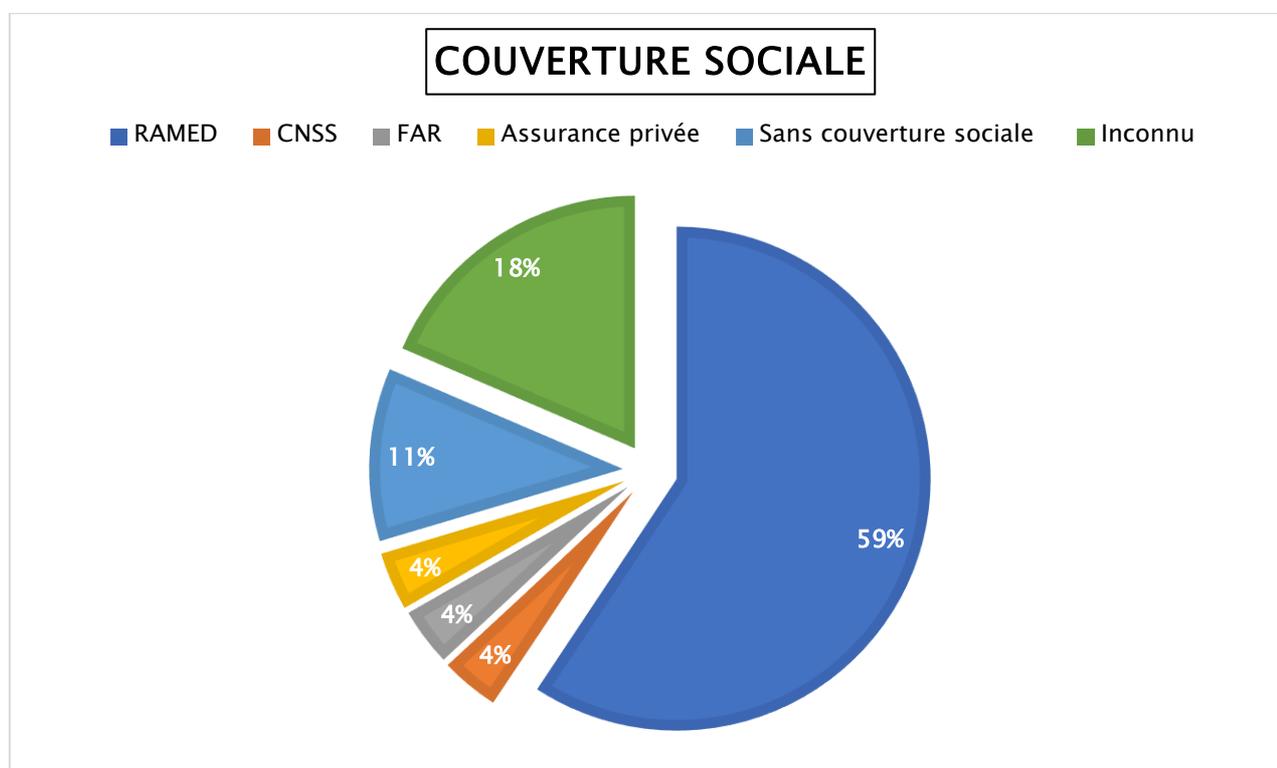


Figure 10 : Répartition des patients selon la couverture sociale.

II. Antécédents :

1. Consanguinité :

Dans notre série, 9 patients étaient issus d'un mariage consanguin avec un pourcentage élevé (6 patients/ 11 soit 54,5%) chez les patients présentant une amyotrophie spinale .

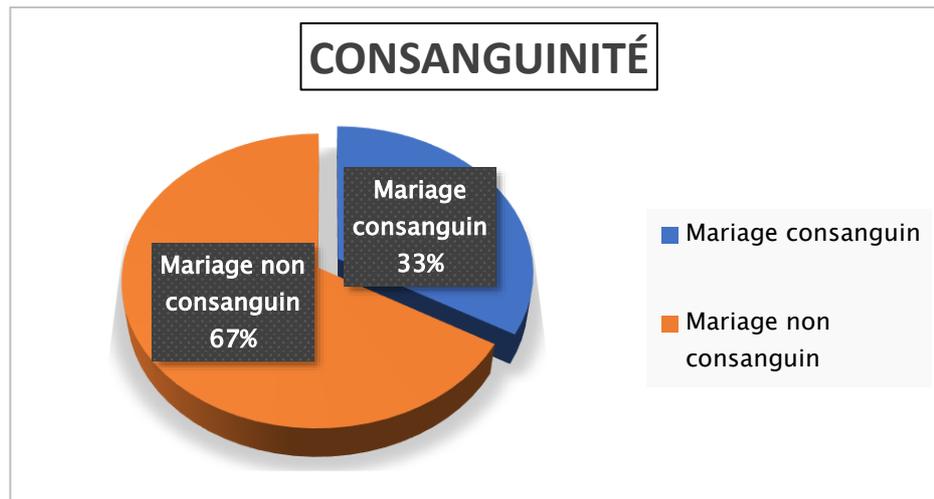


Figure 11 : Répartition des patients selon la consanguinité.

2. Cas similaires dans la famille :

6 patients de notre série ont des apparentés au 1^{er} degré ou au 2^{ème} degré qui présentent la même pathologie que la leur.

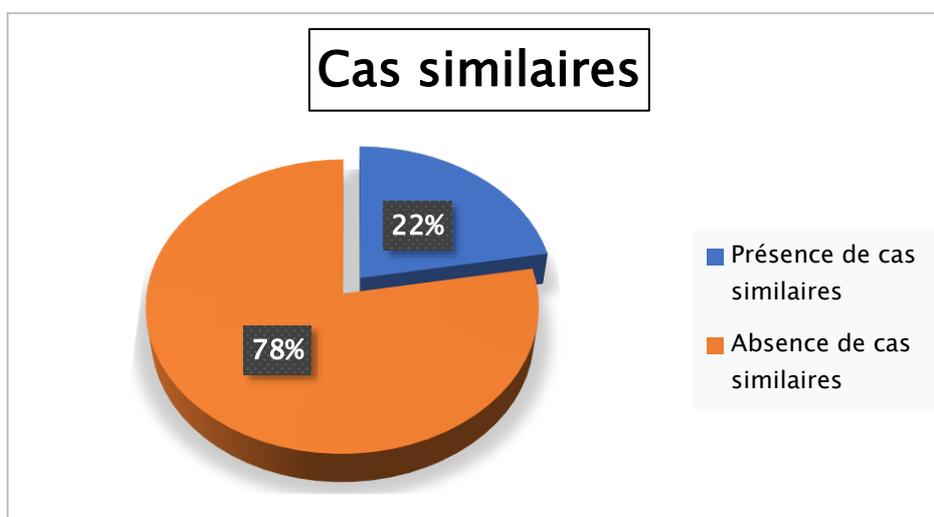


Figure 12 : Répartition des patients en fonction de la présence de cas similaires au sein de la famille.

3. Développement psychomoteur (DPM) :

Tous types confondus, 8 patients soit 29,6% présentaient un retard des acquisitions.

6 patients (22,2%) avaient un retard d'acquisition de la position assise, dont 5 présentaient une amyotrophie spinale et un patient avait une myopathie de Duchenne. 2 patients (7,4%) et 1 patient (3,7%) présentaient respectivement un retard de marche et un retard de parole, tous les 3 porteurs d'une myopathie de Duchenne et 19 patients (70,3%) avaient un développement psychomoteur normal.

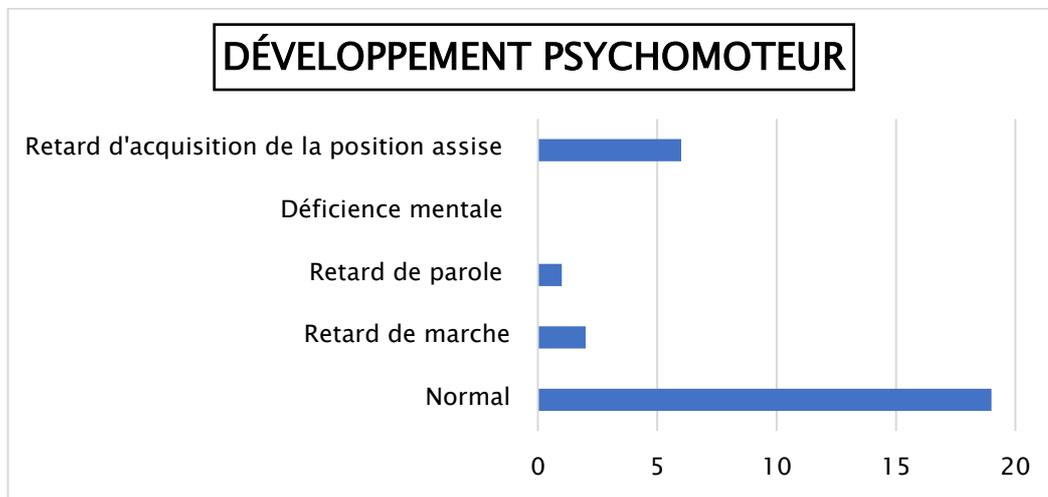


Figure 13 : Répartition des patients en fonction du DPM.

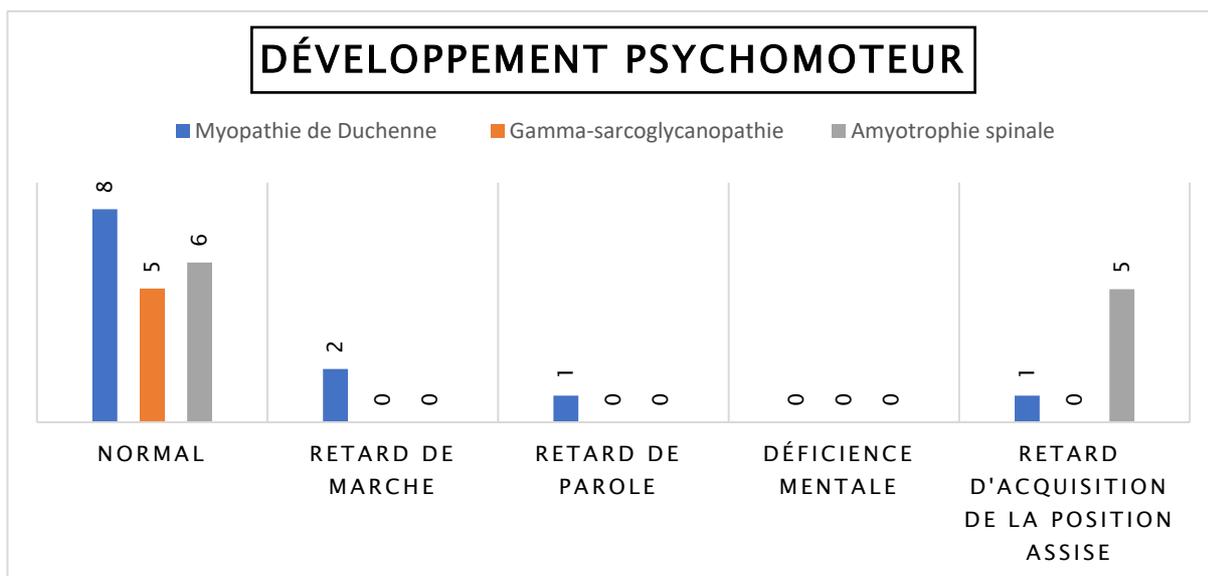


Figure 14 : Répartition des patients selon la pathologie et le DPM.

III. Mode de début :

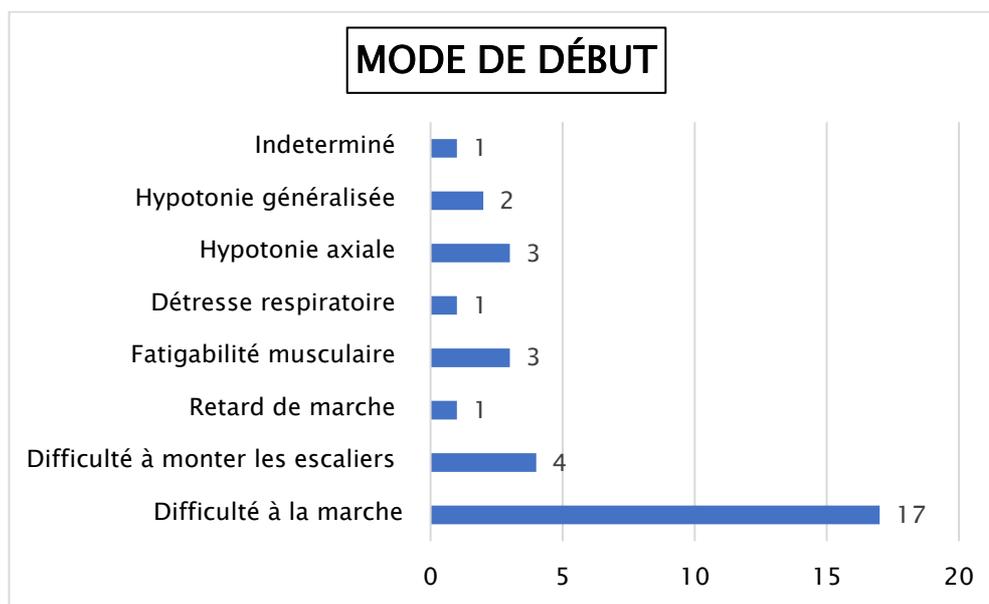


Figure 15 : Répartition en fonction du premier symptôme observé.

Le mode de début le plus fréquent dans notre série est la **difficulté à la marche** qui est retrouvé chez 17 patients (62,96%).

L'**hypotonie**, tous types confondus, comme mode de début est retrouvée chez 5 patients (18,51%), tous atteints d'amyotrophie spinale.

La **difficulté à monter les escaliers** est retrouvée chez 4 patients (18,5%) dont 3 myopathie de Duchenne et 1 gammasarcoglycanopathie.

La **fatigabilité musculaire** concerne 3 patients (11,1%) : 1 cas d'amyotrophie spinale et 2 cas de gammasarcoglycanopathie.

La **détresse respiratoire** a été constatée comme premier symptôme de la maladie chez 1 cas d'amyotrophie spinale.

Le retard de la marche est présent comme 1^{er} symptôme chez un 1 cas de myopathie de Duchenne.

Seul le mode de début d'un seul patient est indéterminé.

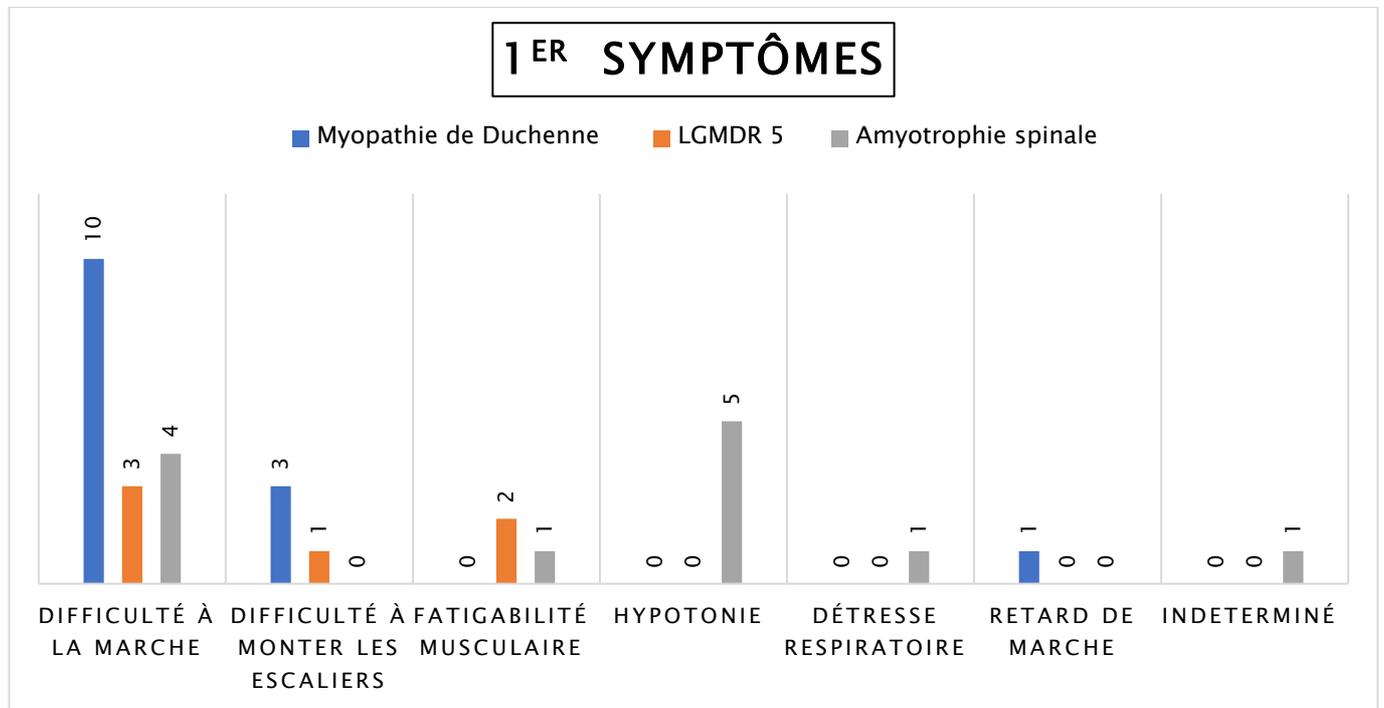


Figure 16 : Répartition des patients en fonction de la pathologie et des 1^{er} symptômes.

IV. La clinique :

1. La marche :

- Marche Impossible chez 8 patients (29,6%)
- Marche avec aide chez 5 patients (18,5%)
- Marche autonome chez 14 patients, soit plus de la moitié des patients (52%): normale chez 5 patients (18%), 9 patients présentent des troubles de la marche (33,3%).

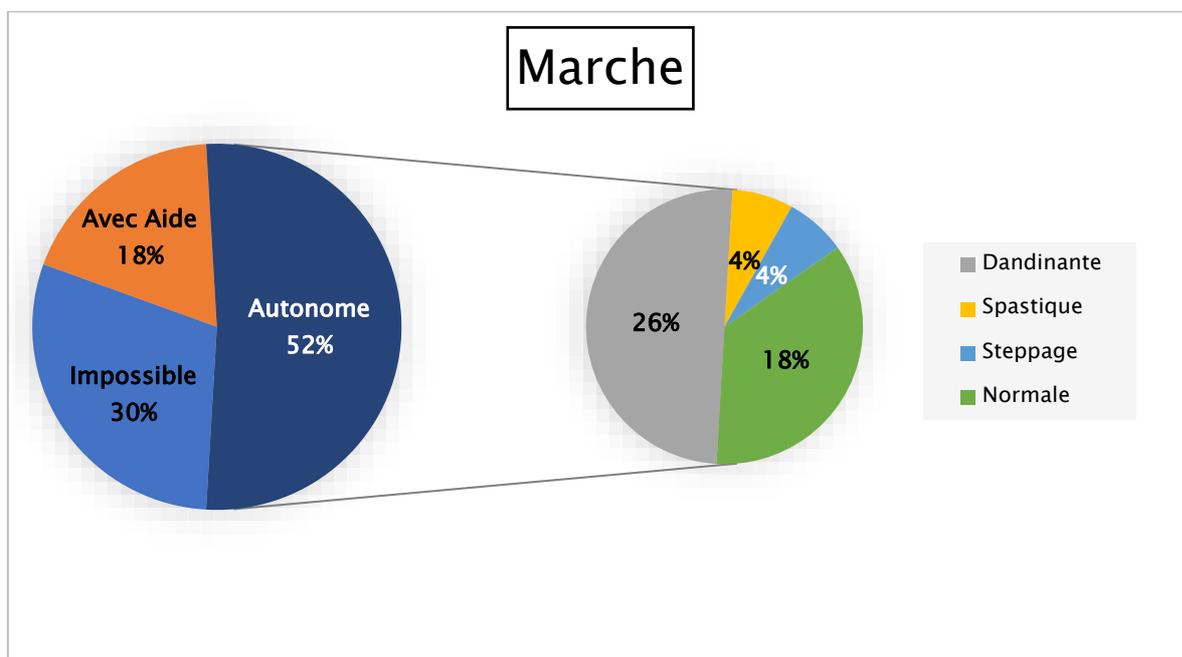


Figure 17 : Répartition des patients selon la marche.

2. Hypotonie :

L'hypotonie est retrouvée exclusivement et chez tous les patients atteints d'amyotrophie spinale. Elle est soit périphérique (5 cas/11 soit 45,45%), ou généralisée (6 cas/11 soit 54,54%).

3. Amyotrophie :

Parmi nos patients atteints d'amyotrophie spinale, 5 cas présentent une amyotrophie soit 45,5% des cas d'amyotrophie spinale. Les autres patients n'ont pas d'amyotrophie.

4. Hypertrophie des mollets :

12 patients de notre série (44,4%) présentent une hypertrophie des mollets dont 8 cas de myopathie de Duchenne, 3 de gammasarcoglycanopathie et 1 cas d'amyotrophie spinale.

5. Signe de Gowers et du Tabouret :

11 patients (40,74%) ont un signe du Tabouret positif dont 6 cas de myopathie de Duchenne, 3 de gammasarcoglycanopathie et 2 cas d'amyotrophie spinale.

Le signe de Gowers était positif chez 7 patients (26%), 3 cas de gammasarcoglycanopathie et 4 cas de myopathie de Duchenne

6. Réflexes ostéo-tendineux (ROT) :

Les ROT sont présents et normaux chez 15 patients soit 55,5%. Tous les patients présentant la myopathie de Duchenne ont des ROT normaux.

Les ROT sont faibles chez 3 patients (11,1%), dont un cas de LGMDR 5 et 2 cas d'amyotrophie spinale.

Les ROT sont abolis chez 9 patients (33,3%) : 8 cas d'amyotrophie spinale dont 4 de type 1, 1 de type 2, 2 de type 3 et 1 de type 4 et 1 cas de LGMDR 5 chez qui les ROT sont abolis aux 4 membres.

7. Sensibilité :

Sensibilité diminuée chez un cas d'amyotrophie spinale.

8. Autres Atteintes :

A. Déformations articulaires

3 patients (11%) présentent une déformation articulaire

- 2 cas de myopathie de Duchenne dont l'un présentait une scoliose et l'autre une déformation des deux pieds (pieds plats).
- 1 cas de LGMDR 5 avec une déformation en varus des MI et un début de

déformation des MS.

B. Atteinte respiratoire

L'atteinte respiratoire est retrouvée chez 6 cas (22,2%) : 3 cas d'amyotrophie spinale à type de surinfection bronchique à répétition, 2 cas de myopathie de Duchenne qui étaient cliniquement asymptomatiques mais chez qui le bilan fonctionnel respiratoire a retrouvé une CVF basse qui diminue fortement en position couchée et 1 cas de gammasarcoglycanopathie qui présentait un encombrement bronchique avec des épisodes récurrents de surinfection bronchique.

C. Atteinte cardiaque

Un seul cas (3,7%) d'atteinte cardiaque a été retrouvé. Il s'agit d'un cas d'amyotrophie spinale.

D. Atteinte digestive

L'atteinte digestive concerne uniquement 1 cas (3,7%) d'amyotrophie spinale.

9. Tableau récapitulatif des signes cliniques :

Tableau 9 : Signes cliniques en fonction de la pathologie :

	Myopathie de Duchenne	LGMDR 5	Amyotrophie spinale
Trouble de la marche	8	4	2
Marche impossible	0	1	7
Hypertrophie des mollets	8	3	1
ROT abolis ou faibles	0	2	10
Signe du Tabouret +	6	3	2
Signe de Gowers +	4	3	0
Hypotonie	0	0	11
Amyotrophie	0	0	5
Atteinte respiratoire	2	1	3
Atteinte cardiaque	0	0	1
Atteinte digestive	0	0	1
Déformation articulaire	2	1	0

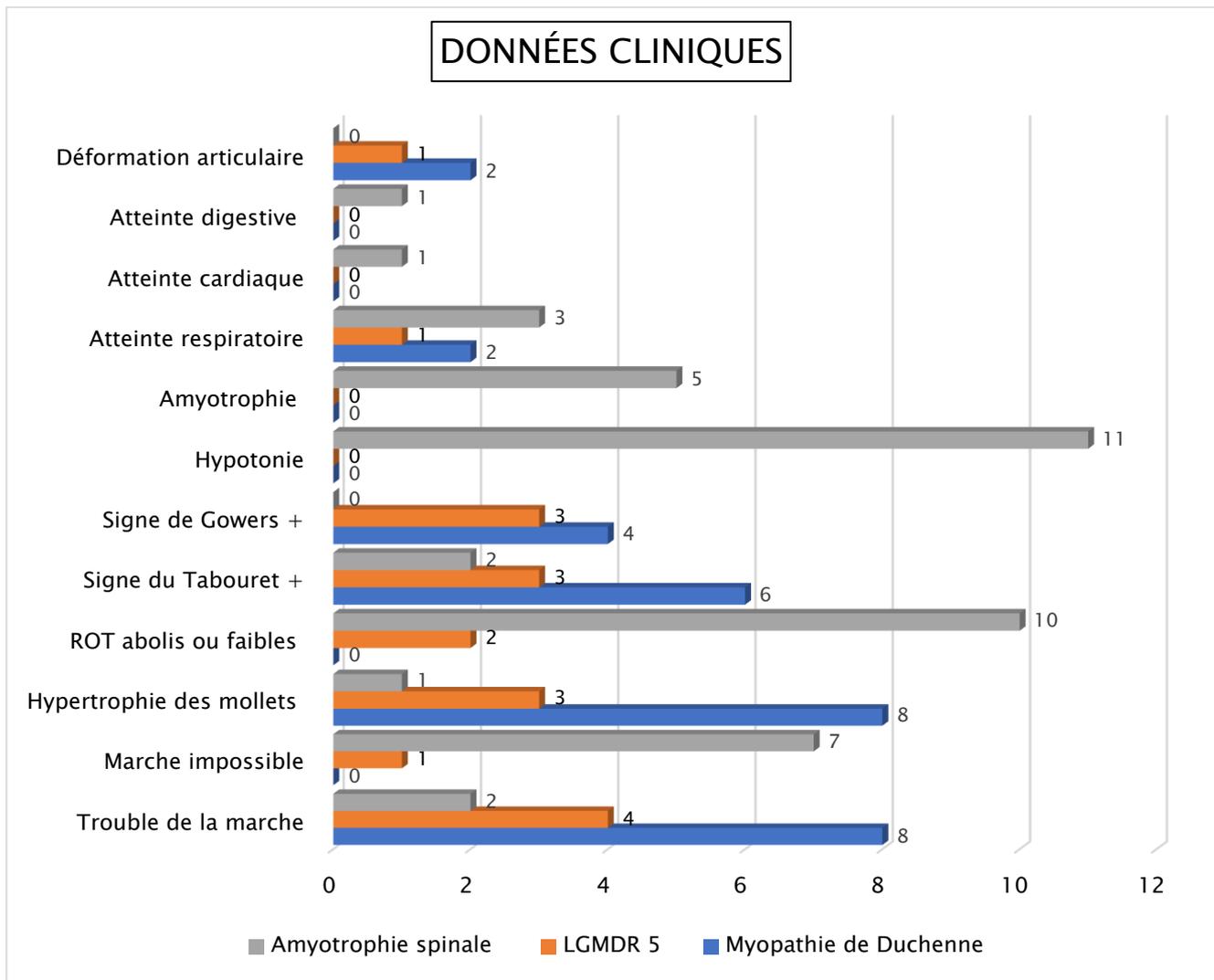


Figure 18 : Répartition des patients en fonction des signes cliniques et de la pathologie.

V. Profil paraclinique :

1. La créatine phosphokinase (CPK) :

Le dosage des CPK a été réalisé chez 13 patients (48,14%). Les résultats sont répartis comme suit :

- Taux de CPK élevé chez 8 patients (30%) présentant une myopathie : 6 cas de myopathie de Duchenne, 2 cas de gammasarcoglycanopathie
- Taux de CPK normal chez 5 patients (18,51%), tous atteints d'amyotrophie spinale.

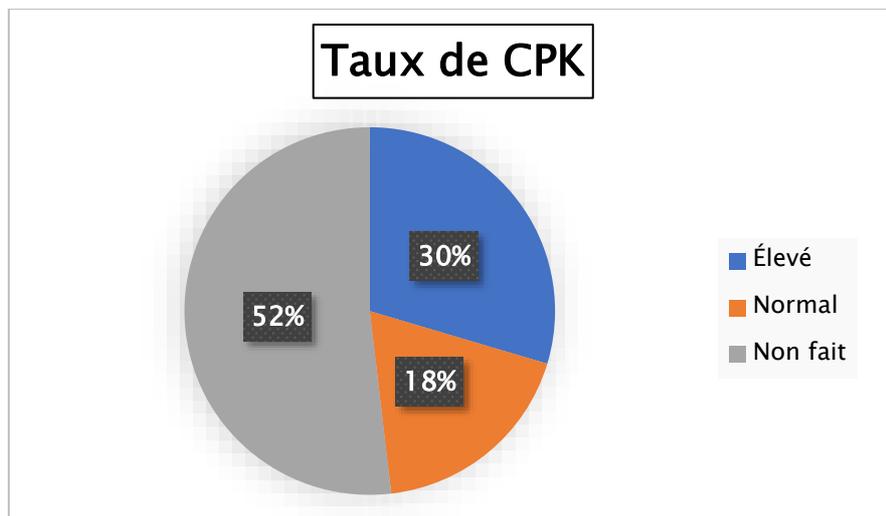


Figure 19 : Taux de CPK chez les patients de notre série.

2. L'électromyogramme (EMG) :

L'EMG a été réalisé chez 9 patients (33%) de notre série ayant pour résultat soit un tracé myogène ou neurogène en faveur d'une ASI.

- Le tracé myogène a été retrouvé chez 4 patients de notre série (14,81%) présentant une myopathie (Duchenne ou gammasarcoglycanopathie).
- Un tracé en faveur d'une ASI (atteinte de la corne antérieure) a été retrouvé chez 5 cas (18%) d'amyotrophie spinale.

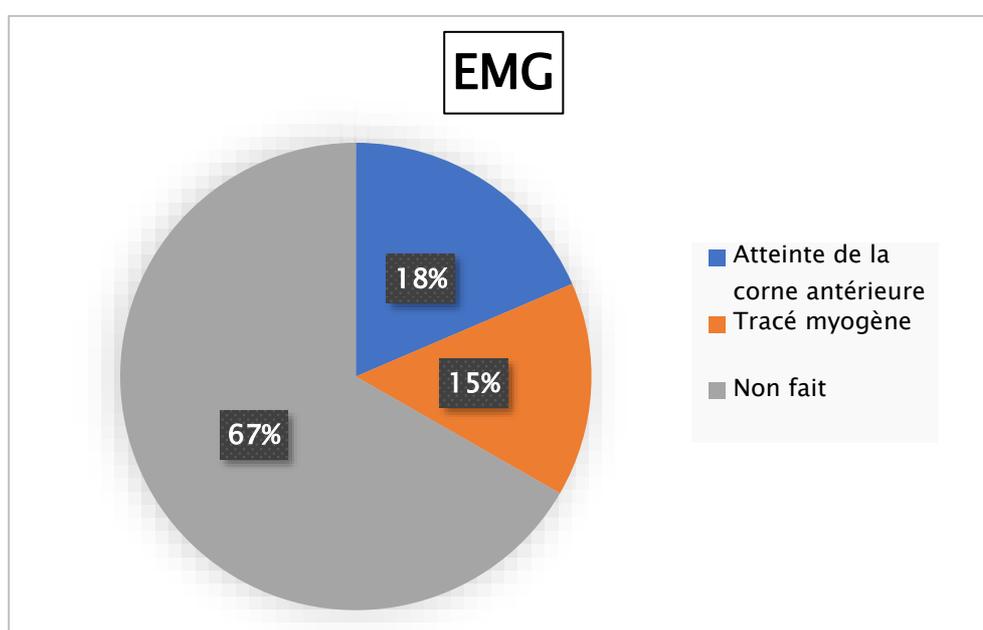


Figure 20 : Répartition des patients en fonction des résultats de l'EMG.

3. La biopsie musculaire :

Aucun patient de notre série n'a bénéficié de biopsie musculaire.

4. L'étude génétique :

En fonction de l'expression clinique, chaque patient a bénéficié de l'étude moléculaire se rapportant à son expression clinique.

11 patients ont bénéficié de l'étude du gène SMN par PCR RFLP

L'étude du gène DMD par PCR multiplex a été réalisée et revenue positive chez 11 patients.

L'étude du gène SGCG par PCR séquençage s'est avérée positive chez 4 patients.

Un patient a bénéficié de l'étude du gène DMD qui était négative et par la suite de l'étude du gène SGCG qui est revenue positive.

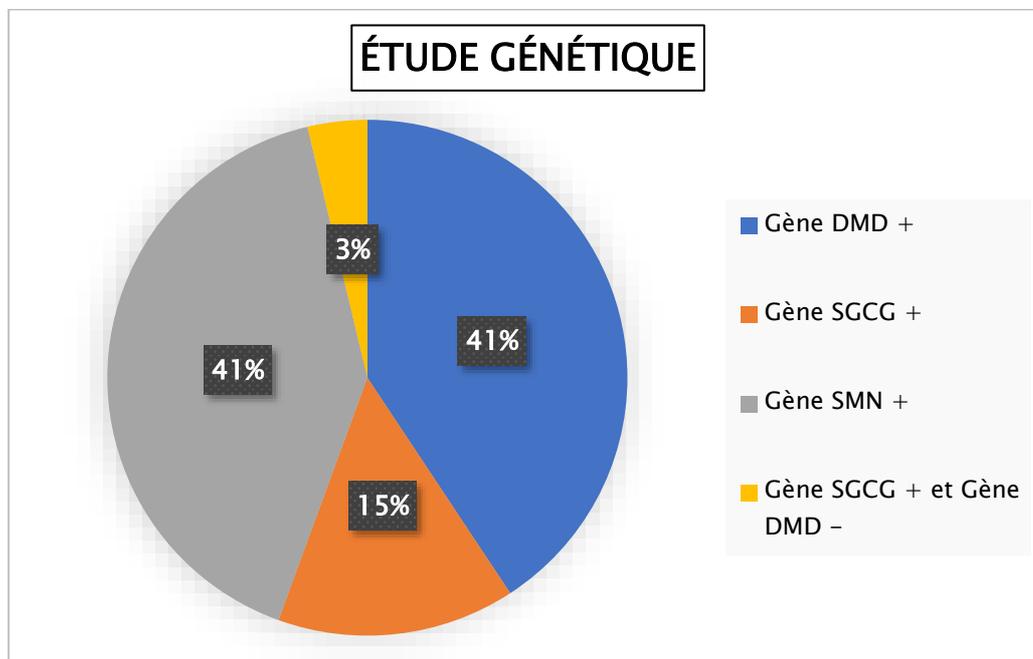


Figure 21: Résultats de l'étude moléculaire chez nos patients.

En ce qui concerne les patients atteints de myopathie de Duchenne (n=11), différentes délétions du gène DMD ont été retrouvées.

- L'exon 47, 48 et 50 sont les plus fréquemment délétés dans notre série, notamment chez 7 patients/11 (soit 63,63%) pour chacun.
- La combinaison de délétion la plus retrouvée est la délétion de l'exon 48 à 50 retrouvée chez 6 patients (54,54%).
- Un patient avait une délétion de l'exon 45 seul et un autre la délétion de l'exon 1 et 47 de manière isolée.

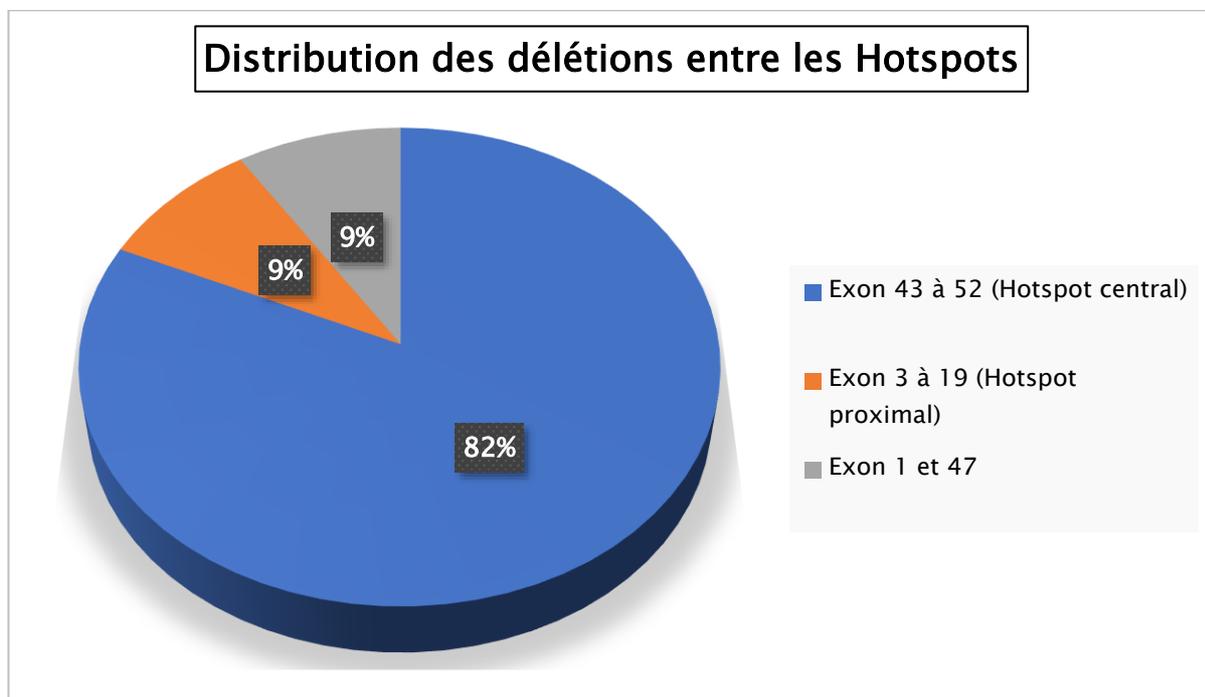


Figure 22 : Distribution des différentes délétions entre les hotspots chez nos patients.

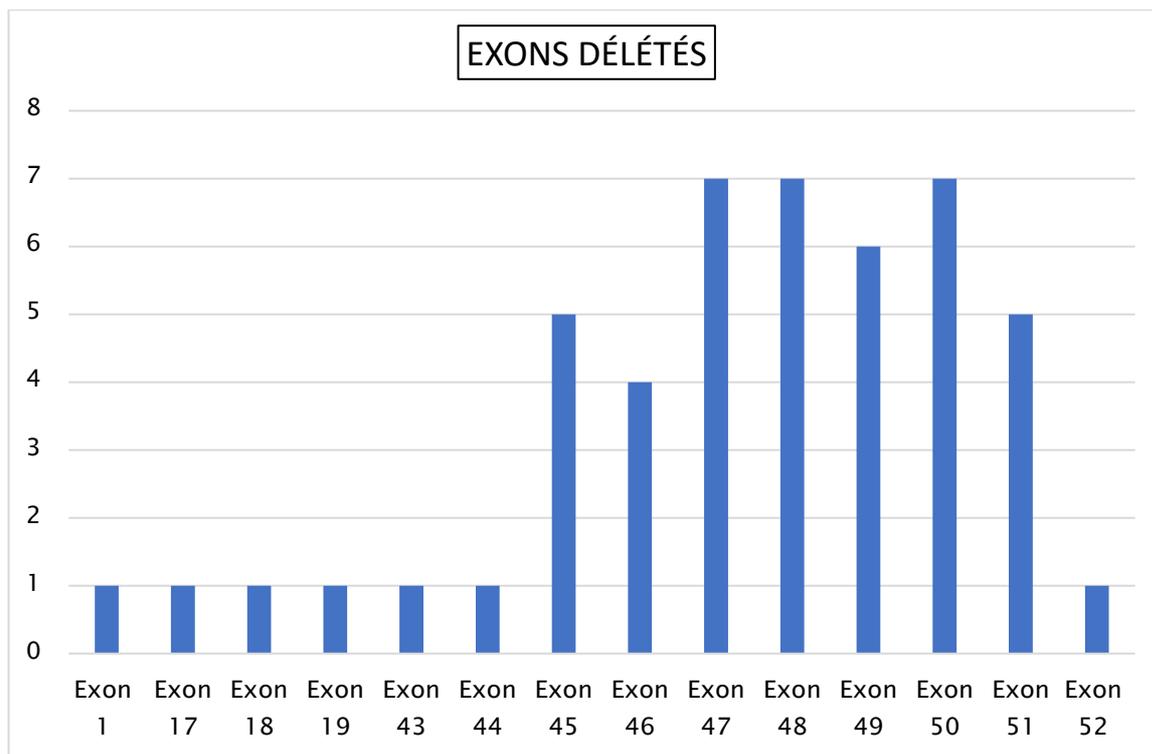


Figure 23 : Diagramme montrant la fréquence de délétion des différents exons retrouvés.

Chromosome Xp21.2

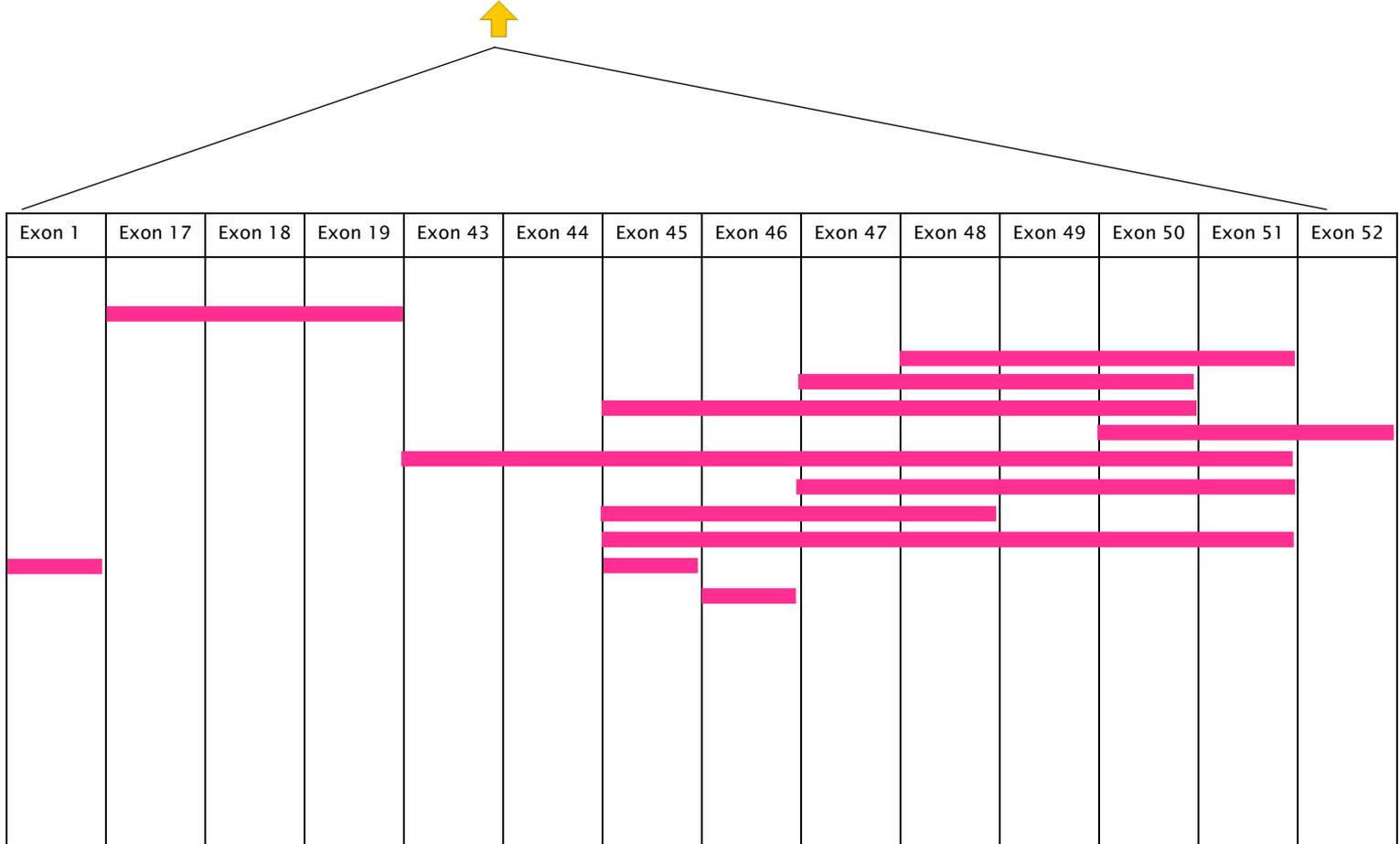
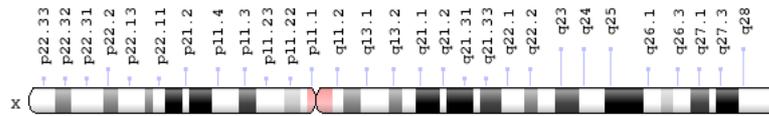


Figure 24 : Les différentes combinaisons des délétions du gène DMD retrouvées à la PCR multiplex chez nos patients.

VI. Conseil génétique :

Au moment de la consultation de rendu des résultats, tous nos patients ont bénéficié d'un conseil génétique où on leur explique le mode de transmission et le risque de récurrence. Le test génétique chez les apparentés à risque est réalisé par la suite à leur demande.

Dans notre série, 2 patients (7,4%) ont bénéficié d'une enquête familiale, tous deux présentant une LGMDR 5. Dans le cas du premier patient, la mutation c.525delT a été recherchée chez les 2 parents et a été retrouvée à l'état hétérozygote dans l'exon 6 du gène SGCG. La mutation est absente chez la fratrie.

La recherche de la mutation a été réalisée chez toute la fratrie du 2^{ème} patient qui retrouve une absence de la mutation chez tous les membres.

DISCUSSION

I. Dystrophie musculaire de Duchenne

1. Bases génétiques et étio-pathogéniques :

A. Gène DMD

La mise en évidence du gène *DMD* constitue le premier succès de la génétique inverse, démarche qui consiste à localiser, isoler et cloner le gène impliqué dans une maladie génétique puis à d'identifier la ou les protéine(s) pour la (les) quelle(s) il code [7], [8].

Le gène *DMD*, localisé sur le bras court du chromosome X (Xp21.2-p21.1), est le plus grand gène humain connu à ce jour [9] et code principalement pour la Dystrophine : une protéine structurelle des cellules musculaires. D'autres isoformes peuvent être codés grâce à l'épissage alternatif, et ce en fonction du tissu où le gène est exprimé.

Avec une taille de 2,5 millions de paires de base, il occupe 0,1 % du génome humain et 1,5 % de la séquence du chromosome X. La durée de la transcription de ce gène immense est estimée à 16 heures. L'ARN messager long de 14 kilobases (kb) est composé de 79 exons qui ne constituent que 0,6 % de la séquence globale du gène. [9]

Ainsi, plus de 99 % du gène est constitué d'introns, souvent de très grande taille (> 200 kb). La taille et la structure exceptionnelle du gène *DMD* contribue au taux particulièrement élevé de mutations rapporté (1/10 000 gamètes). Un tiers des cas sporadiques de DMD correspondent à des mutations *de novo* [10].

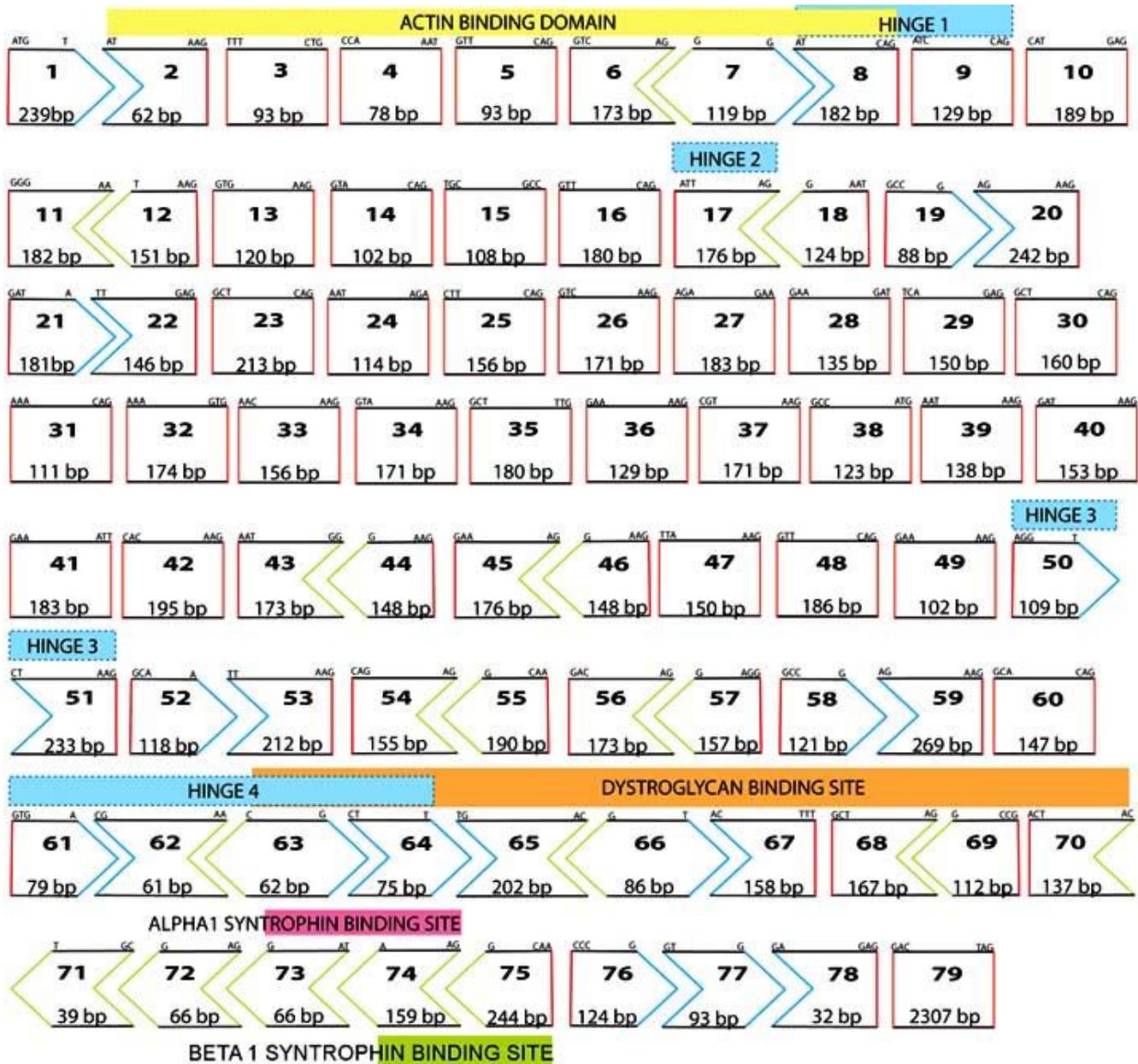


Figure 25 : Structure du gène DMD. [11]

B. Transcrits DMD :

L'expression du gène est sous le contrôle de sept promoteurs tissu spécifiques [9]. À l'extrémité 5' du gène, trois promoteurs régulent l'expression d'isoformes pleine longueur de la dystrophine (427 kDa), qui diffèrent par leur exon 1 : l'isoforme cérébrale (promoteur Dp427B) dans les neurones du cortex et de l'hippocampe, l'isoforme musculaire (promoteur Dp427M) exprimée majoritairement dans les muscles squelettiques et cardiaques, et l'isoforme spécifique des cellules de Purkinje

(promoteur Dp427P). Des isoformes plus courtes nommées en fonction de leur masse moléculaire : Dp260 (rétine), Dp140 (cerveau), Dp116 (cellules de Schwann) et Dp71 (général) sont sous le contrôle de quatre promoteurs internes situés respectivement dans les introns 29, 44, 55 et 62. Il existe une corrélation entre l'atteinte cognitive présente chez certains patients DMD et une expression anormale des deux isoformes Dp71 and Dp140 (particulièrement abondantes dans le cerveau au cours de la vie fœtale), consécutive à des mutations dans la région distale du gène (au-delà des exons 55 et 62) [12]. Plusieurs produits du gène DMD peuvent être exprimés dans un même type cellulaire ou tissulaire montrant la potentialité fonctionnelle de ces protéines.

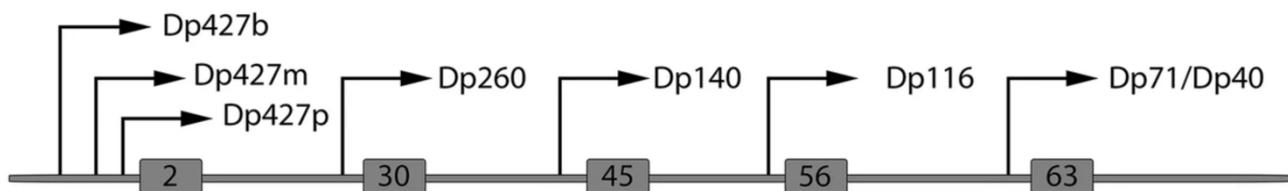


Figure 26 : Organisation du gène DMD. Localisation des promoteurs tissus spécifiques de la Dp427 et des promoteurs internes responsable de l'expression des produits courts du gène DMD (b: brain; m: muscle; p: cellule de Purkinje). [13]

DMD gene products

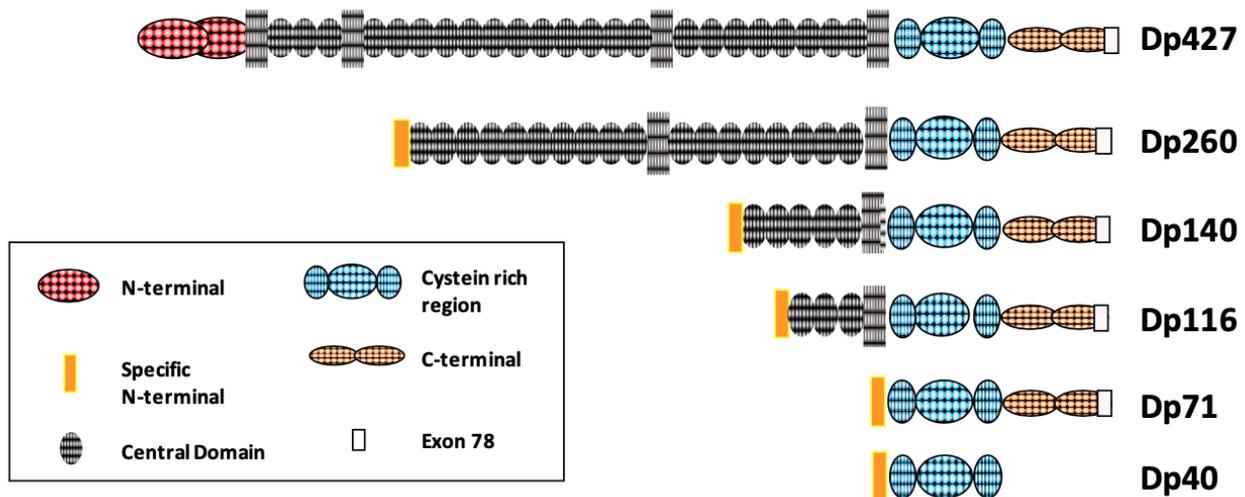


Figure 27 : Produits du gène DMD. Schématisation de la structure de la dystrophine et des 5 produits courts issus du gène DMD. [14]

C. La protéine Dystrophine :

La Dystrophine a été identifiée il y a près de 30 ans comme étant la protéine déficiente dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) [8].

Il s'agit d'une protéine de 427 kD et de 3685 acides aminés, exprimée principalement au niveau du muscle strié. Elle fait partie des constituants du complexe Dystrophine-Glycoprotéines (« Dystrophin-Glycoprotein Complex », DGC) et existe sous plusieurs isoformes au niveau des différents tissus où le gène *DMD* est exprimé. La principale isoforme de la Dystrophine trouvée dans les cellules musculaires striés est l'isoforme longue, aussi nommée Dp427.

Cette isoforme est une protéine composée de 4 domaines [8]. Le domaine N-terminal (Actin-Binding Domain), codé par les exons 1 à 8, et dont la principale fonction est de fixer l'actine, le domaine central (Rod Domain), codé par les exons 8 à 61, et qui interagit avec l'actine, les filaments intermédiaires, les microtubules et l'oxyde nitrique synthase neuronale. Le 3ème domaine (Cys-Rich Domain), codé par

les exons 62 à 69, est un domaine riche en Cystéine, qui interagi principalement avec la β -Dystroglycane. Et enfin, le domaine C-terminal (Carboxy-Terminal Domain), codé par les exons 69 à 79, et qui fixe les Syntrophines et la Dystrobrevine. [15]-[17]

Le rôle premier de la dystrophine est de contribuer au maintien de l'intégrité structurale de la fibre musculaire, par ses interactions avec le cytosquelette et le CPAD. Elle permet au sarcolemme et aux tissus environnants *via* la matrice extracellulaire de faire face au stress mécanique que représente la contraction des myofibrilles. [18]

La deuxième fonction de la dystrophine au niveau du muscle squelettique est de participer à la régulation de plusieurs fonctions métaboliques. Ceci inclut le couplage excitation-contraction, l'homéostasie calcique, des fonctions mitochondriales, des interactions avec les protéines motrices, l'expression de certains gènes. La dystrophine est ainsi impliquée dans des cascades de signalisation cellulaire soit directement en régulant des protéines membranaires tels que les canaux calciques, soit indirectement par l'intermédiaire des voies de signalisation calciques ou du NO. [18]

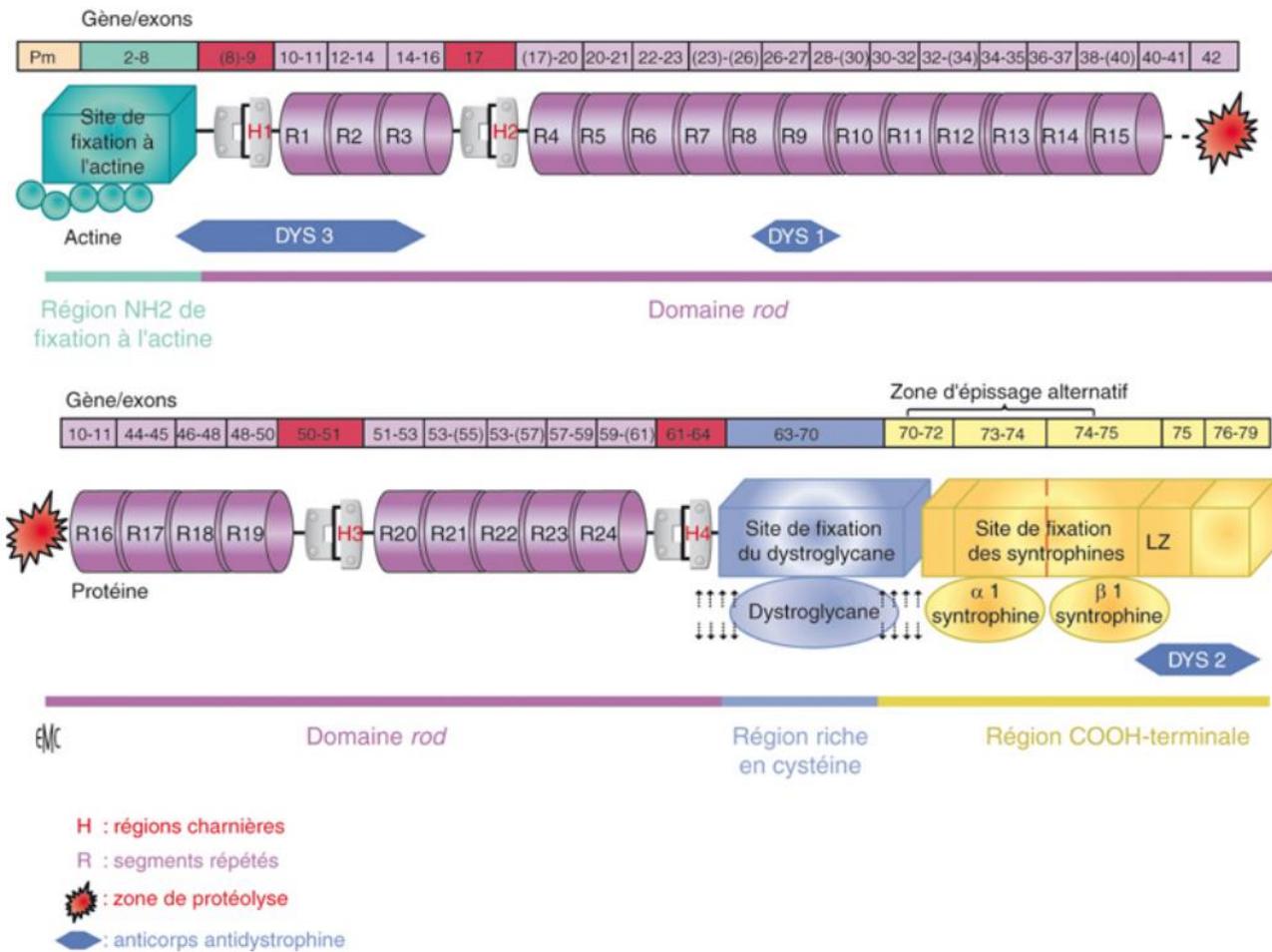


Figure 28 : Schéma détaillé de la protéine dystrophine, corrélé au gène (situé au-dessus). [19]

D. Complexe des protéines associées à la dystrophine :

Campbell et al. [20] ont démontré par immunohistochimie dès 1989, que la dystrophine se localise au niveau de la membrane des fibres musculaires et qu'elle est étroitement liée à un complexe glycoprotéique sarcolemmique.

Le rôle du complexe membranaire de la dystrophine est majeur dans le maintien de l'intégrité de la fibre musculaire. Il joue notamment un rôle fondamental lors de la contraction par ses liens avec la matrice extra-cellulaire.

Il est situé au niveau de la membrane plasmique et permet la liaison entre le cytosquelette d'actine et la matrice extracellulaire via la dystrophine. Les protéines qui le composent peuvent être divisées en trois sous-groupes : les dystroglycanes, les dystrobrevines/syntrophines et le complexe sarcoglycanes/sarcospan. Les dystroglycanes constituent le lien direct entre la laminine $\alpha 2$ (protéine de la matrice extracellulaire) et la dystrophine. Les dystrobrevines et les syntrophines sont des protéines intracellulaires fixées à l'extrémité C-terminale de la dystrophine. Les sarcoglycanes, au nombre de quatre (α , β , γ , et δ -sarcoglycanes) et le sarcospan sont des protéines transmembranaires qui participent à la solidité du complexe. La cavéoline-3 et la dysferline ne font pas directement partie du complexe membranaire de la dystrophine mais sont également des protéines transmembranaires responsables de dystrophie musculaire [19].

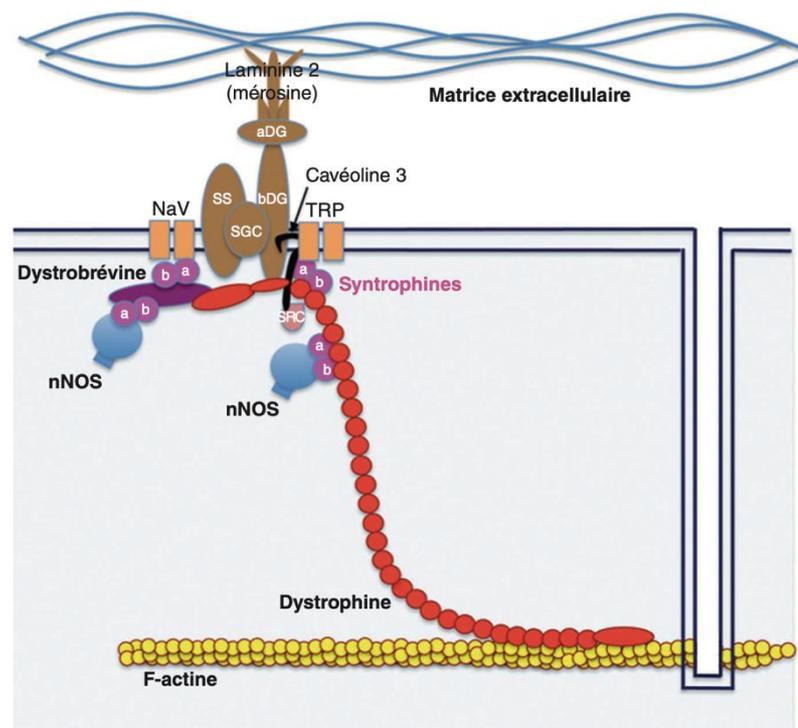


Figure 1. Dystrophine et protéines associées.

DG : dystroglycane ; SGC : complexe des sarcoglycanes ; SS : sarcospane.

Figure 29 : Schéma du complexe des protéines associées à la dystrophine. [18]

E. Mode de transmission :

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

Sa grande taille et sa complexité expliquent la fréquence élevée des mutations dans la population générale, avec environ 1/3 des cas de Dystrophies musculaires de Duchenne résultant de nouvelles mutations spontanées, dites de novo [10]. Les 2/3 autres cas, sont transmis sur un mode récessif liés à l'X, et touche préférentiellement les garçons.

Schématiquement, les femmes conductrices de la mutation, sous forme hétérozygote, ne développent pas de symptômes de la maladie, étant donné qu'elles portent une forme "non mutée" du gène *DMD* (Généralement héritée du père qui est phénotypiquement sain). Cela dit, 2,5% à 7,8% des femmes conductrices peuvent manifester la maladie si elles sont sujettes à un biais de l'activation de l'X ou d'une anomalie chromosomique de l'X, qui provoque une inactivation du chromosome porteur du gène non muté et une expression du gène muté, normalement récessif. Ces manifestations peuvent prendre la forme d'une élévation des CPK sériques, généralement découverte lors du bilan d'autre maladie ou après le diagnostic d'un fils *DMD*, ou se manifester cliniquement par des myalgies, voir par une cardiopathie.

En contrepartie, les hommes porteurs d'un gène *DMD* muté, sous forme hémizyote, présentent toujours un phénotype Duchenne ou Becker, car ils ne sont pas porteurs d'une copie "non mutée". Ainsi, la maladie agit chez les hommes comme une maladie autosomique dominante. [21], [22]

		Père	
		X	Y
Mère	X	XX	YX
	X_M	XX_M	YX_M

Figure 30 : Mode de transmission d'une mutation du gène DMD dans le cas d'une mère conductrice.

Echiquier de Punnett illustrant la distribution du gène DMD muté parmi la descendance d'une femme porteuse. Une femme conductrice, ayant un gène DMD muté sur l'un de ses gonosomes à une probabilité de 25% d'avoir un garçon atteint de dystrophie musculaire de Duchenne, une probabilité de 25% d'avoir une fille conductrice, et une probabilité de 50% d'avoir des enfants sains.

X_m : Chromosome X contenant le gène DMD muté.

Pour présenter un phénotype « Maladie de Duchenne » un individu doit porter 1 seul allèle muté (DMD muté) hérité de sa mère. La mère est donc obligatoirement une porteuse saine de cet allèle récessif sur l'un de ses chromosomes X, et elle est donc hétérozygote X. Avec le père sain, et donc ne portant aucune mutation du gène DMD sur son chromosome X unique, chaque naissance donne lieu à une probabilité de 50% pour que la mère transmette l'allèle muté à ses enfants, avec une probabilité de 25% pour avoir un garçon malade, et de 25% pour avoir une fille porteuse saine. Ainsi, il reste une probabilité de 50% à chaque naissance pour transmettre l'allèle sain par la mère, avec 25% de chance d'avoir un garçon sain ou une fille saine respectivement. Ce qui fait que 50% des filles seront porteuses saines, alors que 50% des garçons seront malades. [21]

A noter que ces règles de transmission ne s'appliquent qu'à 70% des cas. Ainsi, 30% des cas de dystrophies musculaires de Duchenne sont causées par des mutations de novo.

2. Épidémiologie :

A. Prévalence :

La myopathie de Duchenne est une pathologie récessive liée à l'X, avec une incidence estimée à 1 cas pour 3600 naissances vivantes masculines (27.77 par 100 000 habitants). Elle figure parmi les myopathies congénitales les plus fréquentes et les plus sévères. [23]

Une méta-analyse récente de la littérature scientifique, publiée en 2020, a été réalisée pour évaluer la fréquence globale de la dystrophie musculaire de Duchenne dans le monde et qui reste la dystrophie musculaire progressive la plus répandue chez l'enfant.

Cette étude a montré une prévalence combinée de la dystrophie musculaire de Duchenne estimée à 5,3 pour 100 000 patients mâles et une prévalence de naissance de 21,4 pour 100 000 naissances vivantes de sexe masculin. [24]

Cette différence considérable entre les deux prévalences mentionnées ci-dessus est expliquée par le décès des enfants atteints de DMD avant l'âge adulte, et ce probablement dans les pays en développement où les normes de soins sont peu respectées. [24]

Tableau 10 : Taux de prévalence de la dystrophie musculaire de Duchenne.

Pays	Période d'étude	Prévalence	Référence
Danemark	1977 - 2002	5,5	Jeppesen et al., 2003 [25]
Angleterre	2007	8,3	Norwood et al., 2009 [26]
Canada	2000 - 2009	10,6	Mah et al., 2011 [27]
Norvège	2005	16,2	Rasmussen et al., 2012 [28]
USA	1982 - 2011	10,2	Romitti et al., 2015 [29]
Puerto Rico	2012	5,2	Ramos et al., 2016 [30]

Tableau 11 : Prévalence à la naissance / 100 000 naissances masculines vivantes de la dystrophie musculaire de Duchenne.

Pays	Période d'étude	Prévalence à la naissance / 100 000 naissances masculines vivantes	Référence
Italie	1969 - 1980	21,7	Nigro et al., 1983 [31]
Pays-bas	1961 - 1982	23,7	van Essen et al., 1992 [32]
Danemark	1992 - 1996	18,8	Jeppesen et al., 2003 [25]
Canada	1969 - 2003	21,3	Dooley et al., 2010 [33]
USA	2007 - 2011	15,9	Mendell et al., 2012 [34]

B. Age :

La myopathie de Duchenne est la myopathie la plus connue et la plus fréquente chez l'enfant. L'âge moyen de diagnostic diffère d'un pays à un autre selon la littérature (Tableau 12).

Dans notre série, l'âge de diagnostic correspond à l'âge où le test génétique a été réalisé. L'âge moyen de diagnostic de la myopathie de Duchenne dans notre série est de 7 ans avec des extrêmes allant de 3ans et demi à 10 ans.

Tableau 12 : Age moyen du diagnostic de la dystrophie musculaire de Duchenne de notre série comparé à celui de la littérature.

Pays	Année d'étude	Age moyen du diagnostic	Référence
Inde	2009	3,1 ans	Nalini et al., [35]
France	2013	4 ans et 10 mois	Humbertclaude et al., [36]
Australie	2015	5 ans	SH Wong et al., [37]
Italie	2016	41 mois	Adele D'Amico et al., [38]
Pays-bas	2014	4,3 ans	van den Bergen et al., [39]
USA	2020	4,43 ans	Counterman et al., [40]
Maroc (Fès)	2018 - 2020	7 ans	Notre série

Nous remarquons que l'âge moyen de diagnostic dans notre série est supérieur de manière significative par rapport aux autres études rapportées dans le tableau ci-dessus (Tableau 12). Ceci peut être en partie expliqué par le niveau socio-économique bas de la majorité de nos patients (8 patients /11 de notre série DMD soit 72,3% sont ramedistes (Tableau 8))

C. Sexe :

La dystrophie musculaire de Duchenne est une maladie héréditaire qui se transmet sur un mode récessif lié à l'X. Nous retrouverons alors l'atteinte chez la descendance de sexe masculin porteuse du gène DMD muté alors que les femmes présentant la même anomalie seront considérées conductrices.

Cela dit, il est estimé que 2,5% à 7,8% des femmes conductrices sont symptomatiques. Elles sont sujettes à n biais de l'activation de l'X ou d'une anomalie chromosomique de l'X, qui provoque une inactivation du chromosome porteur du gène non muté et une expression du gène muté, normalement récessif.

Dans notre étude, tous nos patients DMD sont de sexe masculin.

3. Antécédents :

A. Consanguinité :

La notion de consanguinité doit impérativement être recherchée devant toute maladie héréditaire. En l'occurrence, devant chaque patient présentant une maladie héréditaire, un arbre généalogique doit être réalisé.

En effet, au cours de notre étude, les arbres généalogiques réalisés ont tous démontré une transmission sur un mode récessif lié à l'X avec seulement 2 cas de consanguinité. Ceci représente une particularité dans notre étude et ne concorde pas réellement avec la littérature. Nalini et al., [35] ont rapporté la notion de consanguinité chez 19 % des patients présentant une myopathie de Duchenne.

Un taux de consanguinité de 12,3% a été rapporté par Dey et al. [41]

Cependant, nos résultats se rapprochent de ceux rapportés par Mekaoui et al., [42] où la notion de consanguinité était retrouvée chez deux patients porteurs de dystrophie musculaire de Duchenne.

Au Maroc, le taux de consanguinité est de 15.25 %. Ce taux est d'autant plus élevé et de l'ordre de 59.09 % chez les couples avec enfants atteints de maladies autosomiques récessives. Ces résultats montrent que le Maroc figure parmi les pays à taux élevé de consanguinité. [43]

B. Antécédents personnels :

Dans notre étude on note un retard de la marche (18%), un retard de langage (9%) et un retard d'acquisition de la position assise (9%) dans le développement psychomoteur de nos patients diagnostiqués pour myopathie de Duchenne.

Les résultats rapportés par Mirski et Crawford [44] mentionnaient que 42% des patients présentaient un retard de marche et 45% avaient un retard cognitif.

Dans l'étude publiée par Dommelen et al en 2020 [45], 54% des patients ne marchent pas seuls à l'âge de 18 mois.

Selon Norcia et al. [46] le pourcentage de garçons DMD n'ayant pas atteint la marche indépendante à 18 mois était de 17 % et donc présentent un retard de la marche.

Parmis les troubles neurodéveloppementaux les plus fréquemment signalés selon Thangarajh et al. [47], on retrouvait un retard de la parole dans 33% des cas.

C. Antécédents familiaux :

L'étude publiée par D'Amico et al., 2017 [38] a mentionné un taux d'antécédents familiaux de DMD de 7,8% .

Dans l'étude de Tong et al., 2020 [48] , un taux de 8,5% d'antécédents familiaux de DMD a été rapporté.

Une étude rétrospective qui a collecté les données en Angleterre et en Irlande a rapporté la présence de cas familiaux chez 21% des patients dont 77% sont des apparentés au premier degré et 15% des apparentés au second degré. [49]

Selon Dey et al. 27,1% des patients présentent des antécédents familiaux de myopathie de Duchenne dans la fratrie. [41]

Dans notre étude, 18% des patients DMD (2/11) présentent des antécédents familiaux de dystrophie musculaire de Duchenne.

4. Diagnostic clinique :

A. Age et mode de découverte :

Dans notre étude l'âge moyen d'apparition des symptômes est de 3,5ans avec des extrêmes allant de 1 an à 7 ans.

Ce résultat est similaire à celui de Dey et al. [41] qui a rapporté dans son étude un âge moyen d'apparition des symptômes de de 3,93 ans.

Humbertclaude et al. [36] a rapporté un âge moyen d'apparition des symptômes de 2ans et 10 mois.

Selon D'Amico et al. [38] l'âge moyen d'apparition des symptômes est de 31 mois.

Dans d'autres études, l'âge moyen d'apparition des symptômes est un peu plus retardé comme il a été décrit par Yun et al. [50] où l'âge moyen est de 5ans.

Quant au mode de début, quasiment tous nos patients ont présenté une difficulté à la marche fréquemment associée à une difficulté à monter les escaliers ou à courir.

Ceci concorde parfaitement avec l'histoire et l'évolution naturelle des formes classiques des dystrophinopathies qui se manifestent au début par une altération de la marche avec des chutes répétitives et qui évoluent au final à une perte totale de la marche à moyen et long terme.

Tableau 13 : Premiers symptômes de la myopathie de Duchenne rapportés par différentes études.

	Premiers symptômes
Humbertclaude et al., 2013 [36]	Le premier signe clinique est le plus souvent une anomalie de la fonction motrice (69 % des cas), avec des difficultés à la marche, à la montée des escaliers, à la course ou une faiblesse musculaire globale, décalage des acquisitions psychomotrices (28 %), un décalage purement cognitif (3,5%).
Wong et al., 2015 [37]	Difficultés à se tenir debout chez 26% , difficulté à se lever de la position assise 37% ,Mauvaise coordination 23% , difficultés à marcher 35%, marche sur la pointe des pieds 24%, difficulté à courir 65%, difficulté à sauter 55%, difficulté à monter les escaliers 61% .
D'Amico et al., 2017 [38]	Retard moteur 15,9%, Faiblesse musculaire 14%, marche sur la pointe des pieds 5,2%, retard de parole 1%, troubles intellectuelles 2,6%. Taux de CPK élevé persistant 44,3%, taux élevé de transaminases 36,9%.
Liang et al., 2018 [51]	Les présentations initiales les plus fréquentes étaient les chutes fréquentes (43,5%) et la difficulté à monter les escaliers ou à se lever en s'accroupissant (28,2%).
Mekaoui et al., 2020 [42]	trouble de la marche (3cas/6 soit 50%), difficulté à courir, à monter les escaliers, à se relever (3cas/6 soit 50%).

B. Tableau clinique :

La plupart des garçons atteints de DMD se présentent entre 3 et 5 ans. Les symptômes présents comprennent un retard de la motricité globale, des anomalies de la démarche, des difficultés à se relever du sol et des chutes fréquentes. Les présentations moins fréquentes incluent un retard de langage ou de développement global, des taux sériques élevés de créatine phosphokinase (CPK) ou une découverte fortuite des transaminases hépatiques élevées.

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

Les caractéristiques de l'examen comprennent une démarche avec les jambes écartées et dandinante (signe de Trendelenburg positif) [52], une hypertrophie des mollets (figure 31) ainsi qu'un signe de Gowers positif (patient allongé sur le dos, doit se retourner sur le ventre et s'aider des mains pour se relever). Ce dernier signe non spécifique de faiblesse proximale et non pathognomonique de DMD.

Une hyperlordose progressive peut être observée (figure 31) [52]

La plupart des garçons acquièrent de la force et des habiletés motrices jusqu'à environ 6 ans; après cette étape, une détérioration progressive de la résistance se produit. Non traités, la plupart sont en fauteuil roulant à l'âge de 11 à 12 ans.



Figure 31 : Patient âgé de 3 ans atteint de la DM de Duchenne avec hypertrophie des mollets et légère hyperlordose. [52]

Tableau 14 : Evolution clinique typique d'une dystrophie musculaire de Duchenne non traitée. [52]

Age	Symptômes cliniques
Jusqu'à 2 ans	Léger retard du développement moteur, y compris du développement de la marche.
3 - 4 ans	Difficultés à courir, sauter, monter les escaliers ou marcher sur un terrain irrégulier, diminution de la résistance physique, signe de Gowers positif, pseudo-hypertrophie des mollets.
5 - 8 ans	Développement moteur sans évolution, lordose lombaire accentuée, balancement croissant des bras à la marche, démarche avec les jambes écartées et dandinante généralement sur la pointe des pieds, se tient pour monter les escaliers.
Avant 13 ans	Perte de la capacité autonome de marche.
Après perte de la capacité de la marche	Augmentation de la faiblesse musculaire. Scoliose croissante. Augmentation de l'insuffisance respiratoire et développement d'une cardiomyopathie. Dégradation de la parole et de la déglutition.

Dans notre étude, les patients présentent principalement à l'examen clinique :

- Troubles de la marche : chez 72,8% des patients, nous avons constaté des troubles de la marche : 6 patients ont une marche dandinante, 1 une marche spastique et 1 marche avec aide.
- Signe de Gowers positif (4 patients soit 36,3%) ou un signe de Tabouret positif (6 patients soit 54,5%)
- Hypertrophie des mollets chez 72,8% des patients.

Tableau 15 : Examen clinique de patients atteints de myopathie de Duchenne selon différentes études.

	Troubles moteurs	Signe de Gowers positif	Hypertrophie des mollets
Dey et al., 2015 [41]	Marche sur la pointe des pieds : 51.8%	70.37%	93.8%
Tong et al., 2020 [48]	Difficulté à courir : 67,5 %	24,5%	66,9%
Gowda et al., 2021 [49]	Difficulté à monter les escaliers : 47% Difficulté à courir : 42%	51%	49%
Notre étude	Difficulté à la marche : 72,8%	36,3%	72,8%

Le taux de patients dans notre série avec un signe de Gower positif était relativement bas par rapport aux autres études notamment parce que certains patients ont été évalué uniquement par le signe du Tabouret (difficulté éprouvée par un malade à se relever lorsqu'il est assis sur un tabouret bas.)

Les autres résultats sont relativement similaires aux autres études mentionnées.

C. Age de perte de la marche :

La dystrophie musculaire de Duchenne se caractérise par une installation progressive de la faiblesse musculaire secondaire à une dégénérescence musculaire progressive entraînant une diminution des capacités motrices, rapide chez l'enfant. Non traités, la perte de la marche survient avant l'âge de 12 ans. [53]

Aucun patient de notre série n'avait perdu la marche. Cela revient principalement au fait que tous nos patients ont un âge inférieur à 12 ans. En effet le plus âgé parmi eux, âgé de 10ans, marche avec aide, ce qui concorde parfaitement avec l'évolution naturelle de la maladie.

Toutefois, les patients sous glucocorticoïdes gagnent en moyenne un an d'ambulation autonome contrairement aux patients n'ayant pas bénéficié de traitement (Tableau 16).

Tableau 16 : Âge moyen de perte de la marche chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne selon différentes études.

Étude	Age moyen de perte de la marche (patients sans traitement)	Age moyen de perte de la marche (patients sous glucocorticoïdes)
Van den Bergen et al., 2014 [39]	10 ans	11 ans
Koeks et al., 2017 [54]	10 ans	13 ans
Vry el al., 2016 [55]	10,1 ans	11,4 ans

5. Diagnostic paraclinique :

A. Bilan biologique :

a. CPK :

Un taux de CPK doit toujours être effectué dans le cadre de l'investigation de la motricité globale ou du retard de développement global.

En effet, une des premières étapes diagnostiques en présence de symptômes musculaires est la mesure du taux de CPK sanguins.

Les CPK sont des enzymes musculaires qui se trouvent naturellement à l'intérieur des fibres (ou cellules) musculaires et, à de très faibles taux, dans le sang. Une augmentation du taux des CPK dans le sang signifie qu'il y a une sortie de ces enzymes de l'intérieur des cellules vers l'extérieur des cellules (dans le sang).

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

Les taux sériques de CK sont nettement augmentés dans la DMD et sont au moins 10 à 20 fois (souvent 50 à 200 fois) la limite supérieure de la normale avant l'âge de 5 ans. Les concentrations sériques de CK sont élevées même chez les nouveau-nés. Une CK sérique inférieure à 10 fois la normale chez un enfant suspect de DMD au cours des 3 premières années de vie devrait soulever la question d'un diagnostic alternatif. [56]

Le taux de CPK décrit un pic entre l'âge de 2 à 5 ans [57] puis commence à diminuer progressivement avec l'âge du patient et en fonction de l'évolution de la maladie. Ceci revient principalement à la fibrose musculaire qui s'installe.

L'étude de Tong et al. [48] rapporte un taux moyen de CPK chez les patients DMD de 17293.8 ± 10516.0 , alors que dans l'étude de Nalini et al [35] le taux moyen de CPK était de 11822.6 ± 8206.9 .

Dans notre étude, tous les patients ayant bénéficié d'un dosage des CPK (54,5%) sont revenus élevés.

b. Tests de la fonction hépatique :

Les transaminases peuvent être augmentées chez les enfants atteints de dystrophie musculaire de Duchenne, car une bonne partie de ces enzymes est également synthétisée par les myocytes. Ces enzymes sont relâchées dans le sang suite à la destruction des fibres musculaires chez ces patients.

Le «US Center for Disease Control and Prevention » recommande d'éliminer la dystrophie musculaire de Duchenne chez tout enfant présentant des tests anormaux de la fonction hépatique, avant la biopsie hépatique. Par contre, devant une suspicion de myopathie de Duchenne, il n'y a pas d'indication au bilan hépatique.

Un seul patient de notre série a bénéficié d'un bilan hépatique (ASAT-ALAT) dont les valeurs étaient augmentées.

c. Autres biomarqueurs potentiels :

En plus de la créatine kinase bien connue, d'autres molécules prometteuses semblent être des biomarqueurs candidats pour améliorer le diagnostic.

Il existe deux isoformes différentes de la troponine sérique I (TNNI) : TNNI-1 et TNNI-2, exprimées respectivement dans les fibres musculaires squelettiques lentes et rapides. Chez les patients DMD, le processus pathologique (modifications de dégénérescence et de régénération) affecte principalement les fibres musculaires squelettiques rapides. Une étude récente a analysé l'isoforme TNNI-2 dans une large cohorte de sujets atteints de DMD [58] . Ces auteurs ont rapporté des taux sériques accrus de CK et de TNNI-2 chez les patients DMD par rapport aux témoins sains,

soutenant l'hypothèse d'une implication précoce et sélective des fibres musculaires squelettiques rapides dans les dystrophinopathies. À l'inverse, les taux sériques d'isoformes TNNI-1 étaient similaires chez les patients atteints de DMD, de dystrophie musculaire de Becker (DMB) et de témoins sains, suggérant une relative épargne des fibres musculaires squelettiques lentes [58] . Ces résultats soutiennent l'utilisation potentielle du sérum TNNI-2 comme biomarqueur thérapeutique qui pourrait être utilisé pour détecter la réponse au traitement chez les patients DMD recevant un traitement modificateur de la maladie. [59]

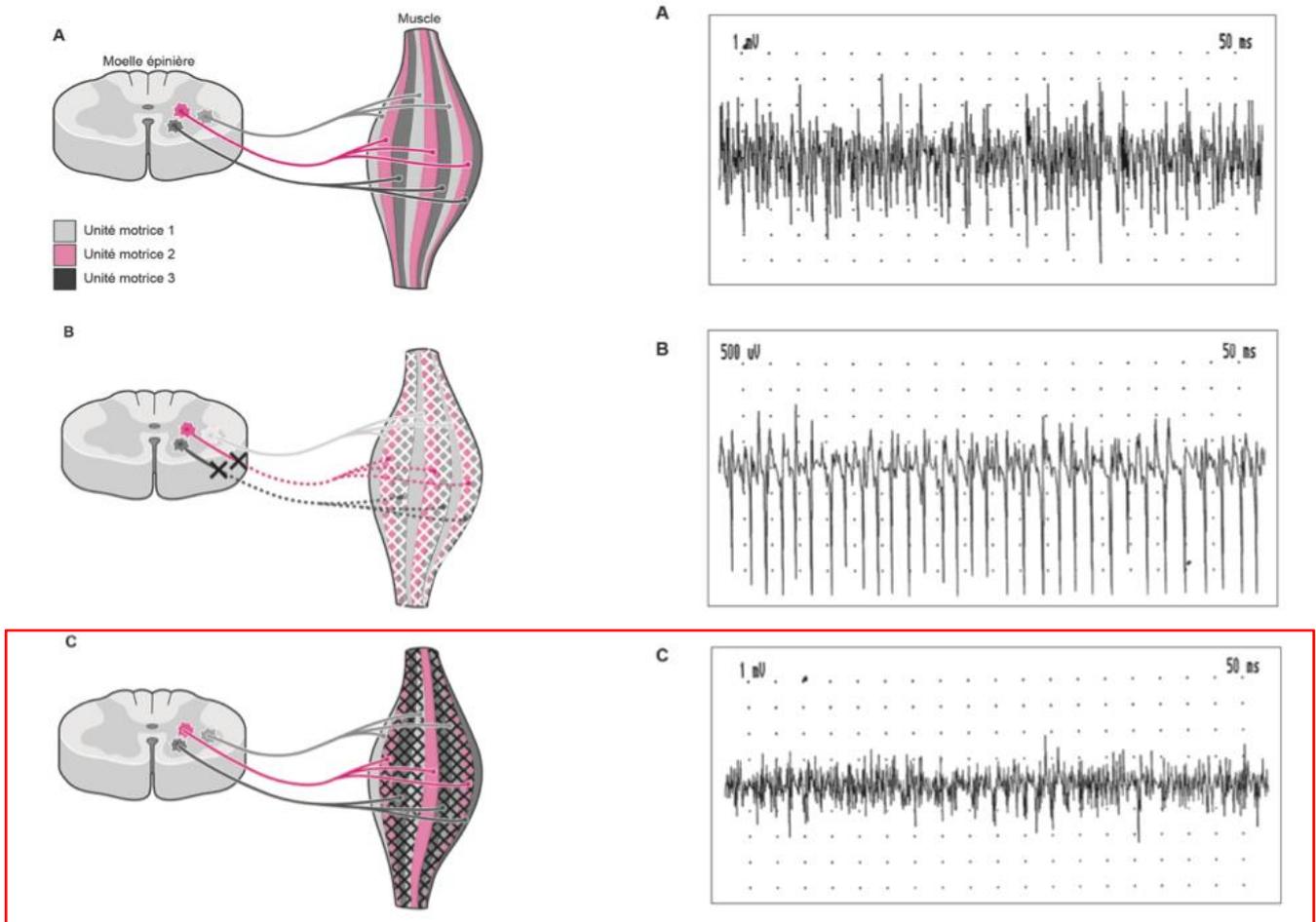
B. EMG :

L'électromyogramme (EMG) est un examen qui consiste à recueillir à l'aide de fines aiguilles – servant d'électrodes – implantées dans le muscle, les signaux électriques transmis par les nerfs ou émis par les fibres musculaires au repos, pendant et après un mouvement. Il s'agit d'un examen qui est généralement réalisé face à des difficultés motrices. Dans le cas de la dystrophie musculaire de Duchenne, le tracé sera de type myogène, orientant vers une atteinte musculaire :

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

Dans notre étude, l'EMG a été réalisé chez 27,3% des patients qui a montré un tracé myogène chez tous ces patients.

Seulement 9% des patients ont bénéficié d'un EMG dans l'étude d'Amico et al. [38] alors que dans l'étude de Dey et al. [41] , tous les patients (100%) ont bénéficié d'un EMG montrant un tracé myogène.



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

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

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

Figure 32 : Aspect des tracés de détection en fonction de l'atteinte. [60]

C. Biopsie musculaire :

Hormis dans les cas familiaux, la biopsie musculaire doit être réalisée en première intention. Son analyse permettra d'identifier la protéine déficiente et de la quantifier, orientant les tests génétiques ultérieurs. La biopsie est réalisée au sein d'une structure comportant un service de neuropathologie et des moyens de conservation de muscle congelé pour des études futures. Elle est le plus souvent chirurgicale, au niveau du quadriceps ou du deltoïde, avec fixation d'un premier fragment du prélèvement dans l'isopentane avant sa congélation immédiate pour permettre des coupes au cryostat, et congélation d'un second fragment pour analyse en Western blot. L'étude histologique confirme la dystrophie musculaire, avec des foyers de nécrose et des fibres en régénération. L'analyse en immunohistochimie, sur des coupes transversales, permet d'identifier la protéine déficiente. L'analyse en Western blot permet une quantification des protéines du complexe DAG (dystrophin associated glycoprotein) : dystrophine, sarcoglycans (α , β , χ , δ), dysferline, calpaine, cavéoline, α -dystroglycan et confirme l'absence de dystrophine (<5%)

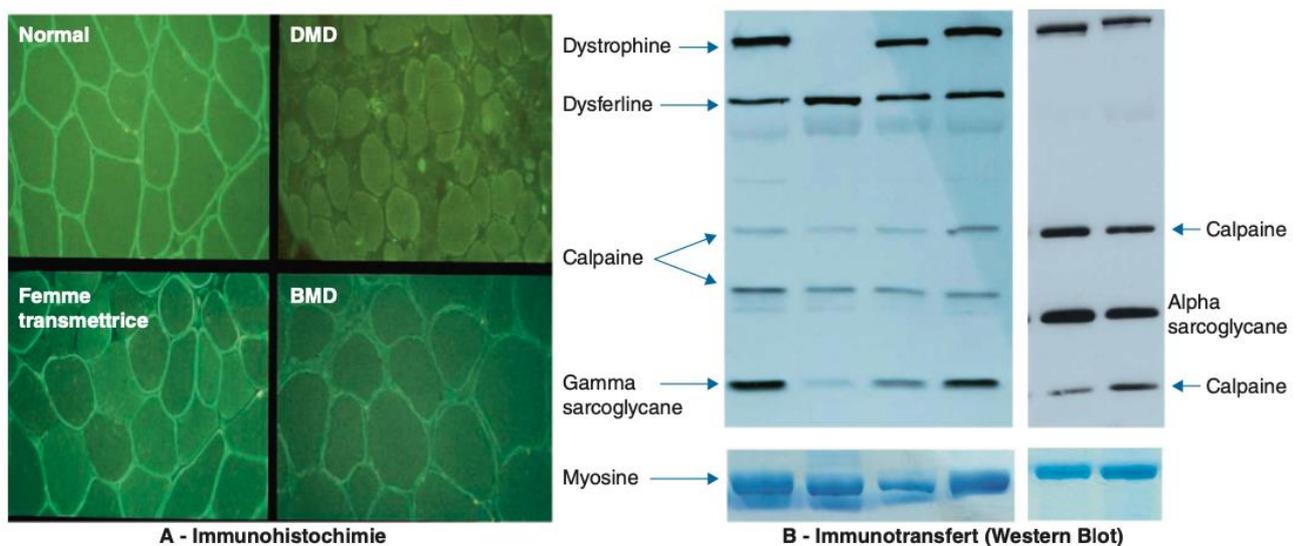


Figure 33 : Étude des protéines à partir de la biopsie musculaire. [61]

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

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié de biopsie musculaire.

Dans l'étude D'Amico et al. [38], la biopsie musculaire a confirmé l'absence ou la quasi-absence de dystrophine dans le muscle chez 275 des 384 garçons (71%).

Selon l'étude de Takeuchi et al. [62], seuls 19 % des garçons ont subi une biopsie musculaire.

Selon une enquête internationale transversale sur les pratiques de soins et la qualité de vie des patients DMD menée en Bulgarie, en République tchèque, au Danemark, en Allemagne, en Hongrie, en Pologne et au Royaume-Uni [55], 49,3 % des 1062 patients atteints de DMD ont signalé un diagnostic par biopsie musculaire.

Le diagnostic de dystrophie musculaire de Duchenne a été retenu sur biopsie musculaire seulement chez 11 patients sur 2013 dans l'étude de Tong et. [48].

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

D. Étude génétique :

Les mutations retrouvées dans la dystrophie musculaire de Duchenne peuvent être divisées en deux groupes. Le premier groupe correspond aux grands réarrangements comprenant les délétions (environ 65% des mutations du gène DMD) [63] et les duplications d'exons (6 à 11% des mutations) [64], [65] qui représentent les lésions les plus fréquemment retrouvées dans la DMD. Pour le deuxième groupe, il s'agit des mutations ponctuelles (20 à 25% des mutations du gène DMD) qui viennent en second lieu et qui seront recherchées si les premières lésions ne sont pas retrouvées.

La fréquence des réarrangements complexes (double délétions et duplications non contiguës) est de 4%. [66]

Tableau 17 : Délétions/duplications dans tous les exons du gène de la dystrophine.

Tableau comparatif entre différents pays.

Auteur	Nombre de patients examinés	Nombre de sujets avec délétion (%)	Nombre de sujets avec duplication (%)
Gatta et al. [67]	12	9 (75)	1 (8.3)
Ivan Fai et al. [68]	67	23 (34.3)	5 (7.5)
Lai Kent et al. [69]	43	21 (48.8)	5 (11.6)
Cunniff et al. [70]	345	270 (57.4)	39 (8.3)
Xia Ozhu Wang et al. [71]	160	106 (66.3)	10 (6.25)
Tanja Lalic et al. [72]	123	71 (57.7 -mPCR), 78 (63.4 -MLPA)	9 (7.3) (réarrangements complexes inclus)
Kohli et al. [66]	180	93 (51.6)	16 (8.9)

a. **Recherche des lésions les plus fréquentes : les délétions et duplications d'exons :**

1. PCR Multiplex :

La délétion d'un exon peut être déterminée par l'échec d'amplification de cet exon par PCR. La PCR multiplex est une technique dans laquelle plusieurs produits de PCR sont amplifiés en une seule réaction de PCR.

Étant donné que les mutations par délétion sont fréquentes dans la myopathie de Duchenne (présentes dans ~2/3 des cas) et que les délétions ne sont pas réparties de manière aléatoire à travers le gène, une PCR multiplex co-amplifiant les exons les plus fréquemment supprimés constituent un outil de diagnostic très simple, rapide et efficace.

Cette technique permettra ainsi la recherche des délétions de 19 exons, identifiant ainsi 98% des délétions retrouvées chez les patients atteints de Duchenne

La PCR multiplex DMD a été décrite pour la première fois par Chamberlain et al. (1988) et s'est rapidement appliqué dans le monde entier. Le set original à 6 exons de Chamberlain a ensuite été modifié en un set à 9 exons (Chamberlain et al. 1990) et finalement en un set à 10 exons (Beggs et al. 1991). Un deuxième ensemble, le set de Beggs à 9 exons (Beggs et al. 1990), a été développé pour augmenter le nombre total de délétions détectées.

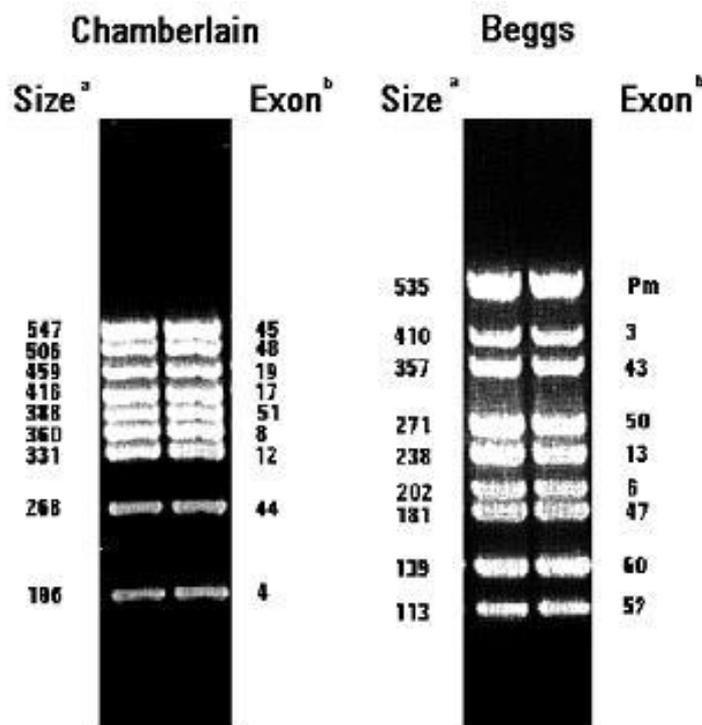


Figure 34 : Image sur gel des deux PCR Multiplex montrant le set de Beggs et le set de Chamberlain.

Il existe deux régions hotspots le long du gène *DMD*, contenant 98% des délétions. Une région, dite proximale, près de l'extrémité 5' du gène, allant de l'exon 2 à l'exon 19, et une région centrale, allant de l'exon 45 à 55. Pour cette raison, la technique de diagnostic de première ligne reste la PCR multiplex, capable de détecter ces délétions en ciblant ces hotspots.

Il s'agit en effet de la technique réalisée au Laboratoire de Génétique du CHU Hassan II de Fès et qui a permis de détecter la mutation du gène *DMD* chez 11 patients.

82 % de nos patients ont des délétions situées au niveau du hotspot distal alors que seulement un seul patient a une délétion se situant au niveau du hotspot proximal.

Dans l'étude publiée par El Kadiri et al. [73] , parmi les 356 patients testés par PCR multiplex, 120 cas (74,5%) étaient porteurs de délétions dans la région centrale du gène (hotspot distal) de l'exon 43 à 52. Alors que pour 29 cas (18%), les délétions étaient dans le hotspot proximal de l'exon 3 à 19, 8 cas (9,94 %) avait des suppressions importantes affectant les deux hotspots. Une séparation par double délétion (exon 3-4 et exon 60) a été identifiée chez un patient. Deux patients avaient une délétion dans le promoteur et un patient avait une délétion d'un seul exon.

Ces résultats concordent également avec l'étude de Barzegar et al. [74] où 83 % des délétions détectées se situaient dans le hotspot distal du gène contre 17% des délétions qui se situaient dans le hotspot proximal.

La répartition des délétions entre les 2 hotspots est globalement similaire dans les différents pays (Tableau 18).

2. MLPA (Multiplex ligation probe amplification = amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation) :

La MLPA est une technique moléculaire semi- quantitative qui permet de faire le diagnostic des délétions et duplications. Son plus grand avantage par rapport à la PCR multiplex est sa capacité à analyser les 79 exons du gène *DMD*.

En effet, dans l'étude publiée par Kohli et al. [66] , la MLPA a permis de détecter 3 délétions supplémentaires, 16 (8,9%) duplications et 2 mutations ponctuelles par rapport à la PCR multiplex qui a détecté des délétions chez 90 (50%) patients.

La MLPA est utile pour vérifier l'absence de délétions/duplications dans les 79 exons. En outre, l'étendue des suppressions et des duplications pourrait être définie plus précisément par la MLPA. La délimitation de l'étendue précise de la délétion aide à décider si la technique de saut d'exon serait utile en tant que thérapie.

Cette technique rapide et fiable est l'une des plus utilisées en routine, aussi bien pour les cas index que pour la recherche de statut des femmes à risque : elle permet de résoudre la majorité des anomalies quantitatives sur le gène *DMD*. [66]

Par contre, la méthode ne permet pas de détecter les mutations ponctuelles ou les petites insertions/duplications/délétions. Dans ce cas, d'autres techniques sont utilisées, notamment le séquençage à haut débit ou la PCR classique suivie du séquençage Sanger

Tableau 18 : Tableau récapitulatif des délétions retrouvées dans la DMD/BMD dans 20 différents pays. [75]

Pays	Nombre total des candidats examinés	Nombre total et pourcentage des délétions	Délétions dans la région proximale du gène (nombre et pourcentage des délétions)	Délétions dans la région distale (nombre et pourcentage des délétions)
Bulgarie	183	122(66.67)	18(14.75)	97(79.51)
Danemark	196	101(51.53)	25(24.75)	77(76.24)
France	103	45(43.69)	13(28.89)	32(71.11)
Hongrie	159	116(72.96)	20(17.24)	91(78.45)
Italie	294	211(71.77)	40(18.96)	157(74.41)
Pays-Bas	361	327(90.58)	63(19.27)	230(70.34)
Angleterre	552	273(60.53)	46(16.85)	217(79.49)
Canada	346	219(63.29)	22(10.04)	159(45.95)
USA	550	392(71.27)	98(25.0)	271(69.13)
Chine	205	109(53.17)	33(30.28)	74(67.89)
Philippines	35	11(31.43)	7(63.64)	4(36.36)
Inde	332	223(67.17)	33(14.80)	187(83.86)
Japan	217	113(52.07)	23(20.35)	55(48.67)
Turquie	242	146(60.33)	23(15.75)	120(82.19)
Argentine	174	86(49.43)	30(34.88)	52(60.47)
Brésil	251	235(93.63)	56(23.83)	159(67.66)
Chili	51	24(47.06)	2(8.33)	21(87.5)
Égypte	152	78(51.32)	15 (19.23)	59(75.64)
Australie	481	279(58.00)	66 (23.66)	192(68.82)
Iran [74]	110	63(57.3)	30(17)	145(83)
Maroc [73]	356	356(100)	29(18)	120(74.5)

b. Recherche des mutations ponctuelles :

Les petites mutations ponctuelles constituent 20% à 35% des mutations détectées dans le gène *DMD* chez les patients atteints de Dystrophie musculaire de Duchenne. Il s'agit de petites délétions, duplications, insertions ou substitutions concernant 1 à 10 nucléotides. [9], [76], [77]

1. PCR classique suivie du séquençage Sanger :

Technique longue et coûteuse mais efficace, servant de technique de référence pour valider des résultats fournis par les nouvelles techniques de séquençage à haut débit.

2. NGS :

Depuis son introduction il y a plus de 15 ans, le séquençage de nouvelle génération (NGS) a révolutionné le diagnostic moléculaire des troubles génétiques. Contrairement au séquençage d'un seul amplicon par la méthode de Sanger, le NGS permet le séquençage parallèle de plusieurs amplicons d'intérêt.

Cette technique est surtout utilisée pour rechercher les mutations ponctuelles chez des patients fortement suspects phénotype Duchenne mais chez qui les grands réarrangements génomiques n'ont pas été détectés par MPCR ou MLPA.

En effet, la mise en place récente d'une plateforme de NGS dans le Département de Génétique médicale à l'INH de Rabat, a permis d'augmenter la sensibilité du diagnostic moléculaire des dystrophies musculaires par la détection de cinq mutations ponctuelles et une large nouvelle duplication du gène *DMD* chez six patients dont la PCR multiplex était négative, soit 2.47% (5/202). [73]

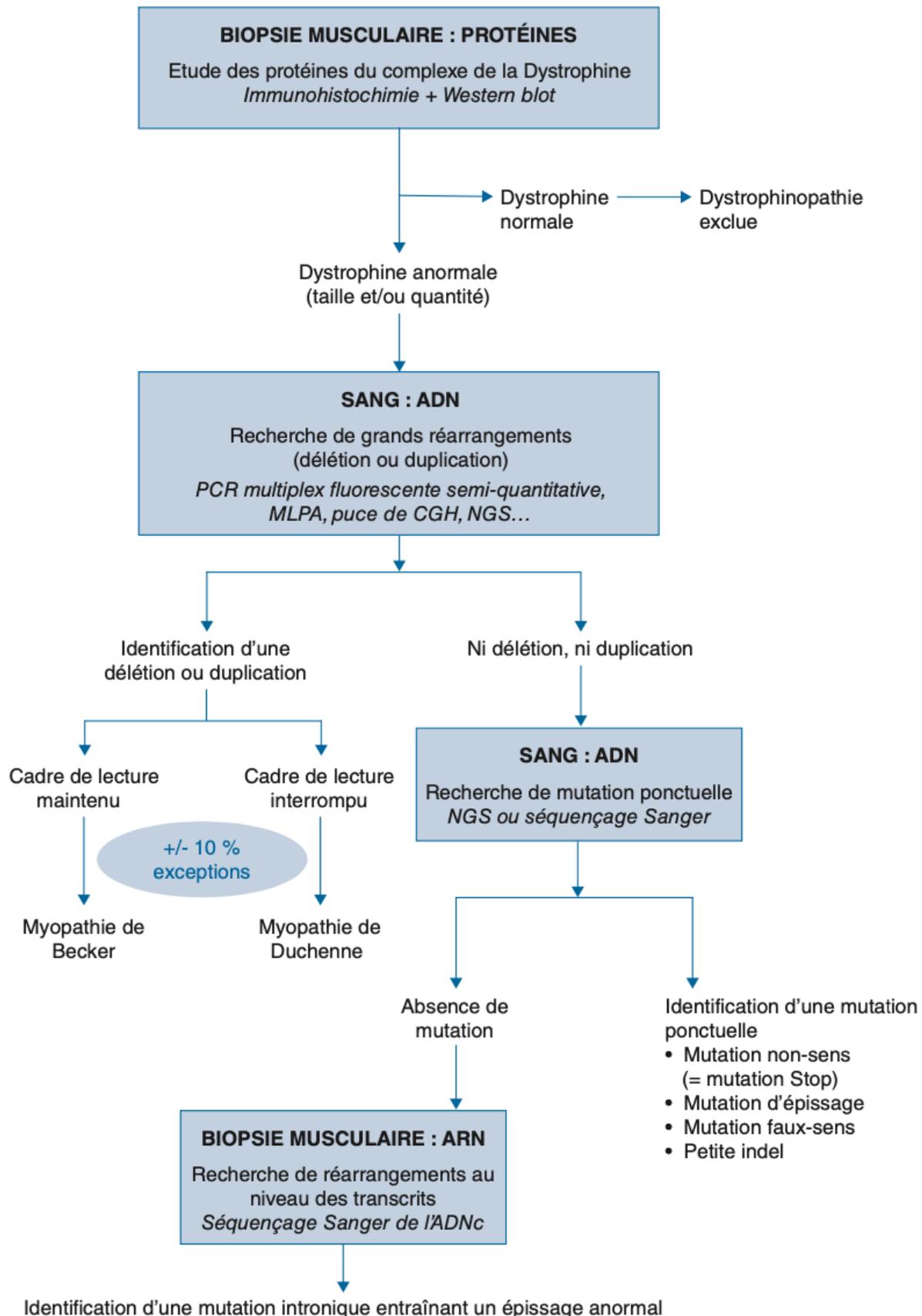


Figure 35 : Arbre décisionnel du diagnostic moléculaire chez un cas index. [61]

6. Corrélation phénotype-génotype :

Les études de **corrélations génotype/phénotype** recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques, le génotype, et les caractéristiques s'exprimant de façon apparente, le phénotype.

On peut alors identifier une relation plus ou moins étroite entre la présence d'une anomalie génétique et les manifestations d'une maladie génétique.

A. Phénotype et gène DMD :

Plusieurs études ont cherché à démontrer la corrélation phénotype / génotype dans la myopathie de Duchenne afin d'éclairer le diagnostic et la gestion de la maladie, ainsi que le développement de thérapies géniques.

Les mutations géniques qui aboutissent à une dystrophine avec une certaine fonction protéique conservée sont compatibles avec la BMD. Ces mutations sont généralement des mutations qui maintiennent le cadre de lecture. Même si la dystrophine produite soit modifiée en taille et / ou réduite en quantité, elle est encore partiellement fonctionnelle car elle contient les domaines N-terminal ou C-terminal cruciaux pour connecter le cytosquelette d'actine à la matrice extracellulaire. Les mutations qui entraînent une absence partielle (<5%) ou complète de dystrophine fonctionnelle sont cohérentes avec la DMD (figure 36). Ces mutations sont généralement hors cadre de lecture. Souvent, des mutations hors cadre entraînent des codons stop conduisant à une terminaison prématurée de la protéine, inhibant ainsi la production de dystrophine qui contient le domaine N-terminal et / ou C-terminal crucial (Monaco 1988 [7]).

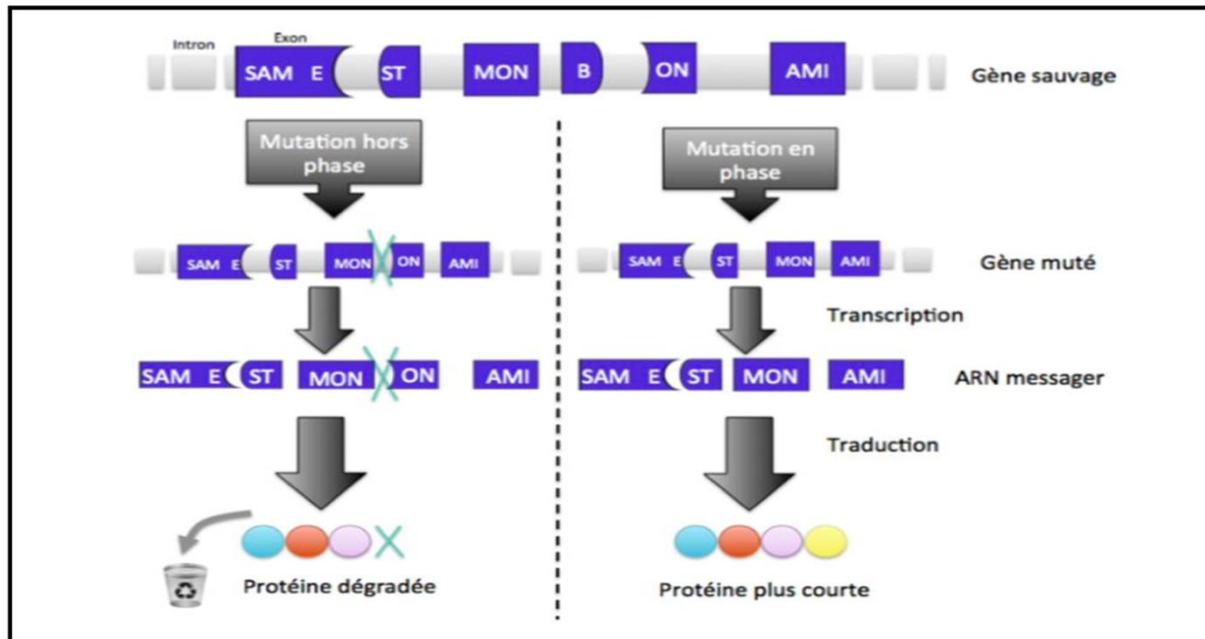


Figure 36 : Exemple de mutations hors phase et en phase. [78]

Les corrélations entre génotype et phénotype s'appliquent à la règle du cadre de lecture susmentionnée chez 96% des patients DMD selon Tuffery-Giraud et al. (2009) [79] et 92% pour la DMD et la BMD selon Koenig et al. (1989) [80].

Conformément à la règle du cadre de lecture, la taille ou l'emplacement de la délétion ou de la duplication conduisant à une mutation hors cadre ne doit pas affecter le phénotype clinique car ils se manifesteront tous sous forme de DMD.

En effet, selon Humbertclaude et al., 2012 [81] l'atteinte motrice, respiratoire et orthopédique et l'atteinte cardiaque ne sont pas corrélées à l'atteinte des différents exons du gène DMD ni à l'expression des différents transcrits de la dystrophine. Les résultats publiés par Humbertclaude et al., 2013 [36] rejoignent l'étude précédente. Pas de corrélation entre les anomalies du gène DMD et les critères évolutifs comme l'âge de début de l'atteinte musculaire ou la sévérité de l'atteinte cardiaque n'a été mise en évidence. La seule corrélation mise en évidence est la fréquence plus élevée des lésions en fin de gène touchant l'expression du transcrit Dp71 de la dystrophine chez les patients avec DMD et une déficience mentale moyenne ou sévère. [36]

Des résultats similaires ont été rapportés par Magri et al. en 2011[82] mentionnant que le type de mutation n'a pas influencé l'évolution clinique ; les mutations situées dans les régions distales (quelle que soit leur nature) sont plus susceptibles d'être associées à des niveaux de QI inférieurs.

Selon d'autres auteurs, il existe certaines mutations dans la DMD qui pourraient contribuer à la variabilité de la sévérité du phénotype.

Bello et al. [2] et van den Bergen et al. [84] ont rapporté que l'âge médian avant la perte de marche était significativement différent entre les patients présentant des délétions éligibles au saut d'exon 44 et les patients présentant d'autres formes de délétions. Un tel saut spontané restaure le cadre de lecture de la DMD, produit une certaine dystrophine fonctionnelle qui peut atténuer le phénotype de la maladie et retarder la perte de marche de plusieurs années. Ceci peut survenir plus fréquemment chez les patients présentant une délétion flanquant l'exon 44, leur permettant ainsi de présenter un phénotype DMD plus léger [77] . Mais aussi chez les patients présentant des mutations non-sens, de petites mutations indel dans les exons du cadre tels que les exons 23 à 42 [85]. En outre, la délétion des exons 3 à 7 et les mutations faux-sens sont également associées à des phénotypes plus légers selon d'autres études [86]-[88].

Lim et al. [89] a mentionné dans son étude publiée en 2020 que les mutations du domaine C-terminal étaient associées à une diminution de l'utilisation du fauteuil roulant et à une augmentation de la capacité vitale forcée. Les mutations Dp116 et Dp71 étaient également liées à une diminution de l'utilisation du fauteuil roulant, tandis que les mutations Dp140 prédisaient de manière significative la cardiomyopathie.

Une récente méta-analyse publiée en 2020, a mis en évidence une implication plus élevée des exons 45 et 46 chez les patients DMD présentant un dysfonctionnement cardiaque. [90]

B. Gènes modificateurs :

D'autres gènes modificateurs pourraient être responsables de ces variabilités phénotypiques et dont l'identification permettrait d'améliorer les connaissances sur les mécanismes physiopathogéniques et d'ouvrir la voie vers de nouvelles pistes thérapeutiques.

En effet, la voie du facteur de croissance transformant bêta (TGF β) pourrait moduler le phénotype de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD).

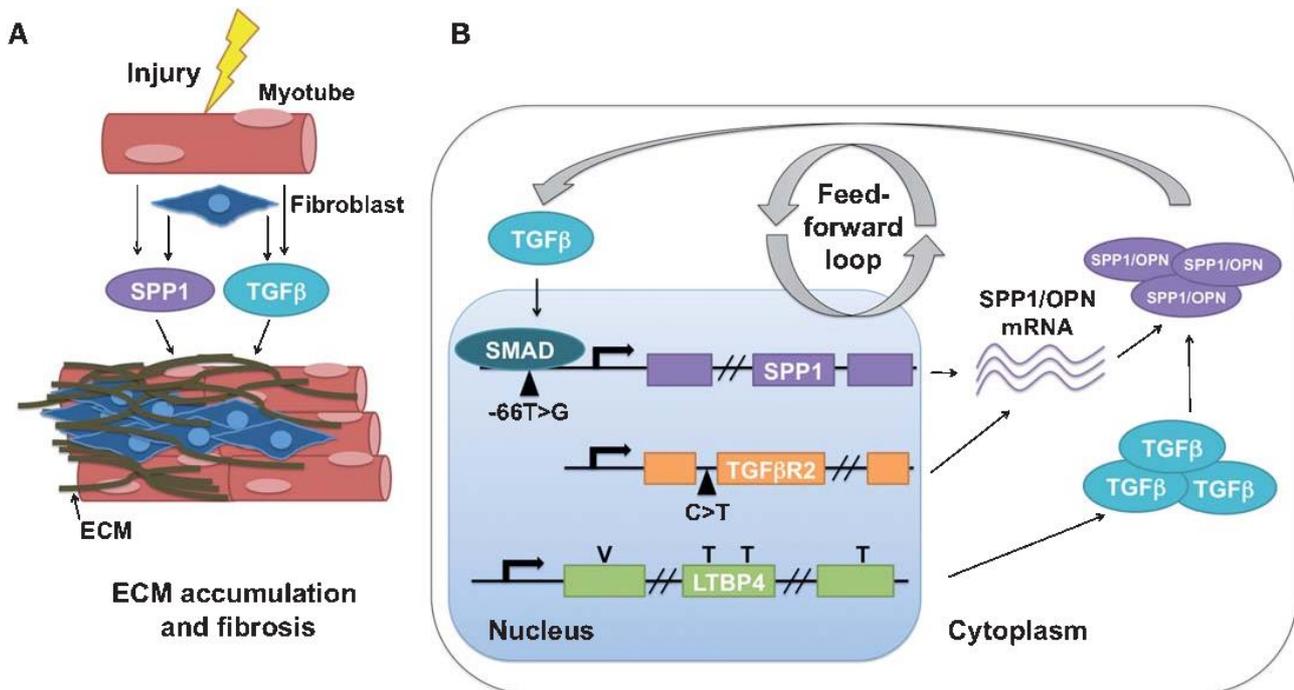


Figure 37 : La voie de TGF dans la dystrophie musculaire.

The TGF pathway in muscular dystrophy. SPP1, encoding osteopontin (OPN), and TGF are co-regulated. A) When myofibers are injured, osteopontin and TGF signaling pathways are activated, leading to ECM accumulation and fibrosis of the muscle. B) TGF activates the SPP1 promoter through SMAD signaling. A SNP in the SPP1 promoter is associated with a more severe form of DMD. A SNP in TGFBR2 results in increased SPP1 expression. The “VTTT” allele of LTBP4 leads to increased TGF signaling and is associated with a more severe form of DMD. Treatment of myoblasts with TGF results in increased osteopontin expression. The mdx mouse deficient for SPP1/osteopontin has reduced TGF signaling and reduced fibrosis. [91]

1. Gène modificateur SPP1 :

Selon une récente revue de la littérature publiée en 2021, cinq études ont analysé l'association du génotype SPP1 avec la perte de la marche.

Selon Pegoraro et al. des effets à la fois sur la progression de la maladie et la réponse aux glucocorticoïdes ont été observés avec le polymorphisme rs28357094 dans le promoteur du gène de SPP1 (ostéopontine). L'allèle G (dominant chez 35% des sujets) est associé à une progression plus rapide de la maladie et à une force de préhension inférieure de 12 % à 19 %.

Dans l'étude de Bello et al. [92] L'allèle G de SPP1 rs28357094 dans un modèle dominant, était associé à un âge de perte de la marche médian 1,2 an plus tôt. Mais ce qui était plus significatif au cours de cette étude était la relation entre cet allèle et la réponse aux glucocorticoïdes. Bello et al. [92] avec la publication de Barfield et al. [93], suggèrent que 20 à 30% des patients DMD avec l'allèle rare SPP1 sont de mauvais répondeurs aux glucocorticoïdes.

Selon Chen et al. le génotype CC/CT à rs11730582 était associé à une ambulation prolongée chez les patients DMD traités par glucocorticoïdes avec un retard de 1,33 an dans la perte de marche.

De futures études sont nécessaires pour confirmer cette association, avant que le génotypage de routine de SPP1 ne soit considéré comme faisant partie de la norme de soins dans la DMD.

Barp et al. [94] a étudié l'association entre SPP1 et la cardiomyopathie dilatée dans la myopathie de Duchenne. Selon son étude publiée en 2015, il a été démontré des tendances vers un effet protecteur de l'allèle G dominant de SPP1 contre la cardiomyopathie dilatée.

Finalement, Van den Bergen et al. [95] a rapporté qu'il n'y avait pas d'association significative entre les polymorphismes nucléotidiques (SNP) rs28357094 dans le gène

SPP1 et l'âge de la perte de marche.

2. Gène modificateur LTBP4 :

Cinq études ont étudié l'association des haplotypes LTBP4 avec la perte de la marche.

L'haplotype LTBP4 IAAM (ou le génotype T rs10880) est un facteur protecteur contre une perte de la marche précoce. Barp A et al. et Chen M et al. n'ont pas observé d'association, tandis que Bello L et al. et Flanigan KM et al. ont rapporté une tendance au bénéfice de l'haplotype IAAM, en particulier dans la population traitée par les glucocorticoïdes.

Van den Bergen et al. [95] rejoint également Bello et al. et Flanigan et al. en démontrant que la corticothérapie et l'haplotype IAAM du gène LTBP4 sont significativement associés à une déambulation prolongée chez les patients atteints de DMD.

Weiss RB. et al. [96] a évalué l'interaction et l'association des génotypes LTBP4 et THBS1 avec la perte de la marche. L'étude montre une interaction entre le génotype CC rs 710160 de LTBP4 et le génotype TT rs 2725797 de THBS1 qui peut entraîner un effet protecteur.

Deux études ont analysé l'association du génotype LTBP4 avec la fonction cardiaque. Barp et al. et Van Dorn CS et al. ont tous deux rapporté que LTBP4 rs10880 n'était pas significativement associé à l'âge d'apparition d'une cardiomyopathie dilatée ou de la dysfonction myocardique.

Cependant, il y avait une tendance vers un pourcentage plus élevé de patients sans dysfonctionnement myocardique avec le génotype rs10880 TT [97].

Dans le sous-groupe des glucocorticoïdes, le génotype T rs10880 (modèle récessif) était associé à un âge plus avancé d'apparition d'une cardiomyopathie dilatée [94].

II. La gammasarcoglycanopathie (LGMDR 5) :

1. Les dystrophies musculaires des ceintures :

A. Découvertes génétiques :

Les myopathies ou dystrophies musculaires des ceintures (LGMD pour Limb Girdle Muscular Dystrophy) représentent un groupe hétérogène de maladies musculaires rares d'origine génétique caractérisés par une atteinte prédominante des muscles des ceintures pelvienne et scapulaire. Les manifestations de la maladie sont très variables selon le sous-type génétique, pouvant aller de formes caractérisées par une simple fatigabilité permettant aux malades d'avoir une espérance et une qualité de vie relativement normales jusqu'à des formes plus sévères entraînant la perte de la marche, avec ou sans complications cardiaques et/ou respiratoires.[98].

Dans l'ancienne classification, on répartissait les LGMDs en deux groupes selon leur mode de transmission : autosomique dominant (LGMD 1) et autosomique récessif (LGMD 2). La lettre qui suit le numéro du groupe, repose sur l'ordre chronologique de découverte du locus ou du gène impliqué. Ainsi, la première identification d'un gène des LGMDs a eu lieu en 1991 chez des patients réunionnais atteints de LGMD2A ou calpainopathie [99], [100]. La LGMD2C, aussi appelée γ -sarcoglycanopathie, a été la troisième dystrophie musculaire des ceintures autosomique récessive à être découverte en 1992 par Ben Othmane et son équipe chez des familles tunisiennes [101].

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

Neuromuscular Centre), plusieurs experts ont proposé :

- Une mise à jour de la définition des LGMDs : « La dystrophie musculaire des ceintures est une maladie génétique héréditaire qui affecte primitivement le muscle squelettique, entraînant une faiblesse musculaire progressive, à prédominance proximale, provoquée par une perte de fibres musculaires. Pour être considérée comme une forme de dystrophie musculaire des ceintures, la pathologie doit être décrite dans au moins deux familles non apparentées avec des personnes atteintes qui ont acquis la marche de manière autonome. Les patients doivent présenter un taux élevé de créatine kinase sérique (CK), des images de dégénérescence musculaire au cours de l'évolution de la maladie, et des modifications dystrophiques à l'histologie musculaire, le tout conduisant finalement à une pathologie en phase terminale pour les muscles les plus touchés. » ;
- Et un nouveau système de nomenclature de ces LGMDs, précis, scientifique, avec la capacité d'intégrer de futures formes de dystrophies musculaires des ceintures, plus pertinent et utile, à la fois aux cliniciens, aux chercheurs et aux patients. La nouvelle classification a pour formule : « LGMD, mode de transmission (R pour récessif ou D pour dominant), ordre chronologique de découverte de la protéine impliquée (nombre), nom de la protéine ». Pour les sarcoglycanopathies, la décision a été de les classer par ordre alphabétique au lieu de l'ordre chronologique de la découverte de la protéine [102].

Exemples : La LGMD2C est renommée : LGMD R5 liée au γ -sarcoglycane.

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

Tableau 19 : Classification 2020 des LGMD R. [103], [104]

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

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

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

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

B. Les différentes formes des sarcoglycanopathies :

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

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

Les caractéristiques génétiques et biochimiques des 4 sous-types de sarcoglycanopathies sont notées ci-dessous dans le tableau 20 :

Tableau 20 : Caractéristiques génétiques et biochimiques des sarcoglycanopathies.

[98], [103], [105]

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

C. Épidémiologie des sarcoglycanopathies :

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

Ce sont des maladies rares mais représentent environ 10% des LGMDs et environ 37% des LGMDs débutant dans l'enfance. La prévalence estimée de toutes les sarcoglycanopathies est d'environ 0,56 sur 100 000. Cependant, les fréquences varient énormément entre les différentes zones géographiques et l'appartenance ethnique.

La prévalence estimée est de 3,4/100 000 pour le SGCA, 0,8/100 000 pour le SGCB, 0,1/100 000 pour le SGCG et 0,07/100 000 pour le SGCD ; mais elle est très variable à travers le monde.

Ainsi, la LGMD R3 est relativement répandue en Europe, aux États-Unis et en Chine, alors que la LGMD R4 est la plus présente dans la population iranienne, la LGMD R5 la plus commune dans les populations indienne et algérienne [106], et la LGMD R6 représente 14% des sarcoglycanopathies au Brésil [105].

La LGMD R5 est la forme prédominante en Afrique du Nord et dans les populations roms avec une prévalence de 0,13 pour 100 000 [98].

De nombreuses mutations ont été rapportées mais on notera que certaines mutations sont particulièrement prépondérantes, comme la mutation homozygote c.525delT (p.Phe175Leufs*20) du gène SGCG (observées chez les patients d'Afrique du Nord et du pourtour méditerranéen).

De ce fait, notre intérêt se portera uniquement sur la LGMD R5 puisqu'elle représente la forme la plus fréquente des dystrophies musculaires des ceintures dans le pourtour méditerranéen. De ce fait, nous allons détailler toutes les parties se rapportant à cette dernière.

2. Physiopathologie :

A. La γ -sarcoglycane :

La γ -sarcoglycane est une glycoprotéine transmembranaire de type II de 35 kDa. Elle est codée par le gène SGCG, localisé sur le chromosome 13, et qui possède 8 exons, les exons 2 à 8 codant pour la protéine. Exprimée fortement dans les muscles squelettique et cardiaque, elle présente un domaine intracellulaire N-terminal et un domaine extracellulaire C-terminal, 2 sites de phosphorylation (positions 8 et 23), 1 site de glycosylation (position 110) et la formation de 2 ponts disulfures entre les résidus 265 et 290 et entre les résidus 267 et 283 (Figure 38) [107], [108].

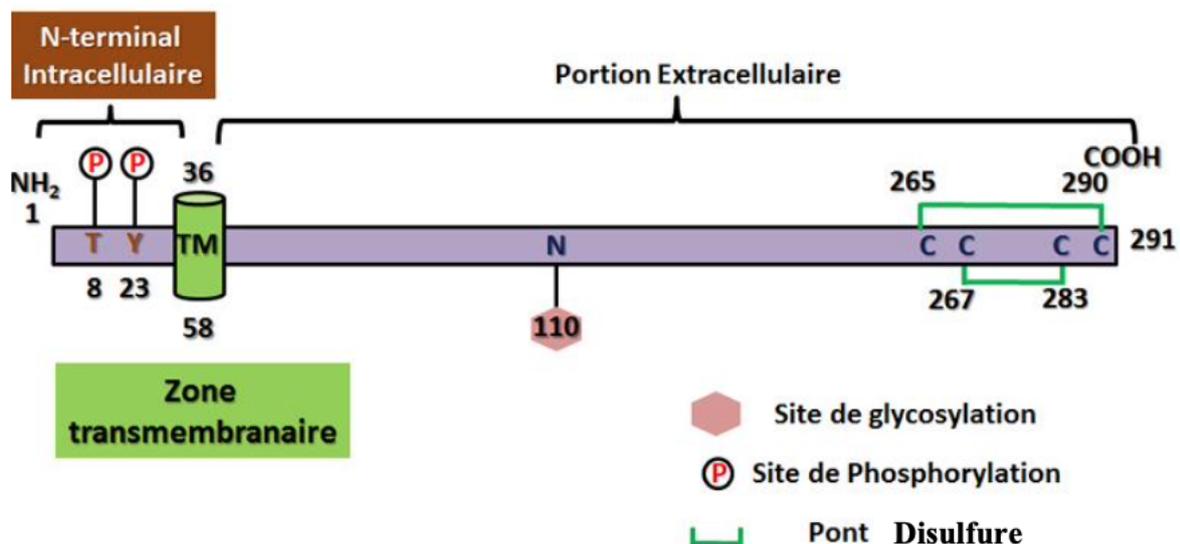


Figure 38 : la γ -sarcoglycane.

En plus de son rôle structural essentiel au sein du DGC, la γ -sarcoglycane a un rôle important de signalisation en participant à la transduction des signaux mécaniques [109].

Une γ -SG non fonctionnelle induit une dégénérescence musculaire et des défauts de signalisation en réponse à une contrainte mécanique. Son absence est commune aux dystrophies musculaires des ceintures et de Duchenne [110].

B. Les mutations du gène SGCG :

La γ -sarcoglycanopathie est causée par des mutations dans le gène SGCG. À ce jour, 50 variants pathogènes sont recensés [3]. On constate qu'un domaine extracellulaire C-term intact de la γ -sarcoglycane est essentiel au fonctionnement normal de cette protéine [111]. Par conséquent, trois parties du domaine extracellulaire de la γ -SG peuvent présenter une fonction critique : deux pour l'assemblage avec les sarcoglycanes β ou α , et le domaine EGF-like [112]. Les patients LGMD R5 peuvent montrer l'absence de la γ -sarcoglycane avec des traces des autres sarcoglycanes non mutées [98] Les trois mutations fondatrices les plus importantes rapportées dans la littérature sont décrites ci-dessous.

La mutation c.525delT dans l'exon 6 du gène SGCG génère une γ -sarcoglycane tronquée, sans domaine EGF-like et capable de s'assembler avec les autres sarcoglycanes. Cette mutation est la plus courante dans ces 3 pays d'Afrique du Nord : Algérie, Tunisie et Maroc [112]-[114].

Cette mutation est celle recherchée chez les patients de notre série suspects d'être atteints d'une sarcoglycanopathie.

La mutation faux-sens c.848G>A (p.C283Y) dans le domaine riche en cystéine pourrait être pertinente d'un point de vue fonctionnel, car cette cystéine est déterminante pour le domaine EGF-like. Cette mutation peut causer une LGMD R5 sévère et il s'agit de la mutation la plus fréquente dans les populations tziganes d'Europe [107], [112].

La mutation faux-sens c.787G>A (p.E263K) dans l'exon 8 du gène SGCG est une mutation fondatrice chez les Hispaniques de Porto Rico. Le changement de l'acide glutamique en lysine qui résulte de cette mutation se produit dans le domaine extracellulaire C-term de la γ -sarcoglycane. Les micro-délétions dans cette région

du gène SGCG ont été associées à une perte complète de la γ -sarcoglycane dans le muscle et à une réduction partielle des autres sarcoglycanes [111], [115].

La répartition géographique de ces trois mutations fondatrices du gène SGCG a un effet important sur la prévalence de la LGMD R5 dans ces populations [115].

Dans notre étude, les patients suspects de gammasarcoglycanopathie ont bénéficié de la recherche de la mutation homozygote c.525delT par PCR/séquençage étant donné qu'il s'agit de la mutation la plus fréquente en Afrique du Nord, notamment au Maroc.

3. Épidémiologie :

A. Prévalence :

La LGMD R5 est la forme prédominante en Afrique du Nord et dans les populations roms avec une prévalence de 0,13 pour 100 000 [98].

Elle est commune au Maghreb et en Inde avec une fréquence élevée de l'allèle 525delT et chez les Tziganes avec l'allèle C283Y. [98]

Au Maroc, en prenant en compte que l'échantillon étudié est significatif, nous pouvons retenir une prévalence de 1/20,492 au Maroc contrairement en Europe qui est de l'ordre de 1/51,020 (Les Cahiers d'Orphanet 2011) [116].

B. Age :

L'âge moyen de consultation selon l'étude de Dalichaouche et al. [113] était de 15,4 ans avec des intervalles allant de 8 à 25 ans. Le retard de diagnostic moyen au niveau de cette étude est de 10,2 ans.

Le retard de diagnostic, défini comme le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et la confirmation génétique de la maladie, était de 9,2 ans dans le cas de la gammasarcoglycanopathie selon l'étude de Alonso-Pérez et al. [117], pour un âge d'apparition des symptômes de 5,8 ans. Nous pouvons alors retenir un âge moyen

de diagnostic de 15 ans.

L'âge moyen de diagnostic dans notre étude est de 13 ans (8 à 28 ans). Il faut noter un retard diagnostique moyen de 7,2 ans. Ceci est expliqué par la fréquence de la mutation au Maroc qui est donc rapidement recherchée.

C. Sexe :

Contrairement à la dystrophie musculaire de Duchenne, l'atteinte concerne aussi bien les filles que les garçons en raison de son mode de transmission autosomique récessif.

Dans l'étude de Guimarães-Costa et al. [118] 53,7% des patients étaient de sexe féminin, ce qui montre en effet que l'atteinte ne prédomine pas chez un sexe en particulier.

Ces résultats concordent avec l'étude de Alonso-Pérez et al. [117] qui retrouve une atteinte chez 77 patients de sexe masculin contre 80 de sexe féminin.

Dans notre étude, sur les 5 patients atteints de gammasarcoglycanopathie, 3 patients étaient de sexe féminin (60%) contre 2 de sexe masculin (40%).

De ce fait, nous observons une légère prédominance féminine qui reste non significative.

4. Antécédents :

A. Consanguinité :

Selon l'étude de Dalichaouche et al. [113] , 53% des patients γ -SG sont issus de mariages consanguins.

Des résultats similaires sont rapportés par l'étude de Alonso-Pérez et al. [117] qui rapporte un taux de consanguinité de 49.2%, alors que l'étude de Guimarães-Costa et al. [118] rapporte un taux plus élevé de consanguinité de 72,3%.

Dans notre étude, seul un patient présentait la notion de consanguinité.

Compte tenu du faible nombre de patients γ -SG dans notre étude et le taux de consanguinité au Maroc qui est relativement élevé particulièrement pour les maladies autosomiques récessives (59,09% [43]), ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

B. Cas similaires dans la famille :

Dans l'étude de Alonso-Pérez et al. [117], 43,3% des patients gamma avaient des proches touchés par la maladie.

L'étude de Guimaraes-Costa et al. [118] rapporte un taux de 57,4% de présence d'antécédents familiaux de myopathie, notamment des cas similaires de γ -sarcoglycanopathie.

Dans notre étude, aucun patient ne présente de cas similaires dans la famille.

5. Diagnostic clinique :

A. Age et mode de découverte :

L'âge d'apparition des symptômes est assez similaire dans différentes études retrouvées dans la littérature. L'étude de Dalichaouche et al. [113], rapporte un âge moyen de début des symptômes de 6,2 ans (11 à 20 ans). Résultat très similaire à celui rapporté par l'étude de Kefi et al. [119] qui est de 6,1 ans.

Ce résultat concorde avec l'étude de Alonso-Pérez et al. [117] qui rapporte un âge moyen d'apparition des symptômes de 5,8 ans (1 à 20ans), tout comme l'étude de Guimarães-Costa et al. [118], qui rapporte également un âge moyen similaire qui est de 5,5 ans.

Finalement, l'âge moyen retrouvé dans notre étude est de 5,8 ans (4 et 8 ans).

Quant au mode de début, nous retrouvons au premier plan une faiblesse musculaire des membres inférieurs, notamment la ceinture pelvienne, qui se traduira cliniquement par une difficulté à la marche, à courir et à monter les escaliers ainsi que des chutes fréquentes. Cette faiblesse touchera par la suite les membres supérieurs, particulièrement la ceinture scapulaire.

Tableau 21 : Premiers symptômes rapportés par différentes études en comparaison avec la nôtre.

Étude	Premiers symptômes
Alonso-Pérez et al., 2020 [117]	Faiblesse des membres inférieurs (54,3%), faiblesse des membres supérieurs (19,6%), hyperCKémie (28,3%)
Guimarães-Costa et al., 2021 [118]	Difficulté à la marche ou chutes récurrentes (57,4%), symptômes pseudométaboliques (intolérance à l'exercice, myalgies induites par l'exercice) (0,11%), hyperCKémie isolée (0,06%), autre (25,9%).
Notre étude	3 patients présentaient une difficulté à la marche, 2 patients une fatigabilité musculaire et 1 patient une difficulté à monter les escaliers.

B. Caractéristiques cliniques :

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

La présentation clinique des sarcoglycanopathies est celle d'une LGMD caractérisée par une atteinte symétrique des muscles des ceintures pelvienne et scapulaire (Fig. 39) ainsi que du tronc, avec divers degrés sur le plan cardiorespiratoire. Le symptôme majeur reste la faiblesse musculaire proximale des membres, débutant presque toujours dans les membres inférieurs.

Il est également courant d'observer une fatigue précoce, des anomalies dans la démarche, des chutes fréquentes, des myalgies induites par l'exercice ainsi que des difficultés à courir, à grimper et à sauter [106].

Un décollement des omoplates ou scapula alata (Fig. 40) réalisant un aspect en ailes d'ange, une hypertrophie des mollets, une macroglossie, ainsi que des CPK très élevées ($> 1\ 000\ \text{U/l}$) complètent typiquement le tableau clinique.

La survenue de contracture des membres inférieurs, outre la faiblesse musculaire, est aussi une caractéristique très marquante de la maladie. [105]

Dans les formes les plus sévères, elles peuvent mimer en tout point une dystrophie musculaire de type Duchenne. Dans les formes moins sévères, elles peuvent être confondues avec une dystrophie musculaire de Becker. Des phénotypes plus rares, tels qu'une hyperCKémie peu ou symptomatique, ou une intolérance à l'effort, ont également été rapportés.

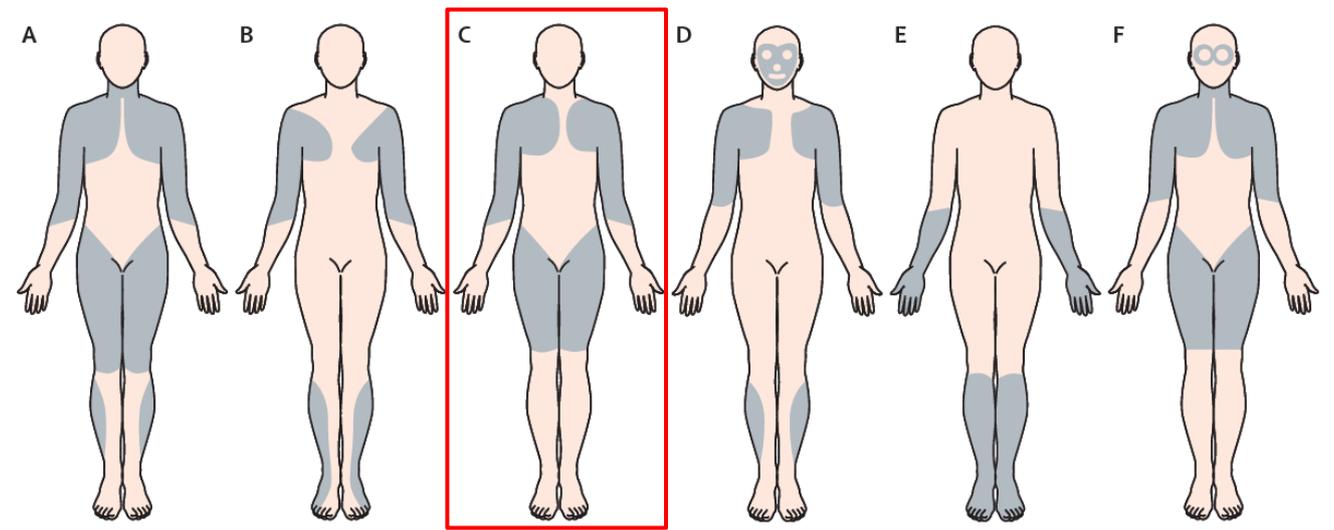


Figure 39 : Modèles de distribution de la faiblesse musculaire.

(A) Dystrophie musculaire de Duchenne et Becker. (B) Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss. (C) Dystrophie musculaire des ceintures. (D) Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. (E) Dystrophie musculaire distale. (F) Dystrophie musculaire oculopharyngée. L'ombrage représente les zones affectées. [120]



Figure 40 : Scapula alata ou décollement de l'omoplate. [121]

Tableau 22 : Données de l'examen clinique des patients γ -SG selon différentes études.

Référence	Troubles de la marche	Faiblesse axiale	Hypertrophie des mollets	Décollement des omoplates	Macroglossie
Alonso-Pérez et al., 2020 [117]	marche sur la pointe des pieds (36,9%)	-	64,1%	39,8%	-
Guimarães-Costa et al., 2021 [118]	-	90%	80,8%	55,2%	-
Dalichaouche et al., 2017 [113]	-	-	100%	-	83%

Dans notre étude, les patients présentent principalement à l'examen clinique :

- Troubles de la marche : nous avons constaté des troubles de la marche chez 4 patients soit 80%.
- Signe de Gowers positif (3 patients soit 60%) ou un signe de Tabouret positif (3 patients soit 60%)
- Hypertrophie des mollets chez 3 patients (60%)
- La perte de la marche a été constatée chez un patient qui présentait également des ROT abolis.

C. Age de perte de la marche :

L'évolution de la maladie reste très similaire à la dystrophie de Duchenne. Les patients présentent rapidement les mêmes symptômes que la dystrophie de Duchenne et un déclin progressif des fonctions motrices, entraînant une perte de la marche et un déplacement en fauteuil roulant généralement après l'âge de 15 ans [122].

En effet dans notre étude, seul un patient âgé de 28 ans présentait une perte totale de la marche. Ceci revient au fait que les autres patients étaient âgés de moins de 15 ans.

Tableau 23 : Age de perte de la marche selon différentes études de la littérature.

Étude	Age moyen de perte de la marche
Kefi et al., 2003 [119]	16,3 ans, 58,3% étaient en fauteuil roulant après une durée moyenne de 10,3 ans.
Dalichaouche et al., 2017 [113]	67% des patients sont en fauteuil roulant. L'âge moyen de perte de la marche est de 13,6 ans.
Alonso-Pérez et al., 2020 [117]	66,9% présentent une perte de la marche totale avec un âge moyen de 14,6 ans.
Guimarães-Costa et al., 2021 [118]	17,1 ans. 46,2% des patients présentent un phénotype sévère (c'est à dire une perte de la marche avant 18 ans).

6. Diagnostic paraclinique :

A. La créatine-kinase (CK) :

La créatine-kinase (CK) sérique, anciennement dénommée créatine-phosphokinase (CPK), est certainement le test biologique le plus utile en pathologie musculaire. C'est l'enzyme responsable d'une réaction réversible qui, à partir de l'ATP et de la créatine, aboutit à l'ADP et à la phosphocréatine. Les autres "enzymes musculaires", comme les transaminases, la LDH et l'aldolase, sont de moindre intérêt, puisque moins sensibles à un désordre musculaire, et moins spécifiques, car perturbées par d'autres pathologies d'organe comme les maladies hépatiques pour les transaminases.

La CK existe sous forme de trois isoformes : MM (muscle squelettique) ; MB (myocarde) et BB (cerveau).

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

L'étude de Alonso-Pérez et al. [117] rapporte un taux de CPK élevé chez 26,2% des patients γ -SG

Le dosage des CPK a été réalisé chez 2 patients γ -SG. Le taux de CPK était élevé chez les 2 patients.

B. EMG :

Dans le cas de γ -SG, le tracé est de type myogène orientant vers une atteinte musculaire. Il est très utile principalement pour distinguer entre une dystrophie des ceintures et une dystrophie myotonique type 2 (de Steinert) qui peuvent être cliniquement similaire et où dans ce cas l'EMG comporte des salves d'unité motrice rapprochées (bruit caractéristique de « rafale »).

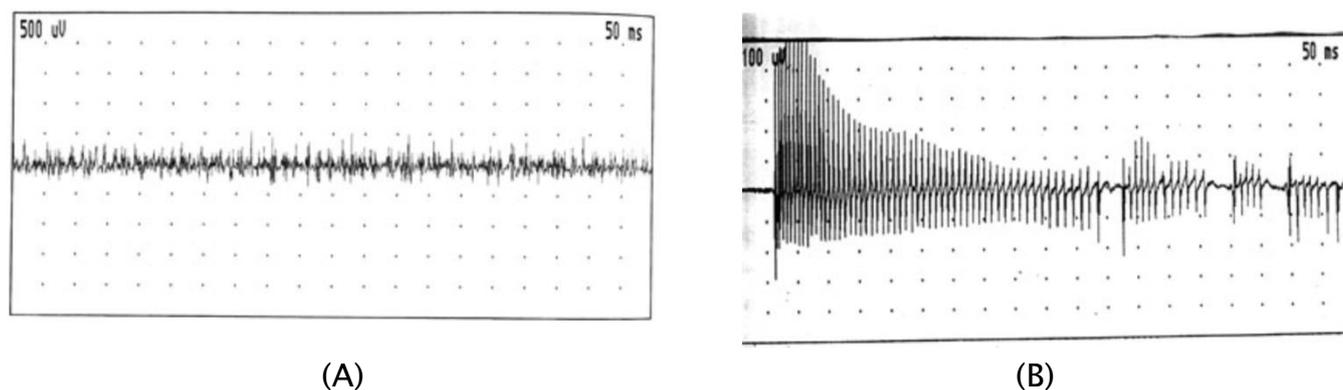


Figure 41 : (A) tracé EMG myogène. (B) tracé EMG myotonie où on constate la présence de salves caractéristiques.

Dans notre étude, l'EMG a été réalisé chez un patient et a montré un tracé myogène.

C. IRM :

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

Le tibial postérieur et le long fléchisseur des orteils sont particulièrement résistants à la pathologie même à un stade avancé de la maladie.

La partie médiale du long adducteur qui est épargnée, ainsi que la préservation relative des quadriceps distaux avec le bas de la jambe, réalisent ensemble un phénotype « typique » LGMD réalisant ainsi un gradient d'implication proximo-distal facilement reconnaissable. [123]

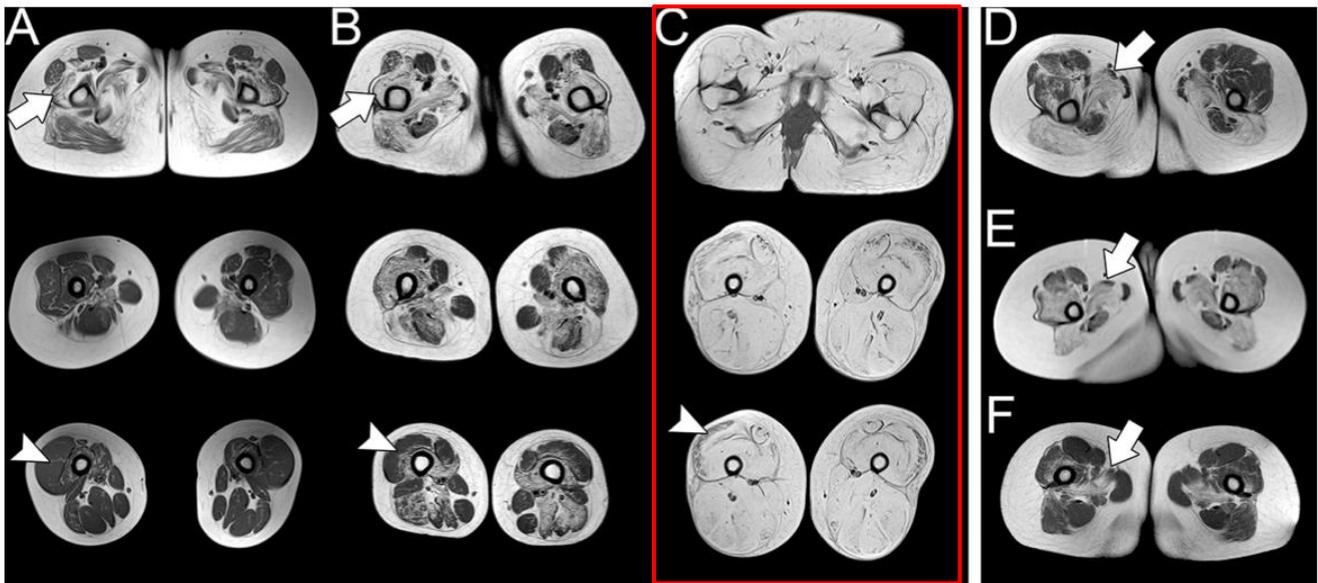


Figure 42 : C, patient âgé de 50ans, LGMD2C. La tête de la flèche montre la préservation au niveau distal même chez les atteintes les plus sévères. Les flèches montrent le remplacement par de la graisse au niveau proximal, proche de la tête fémorale. [123]

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

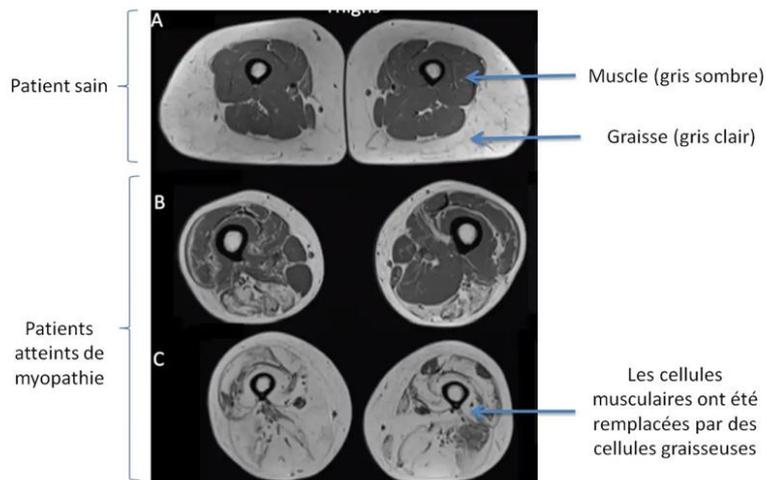


Figure 43 : Images obtenues par IRM de jambes de patients « sains » ou atteints de myopathie. Visuellement, on note un remplacement du muscle par la graisse chez les malades.

D. Biopsie musculaire :

Elle représente l'examen clé du diagnostic en pathologie musculaire.

Le muscle quadriceps est généralement le site de prélèvement pour la biopsie dans les dystrophies musculaires avec faiblesse proximale.

Tout d'abord, elle permet une étude morphologique des lésions : présence de nécrose-régénération, d'anomalies orientant vers une dystrophie musculaire.

Puis l'immunohistochimie (IHC) permet de mettre en évidence un immunomarquage normal de la dystrophine alors que le marquage membranaire des sarcoglycanes est très diminué. Cette étude ne permet pas de préciser avec certitude quel est le sarcoglycane en cause car ils sont généralement tous diminués. Le déficit doit ensuite être confirmé par western blot. Quand le marquage de plusieurs sarcoglycanes est altéré avec la même intensité, seule l'analyse génétique peut affirmer le diagnostic précis.

En effet, les mutations dans un seul gène des SG peuvent diminuer non seulement l'expression de la protéine codée par ce gène, mais également conduire à une réduction secondaire des autres SG. Bien que l'IHC pour les SG semble être sensible pour détecter les sarcoglycanopathies, l'IHC n'est pas exclusivement diagnostique car des déficiences secondaires de l'expression des SG peuvent être présentes dans d'autres dystrophies musculaires, comme la DMD. Il est donc important de toujours effectuer une immunocoloration de la dystrophine et des SG sur le même échantillon (Figure 44).

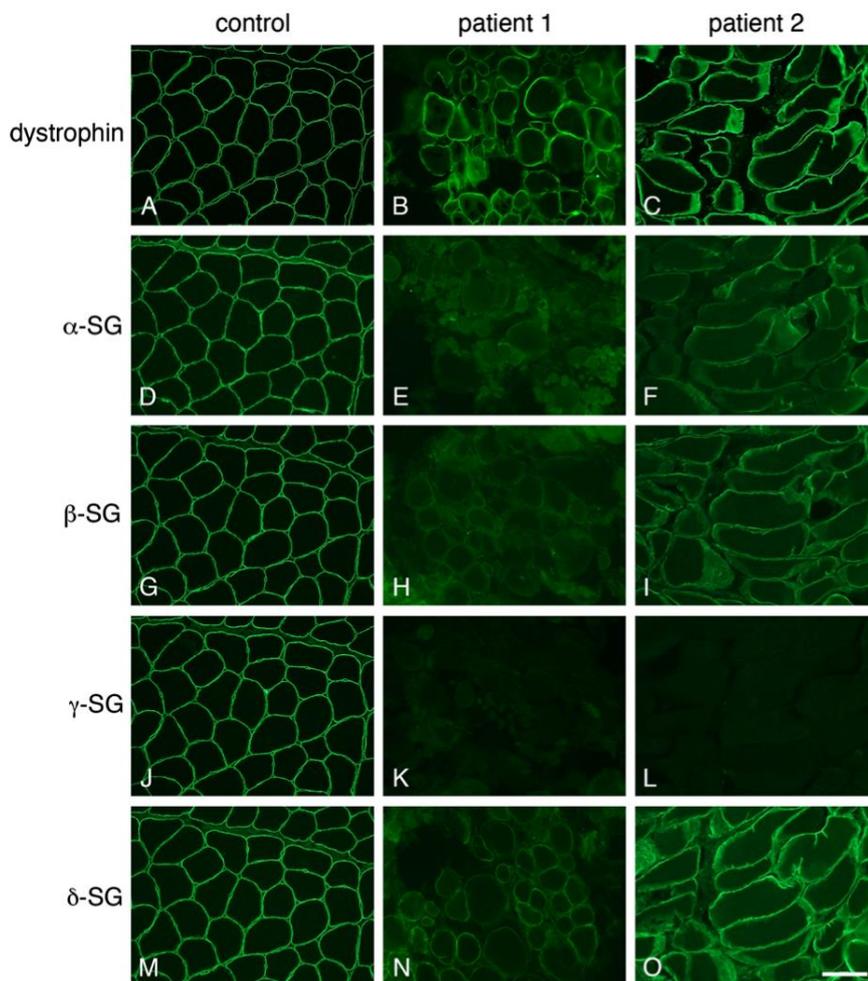


Figure 44 : Immunocoloration des biopsies musculaires de 2 patients LGMD R5.

[115]

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

Une fois que les résultats de la biopsie musculaire (IHC et Western Blot) avec absence ou réduction sévère de l'expression de la γ -SG ont conduit au diagnostic de la LGMD R5, l'analyse génétique doit être effectuée pour la confirmer. Aucun de nos patients n'a bénéficié de biopsie musculaire.

E. Étude génétique :

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

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

Ce fut le cas dans notre étude où tous les patients suspects de SG ont bénéficié de la recherche de la mutation c.525delT en raison de sa fréquence élevée en Afrique du Nord et par conséquent au Maroc.

Il existe différentes techniques pour rechercher la mutation en question.

a. PCR / séquençage :

La PCR (polymerase chain reaction ou réaction de polymérisation en chaîne) permet de copier rapidement des séquences précises d'ADN en de très nombreux exemplaires. Après amplification de l'ADN par PCR, le séquençage par méthode de Sanger est réalisé. Cette technique repose sur l'utilisation de nucléotides particuliers appelés didésoxynucléotides qui bloquent la synthèse de l'ADN par les ADN polymérase après leur incorporation. Cette méthode a considérablement évolué grâce à la mise au point de séquenceurs automatiques et de marquages des nucléotides à l'aide de fluorochromes (Figure 47).

Les différentes étapes sont détaillées dans les figures ci-dessous (Figure 45, 46).

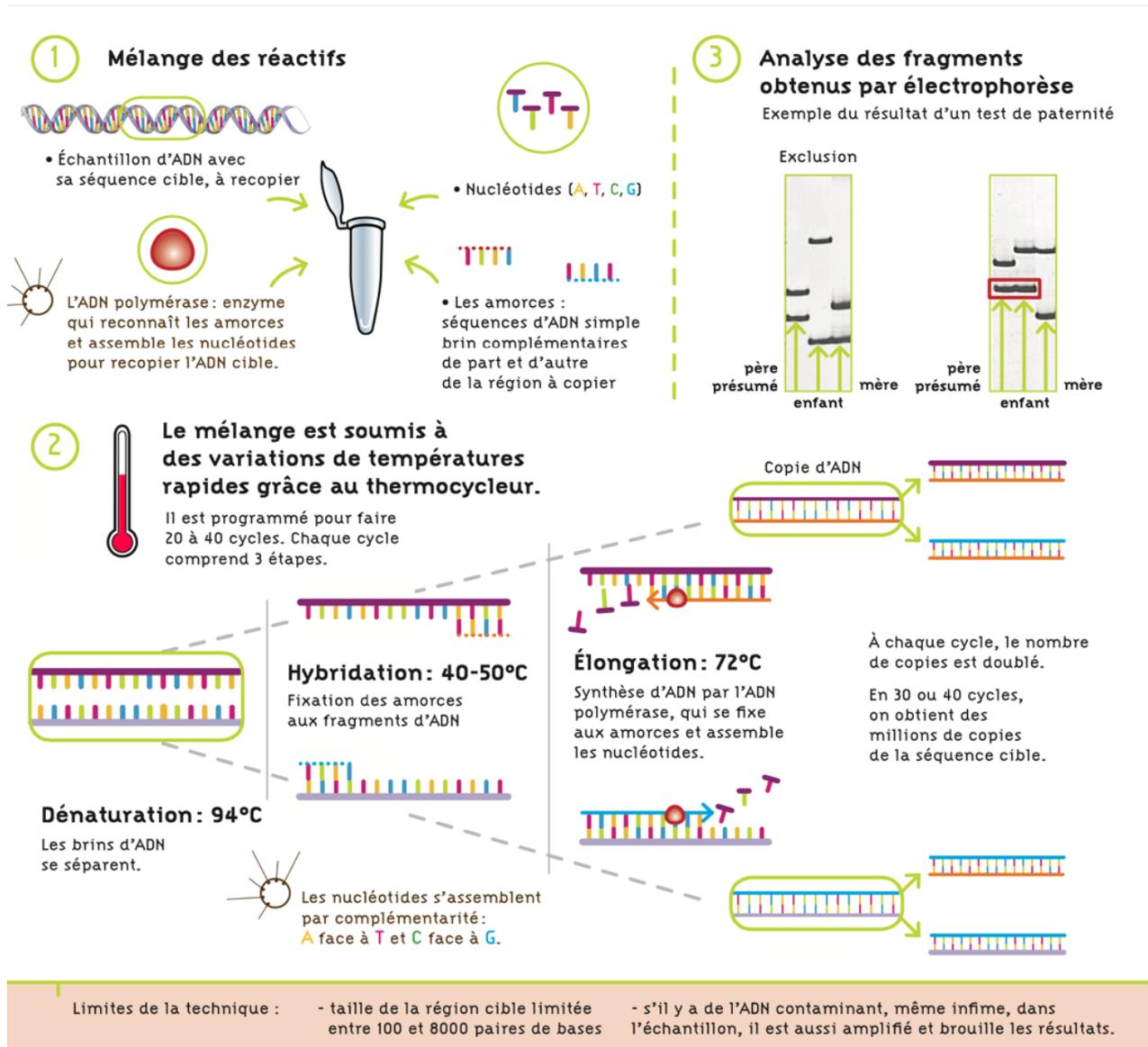


Figure 45 : Étapes de la PCR. [124]

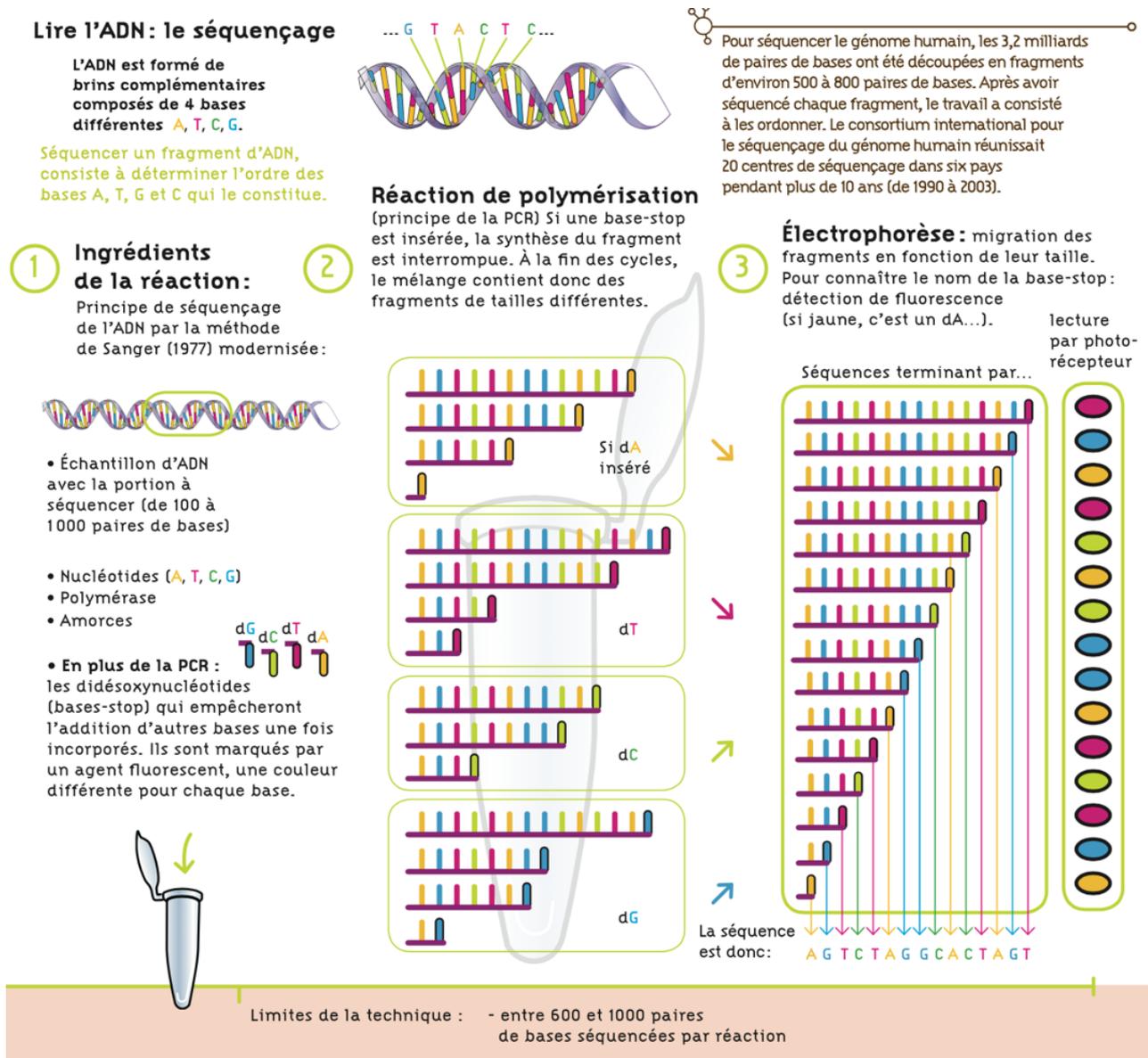


Figure 46 : Étapes du séquençage suivant le principe de Sanger. [124]

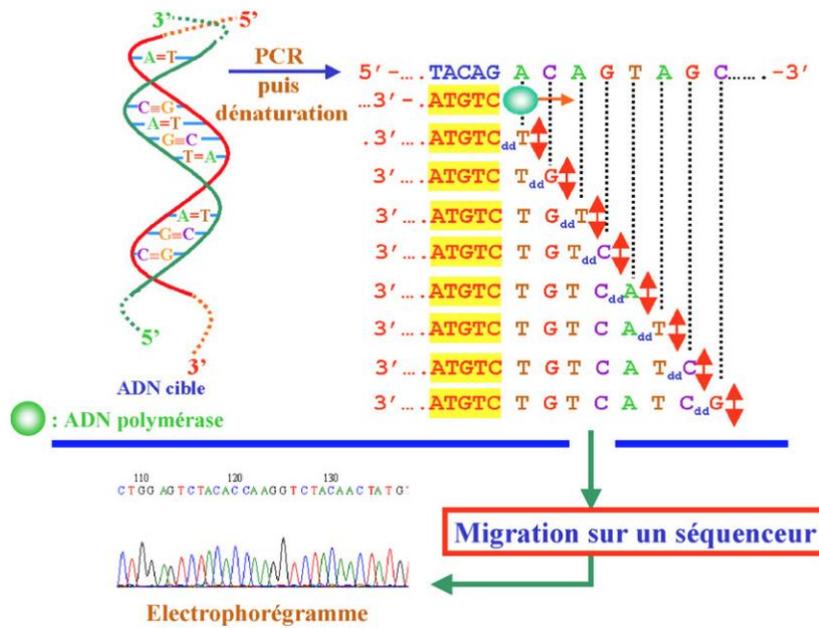


Figure 47 : Principes du séquençage selon la méthode de Sanger. [125]

Bien que les techniques de séquençage évoluent, la méthode de Sanger continue d’être la méthode la plus employée dans le monde à l’heure actuelle, particulièrement en milieu hospitalier à la recherche de mutations spécifiques retrouvées dans différentes pathologies.

Il s’agit du niveau de résolution le plus élevé pour rechercher la présence de mutations ponctuelles dans un gène. La détermination de la séquence nucléotidique d’un gène est source d’informations importantes concernant sa structure, sa fonction et ses mutations.

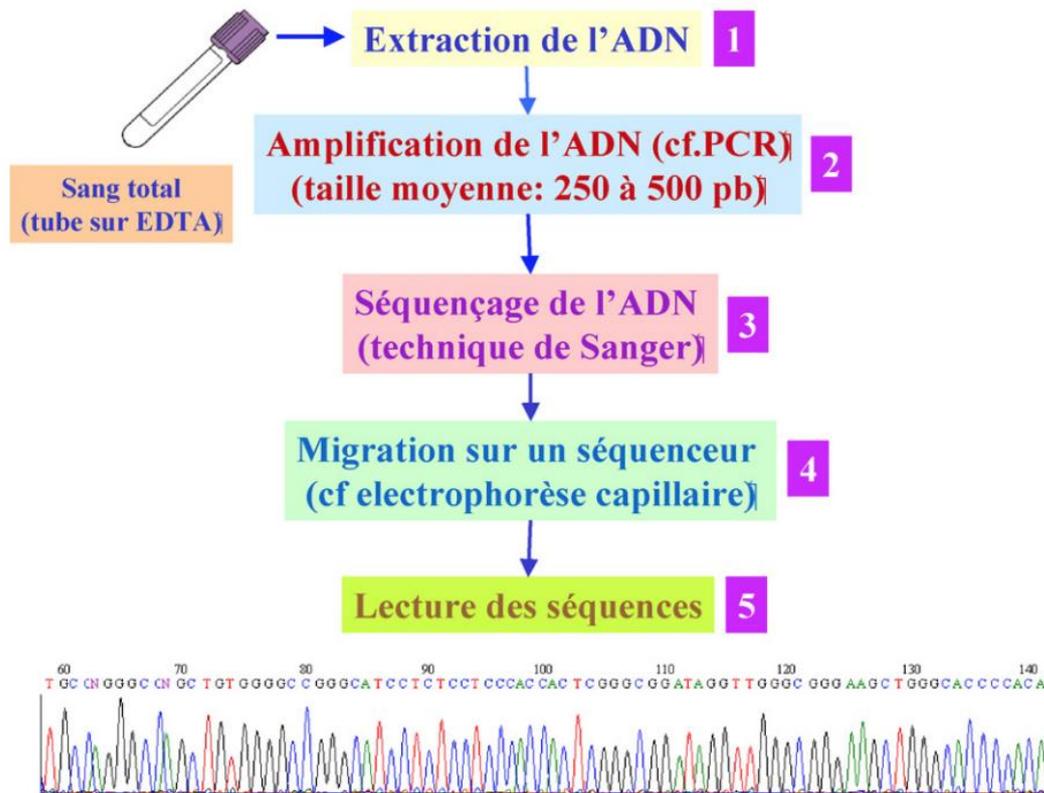


Figure 48 : Le séquençage en milieu hospitalier : exemple pratique. [125]

A noter que, bien que tout type d'échantillon biologique puisse être utilisé, le séquençage d'un sujet est essentiellement réalisé à partir de sang total. Du sang est prélevé dans un tube contenant l'anticoagulant EDTA (anticoagulant qui n'inhibe pas l'ADN polymérase utilisée pour la PCR).

Pour détecter la mutation c.525delT (p.Phe175LeufsX20), tous nos patient ont bénéficié d'un séquençage de l'ADN génomique sur les produits d'amplification de l'exon 6 du gène SGCG. La mutation a été retrouvée chez 5 patients (100%).

Cette même méthode a été utilisée par Dalichaouche et al. [113], où en premier lieu, tous les patients ont bénéficié d'un séquençage de l'exon 6 du gène SGCG à la recherche de la mutation c.525delT. 12 patients présentent la mutation à l'état homozygote et 3 patients étaient hétérozygotes. Ces derniers ainsi que 35 autres familles ont bénéficié du séquençage des 6 exons codants restants du gène SGCG à la recherche d'autres mutations. [113]

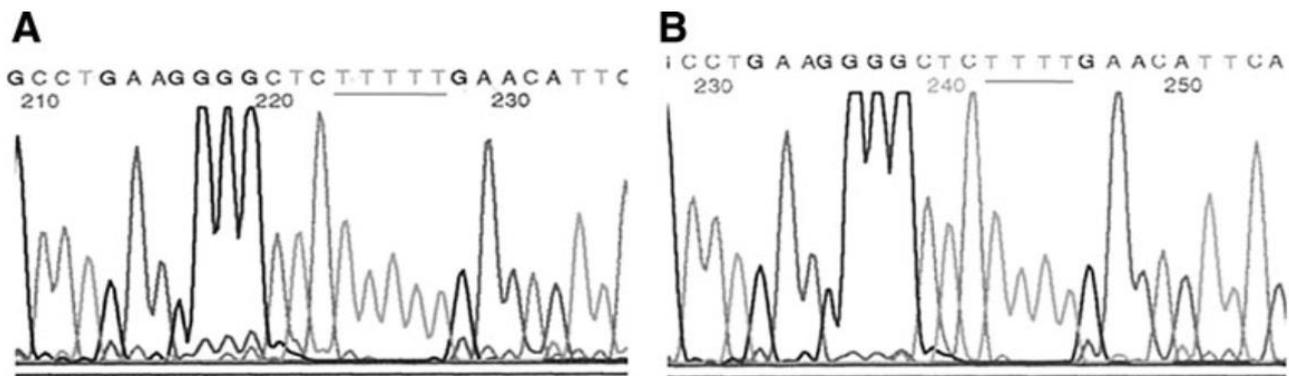


Figure 49 : Electrophérogramme montrant la mutation c.525delT dans le gène SGCG.

[116] (A) séquence normale. (B) Etat homozygote.

b. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) :

Contrairement au séquençage d'un seul amplicon par la méthode de Sanger, le NGS permet le séquençage parallèle de plusieurs amplicons d'intérêt.

Cette technique permet d'utiliser un panel plus ou moins large de gènes neuromusculaires (panel LGMD par exemple), ou explorer l'exome entier, et donc de pouvoir détecter plusieurs mutations à la fois.

Ce fut le cas dans l'étude de Xie et al [106] où une large cohorte a bénéficié du séquençage de nouvelle génération avec un panel couvrant tous les exons et séquences flanquantes de gènes connus pour être associés aux maladies neuromusculaires héréditaires.

Un séquençage de Sanger avec des amorces spécifiques a été réalisé pour confirmer les variants détectés par NGS.

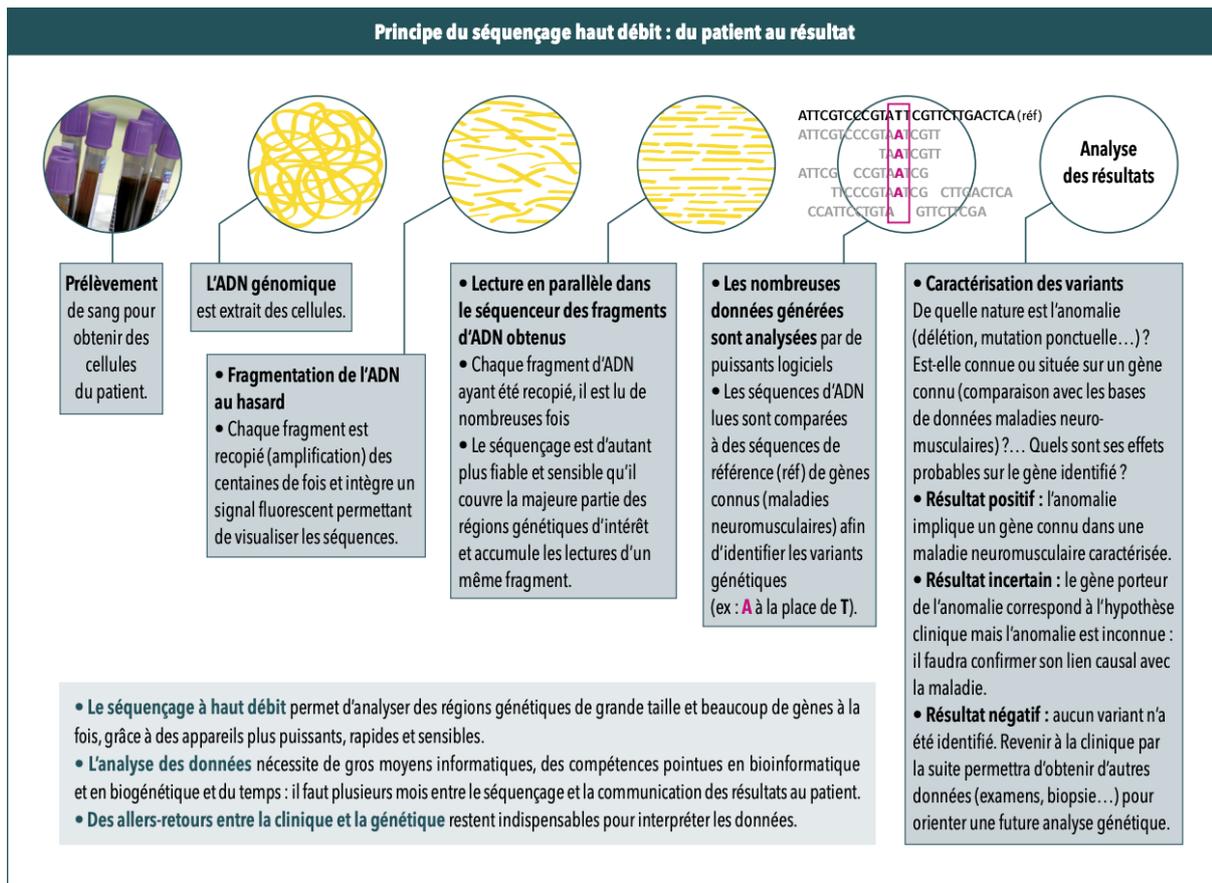


Figure 50 : Principe du séquençage haut débit. [126]

7. Corrélation phénotype-génotype des sarcoglycanopathies :

Une étude récente a montré que les mutations conduisant à l'absence ou à un taux inférieur à 30 % de l'expression d'une des protéines engendrent un phénotype plus sévère, avec une perte de la marche survenant avant l'âge de 18 ans.

Un âge de début des symptômes précoce est corrélé avec une évolutivité plus marquée de la maladie et une perte de la marche plus précoce [118]. Globalement, les patients porteurs de mutations des gènes SGCB et SGCG ont un phénotype plus sévère avec une perte de la marche plus précoce que les patients ayant des mutations du gène SGCA [117].

L'analyse des mutations permet de prédire l'expression de la protéine dans de nombreuses maladies. En général, la présence de deux mutations tronquées est associée à une perte totale ou sévère de l'expression des protéines [127], [128]. Néanmoins, les corrélations génotypes-phénotypes restent difficiles à établir, une mutation faux-sens pouvant créer un site d'épissage cryptique ou une dégradation des sarcoglycanes lors de leur passage dans le réticulum endoplasmique. Par conséquent, certaines mutations faux sens peuvent être à l'origine d'une très faible expression de la protéine voire d'une absence complète de l'expression de celle-ci [107].

Cependant, la variabilité de la sévérité de la faiblesse musculaire a été décrite chez les patients LGMD R5 avec la même mutation, en particulier dans la mutation fondatrice de l'Afrique du Nord c.525delT [115]. Ainsi, dans l'étude publiée en 2003 par Kefi et al [119], des phénotypes hétérogènes entre frères et sœurs dans 75% des familles ont été observés tandis que les 25% restants ont montré un phénotype homogène entre frères et sœurs. Cette variabilité intrafamiliale rencontrée chez nos patients qui partagent tous la même mutation pourrait être due à des différences de facteurs environnementaux, ou au patrimoine génétique (influence des gènes modificateurs) ou aux deux. Cependant, la prédominance de la variabilité phénotypique entre frères et sœurs vivant habituellement dans des conditions environnementales similaires suggère que les facteurs génétiques peuvent jouer un rôle important dans l'expression de cette variabilité clinique plutôt que le contexte environnemental.

Les résultats immunohistochimiques des biopsies musculaires ont montré une absence totale de la γ -SG, une α -SG et une δ -SG normales ou légèrement réduites, tandis que l'expression du β -SG était variable. Aucune corrélation entre l'expression

de la SG et le phénotype clinique n'a été retrouvée. Les biopsies musculaires de patients avec un phénotype sévère pourraient montrer un schéma normal ou modérément réduit de a, b et d-SG alors que les biopsies musculaires de patients avec un léger phénotype pourrait montrer une absence totale de l'expression de ces protéines.

La présence d'une telle variabilité chez des patients ayant la même mutation soulève l'hypothèse que la sévérité de la maladie n'est pas directement liée au gène muté mais peut-être au patrimoine génétique de chaque patient. Ce contexte génétique différent pourrait être le résultat de l'interaction finale de l'expression d'autres protéines fonctionnellement associées à un ou plusieurs autre(s) gène(s) modificateur(s) défectueux inconnu(s). Ce(s) gène(s) modificateur(s) qui ne semble(nt) pas interagir directement avec le complexe protéique des SG peuvent interagir avec la cascade de la voie biochimique conduisant à la nécrose des fibres musculaires. L'identification de ce(s) gène(s) modificateur(s) pourrait aider à comprendre le(s) mécanisme(s) pathogène(s) par lesquels la même mutation peut entraîner différents phénotypes, et peut avoir non seulement des enjeux pour déterminer l'évolution clinique, mais également un impact sur les thérapies [119].

III. Amyotrophie spinale infantile :

Le terme amyotrophie spinale (SMA) fait référence à un groupe de troubles génétiques tous caractérisés par une dégénérescence des cellules de la corne antérieure ainsi qu'une atrophie et une faiblesse musculaires qui en résultent. La SMA la plus courante, représentant plus de 95% des cas, est une maladie autosomique récessive qui résulte de des délétions homozygotes (soit de l'exon 7, soit des exons 7 et 8) du gène *SMN1* (5q12.2–q13.3) codant la protéine de survie du motoneurone (SMN) [129],[130].

1. Aspect génétique :

A. Gène SMN 1 :

Le gène SMN a une taille de 27 kpb et comporte 9 exons, le codon stop étant situé à l'extrémité de l'exon 7, et l'exon 8 étant non codant. Le transcrit du gène SMN a une taille de 1,7 kb. Le gène SMN 1 est situé au niveau de la région télomérique du chromosome 5.

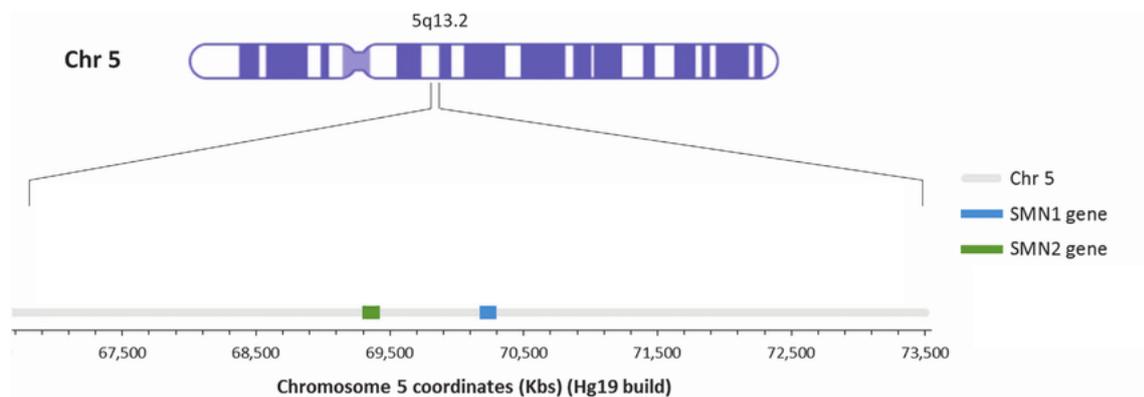


Figure 51 : Localisation du gène SMN 1 sur le chromosome 5 [131].

La SMA est causée par une inactivation homozygote du gène SMN1.

Ce gène est responsable de la synthèse de la protéine de survie du motoneurone (SMN), qui maintient l'intégrité et le fonctionnement normal des motoneurones. Chez les personnes atteintes d'amyotrophie spinale, les deux copies du gène *SMN1* sont

mutées (délétion du gène ou conversion génique (Figure 52), ce qui entraîne une production réduite de la protéine SMN.

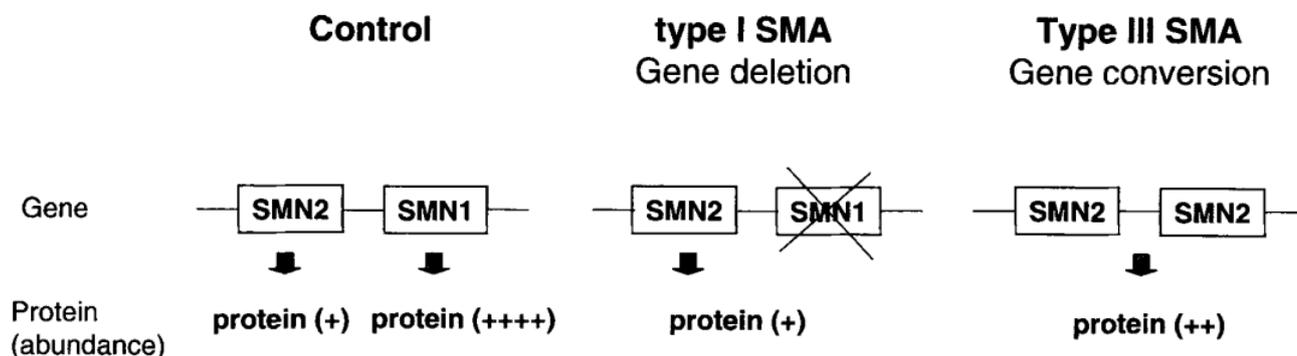


Figure 52 : Conversion du gène SMN 1 en SMN 2 [132].

Les délétions de l'exon 7 du gène SMN1 entraînent l'accumulation anormale de la protéine SMN mutée dans le noyau et par conséquent son absence dans les prolongements axonaux [133].

B. Protéine SMN :

Codée par le gène SMN, le rôle précis de la protéine SMN dans la fonction et le développement neuronal n'est pas entièrement compris, et son absence provoquant des déficits aussi dévastateurs a jusqu'à présent échappé à des descriptions physiopathologiques précises.

Plusieurs hypothèses concernant la protéine SMN et son rôle dans la SMA existent, deux hypothèses principales concernent le rôle de la protéine SMN dans 1) le cytoplasme neuronal et 2) le noyau neuronal. La protéine SMN dans le cytoplasme a démontré un rôle vital dans le transport de l'ARNm à travers les axones, la dynamique de l'actine et la libération des vésicules dans la synapse. Dans le noyau des cellules, la protéine SMN forme des structures appelées les « gems », pour gemini of Cajal bodies (CBs). les CBs sont enrichis en certaines protéines de complexes moléculaires du « splicéosome ». Son rôle est de s'associer à l'ARM pré-messager et d'en assurer la maturation (épissage) en ARN messager, qui sera exporté dans le

cytoplasme pour être traduit en protéine.

Cette explication émet l'hypothèse que les neurones moteurs endommagés sont liés à la sensibilité neuronale au dysfonctionnement des splicéosomes directement ou indirectement via un ARNm mal épissé, créant des protéines dysfonctionnelles essentielles à la fonction neuronale.

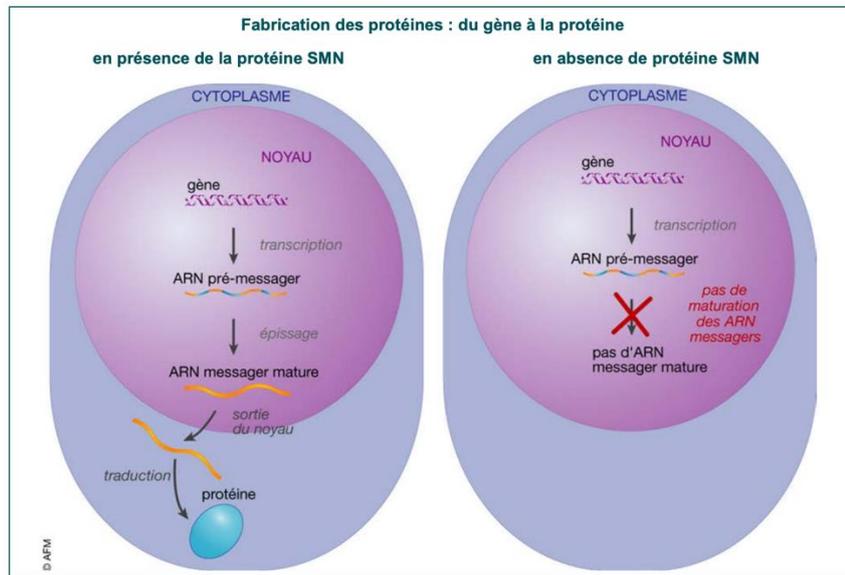


Figure 53 : La protéine de survie des motoneurones (SMN) est présente dans tous les tissus.

2. Physiopathologie :

L'amyotrophie spinale proximale est caractérisée par une dégénérescence des motoneurones alpha de la corne antérieure de la moelle épinière engendrant un déficit musculaire associé à une amyotrophie, sans atteinte sensitive, cognitive ou des voies longues.

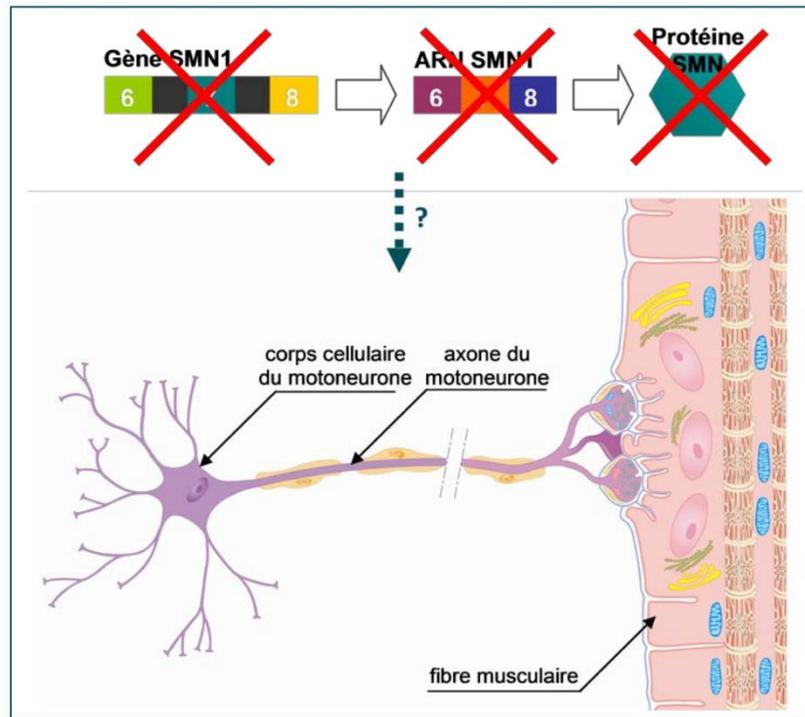


Figure 54 : De la perte du gène SMN1 à la dégénérescence des motoneurones.

Elle est due à des anomalies génétiques situées dans le gène SMN1 sur le chromosome 5 qui code pour la protéine SMN et se transmet sur un mode autosomique récessif.

Si la concentration de la protéine SMN est insuffisante, les motoneurones dans la moelle épinière seront perdus, ce qui empêchera les muscles de recevoir les signaux corrects du cerveau.

3. Classifications :

Les amyotrophies spinales revêtent une grande hétérogénéité clinique et pronostique. De nombreuses classifications ont été proposées se basant sur différents critères notamment l'âge de début des premiers symptômes, l'âge au moment du décès, les capacités fonctionnelles, les complications ...

A. Classification classique :

La classification classique des SMA, basée sur la date d'apparition de la maladie par rapport à l'âge de marche, distingue deux groupes:

- Le premier groupe, dénommé SMA précoces ou maladie de Werdnig-Hoffmann, recouvre globalement les formes sévères et intermédiaires qui apparaissent avant l'âge de la marche ;
- Le second groupe est celui des formes infanto-juvéniles ou maladie de Kugelberg-Welander. Il comprend toutes les formes apparaissant après l'âge d'acquisition de la marche.

B. Classification du Consortium International SMA :

Les différents phénotypes décrits ont éventuellement été rassemblés dans une classification au Consortium International SMA . Cette classification a souligné 3 types de SMA basés sur le plus haut niveau de la fonction motrice (position assise ou debout) et âge d'apparition [134]. Des modifications ont été apportées à cette classification : le type 3 a été subdivisé en 2, un type 4 a été rajouté pour les cas d'apparition à l'âge adulte, et un type 0 a été décrit pour les patients dont le décès s'installe durant les premières semaines de vie [135], [136].

Tableau 24 : Classification SMA [129].

Type	Age d'apparition	Fonction principale	Age de la mort naturelle	Copies de SMN 2
0	Prénatal	Assistance respiratoire	< 1 mois	1
1	0 – 6 mois	Ne s'assoit jamais	< 2 ans	2
2	< 18 mois	Station debout absente	> 2 ans	3,4
3	> 18 mois	Debout seul	Adulte	
3a	18 mois – 3 ans	Debout seul	Adulte	3,4
3b	> 3 ans	Debout seul	Adulte	4
4	> 21 ans	Debout seul	Adulte	4 – 8

4. Caractéristiques épidémiologiques et démographiques :

L'amyotrophie spinale infantile a été décrite pour la première fois en 1890 par Werdnig et Hoffmann.

Avec une incidence de 1/6000 soit environ 120 nouveaux cas par an en France, l'amyotrophie spinale infantile (ASI) constitue la deuxième maladie de transmission autosomique récessive de l'enfant la plus fréquente après la mucoviscidose.

Cette incidence peut varier de 1/6000 à 1/11000 en fonction des populations, avec une fréquence des porteurs de mutations dans le gène SMN1 de 2 à 3% (1 sur 40) dans la population générale. [137], [138]

Elle varie en fonction de l'origine ethnique, l'incidence signalée étant de 8/100 000 pour les personnes d'origine ethnique blanche par rapport à 0,89 sur 100 000 pour les personnes d'origine noire et à 0,96/100 000 pour les groupes ethniques mixtes. [139]

A. Fréquence des porteurs, incidence et prévalence de l'amyotrophie spinale :

La prévalence des porteurs de SMA déterminée par l'analyse quantitative des copies SMN1 diffère parmi les ethnies : huttérites 1:8, population iranienne 1:16, population saoudienne et égyptienne 1:20, population caucasienne 1:35, population asiatique 1:50, population mexicaine 1:105, et Maliens 1:209 [140]-[145].

La fréquence des porteurs *de facto* est même légèrement plus élevée en raison de divers constellations génétiques non identifiées par l'analyse quantitative SMN 1 comme les mutations ponctuelles (1,7% des porteurs) et deux copies SMN 1 par chromosome et nulle sur le second chromosome 5 (2,4% des porteurs) [140], [146] . Par conséquent, l'incidence de la SMA doit varier entre 1/256 chez les Huttérites à 1/175000 chez les Maliens. Comme mentionner ci-dessus, en Europe, l'incidence est d'environ 1/6000. Toutes les études épidémiologiques sur la prévalence de la SMA ont été menées avant l'ère des tests génétiques SMN 1, et peuvent donc inclure différentes formes de SMA non-5q13 et doivent être interprétées avec précaution. Cependant, sur la base de la fréquence des porteurs de gènes et de l'âge moyen actuel de survie pour les individus avec SMA 1,2 et 3, nous pouvons estimer que dans l'union européenne la prévalence cumulée devrait se situer entre 21000 et 25000 personnes touchées.

Une recherche de délétion du gène SMN réalisée sur 150 nouveau-nés marocains prédit une prévalence des porteurs sains d'environ 1/25, ce qui signifierait une prévalence calculée de 1/1800, après correction due à la consanguinité [147].

Ces résultats montrent que la fréquence des porteurs sains au Maroc est plus élevée que dans les populations européennes .Elle se rapproche de celle des pays du Moyen-Orient.

B. Sexe :

L'amyotrophie spinale se transmet sur un mode autosomique récessif ce qui devrait en théorie aboutir à l'absence de prédominance d'un sexe. Les résultats rapportés par différentes études montrent quant à elles, dans la majorité des cas, une prédominance masculine (Tableau 25)

Dans notre étude, nous notons également une prédominance masculine avec un sexe ratio H/F estimé à 1,75 :1.

Tableau 25 : Sexe ratio homme/femme dans l'amyotrophie spinale selon différentes études.

Étude	Sexe ratio H/F
Pearn et al., 1978 [148] (Angleterre)	0,9
Barois et al., 2005 [149] (France)	1,1
Souirti et al., 2009 [150] (Maroc)	1,47
Amara et al., 2012 [151] (Tunisie)	1,89
Shawky et El-Sayed 2011 [152] (Egypte)	1,5
Weaver et al, 2020 [153] (USA)	0,75
Osredkar et al., 2021 [154] (Slovénie et république tchèque)	1,1
Notre étude	1,75

C. Consanguinité :

La consanguinité représente un facteur important dans la survenue d'une amyotrophie spinale en raison du mode de transmission de la maladie. Dans notre étude, nous rapportons un taux de consanguinité de 54,5 % chez nos patients SMA (6 patients / 11).

Tableau 26 : Taux de consanguinité selon différentes études.

Étude	Taux de consanguinité
Souirti et al., 2009 [150] (Maroc)	40,6%
Shawky et El-Sayed 2011 [152] (Egypte)	46 %
Al-Rajeh et al., 1993 [155] (Arabie Saoudite)	54,6 %
Sifi et al., 2013 (Algérie) [156]	47 %
Notre étude	54,5 %

5. Diagnostic clinique :**A. Distribution des types de SMA :**

Dans notre étude, nous rapportons 4 patients (36,4%) de type 1, 1 patient (9,1%) de type 2, 5 patients (45,5%) de type 3 et un patient (9,1%) de type 4.

Tableau 27 : Distribution des types de SMA selon différentes études.

Étude	Type 0	Type 1	Type 2	Type 3	Type 4
Kekou et al., 2020 [157]	3%	40%	26%	30%	1%
Weaver et al., 2020 [153]	-	44,8%	39,6%	15,5 %	-
Montes et al., 2021 [158]	0,2%	25,2%	40,6%	32%	0,3%
Ito et al., 2021 [159]	0,2%	34%	43,4%	20,8%	1,6%
Notre série	-	36,4%	9,1%	45,5%	9,1%

Toutes les séries rapportées dans le tableau ci-dessus montrent que le type 1 est le plus fréquent. Cela diffère de notre étude qui rapporte un type 3 plus fréquent. Ceci devrait être en théorie expliqué par le décès des patients de type 1 avant la confirmation diagnostique .

B. Age et mode de début :

L'âge du premier symptôme varie en fonction du type de SMA. Selon l'étude publiée par Zerres et al. [135], dans la SMA de type 1 nous notons un âge de début qui varie entre la naissance et 6 mois, pour le type 2, l'âge de début peut aller de 7 à 18 mois, la maladie peut débuter après 18 mois dans le type 3 et finalement le type 4 se caractérise par un âge de début à la phase adulte (>21 ans).

Dans notre série, l'âge du premier symptôme chez nos patients SMA tous types confondus allait de 1 mois à 5 ans avec un âge moyen de 1,42 ans.

Nos patients SMA type 1 avait un âge de début qui se situait entre 1 et 2 mois.

Pour le type 2, l'âge de début était de 2 mois.

Le type 3 avait un âge de début qui variait entre 1 et 5 ans.

On rapporte un patient de type 4, dont l'âge de début était de 4 ans mais qui a gardé une marche autonome jusqu'à aujourd'hui.

Nos résultats concordent avec ceux rapportés dans la littérature :

Tableau 28 : Age moyen d'apparition des symptômes ou intervalles chez les patients**SMA en fonction du type selon différentes études.**

Étude	Type 1	Type 2	Type 3	Type 4
Amara et al., 2012 [151]	3,3 mois	10,5 mois	5 ans	-
Kahloul et al., 2014 [160]	3 mois	20 mois	7 ans et 8 mois	-
Kekou et al., 2020 [157]	3 mois	-	-	-
Ito et al., 2021 [159]	< 2 mois (20%)	<1 an (82,7%)	>1 ans et < 2 ans (58,3%)	> 20 ans (1,8%)
Notre étude	< 2 mois	2 mois	1 – 5 ans	4 ans

Quant aux premiers symptômes de la maladie, ils diffèrent en fonction du type de SMA :

- Le type 1 est caractérisé par l'apparition d'une hypotonie congénitale. En effet, à ce stade le diagnostic n'est pas évident et n'est souvent évoqué qu'au stade de complications respiratoires. C'est pour cela qu'il faut penser à demander une recherche de la délétion de l'exon 7 du gène SMN devant toute hypotonie inexplicquée du nouveau-né, surtout si le pronostic est mis en jeu [147].
- Le type 2 est dominé par l'incapacité à rester debout.
- Dans le type 3, nous remarquons principalement des chutes fréquentes lors de la marche.
- Dans le type 4, nous retrouvons principalement une faiblesse musculaire.

Ceci concorde avec les résultats de notre série. Les patients de type 1 ont tous présenté une hypotonie axiale ou généralisée. Parmi eux un patient s'est présenté d'emblée avec une détresse respiratoire.

Le patient de type 2 avait une hypotonie et un retard du développement psychomoteur et les patients de type 3 et 4 présentaient une difficulté à la marche associée à une fatigabilité musculaire.

Tableau 29 : Premiers symptômes de SMA en fonction du type.

Étude	Type 1	Type 2	Type 3
Castiglione et al., 2011 [161]	Hypotonie	Incapacité à rester debout	Trouble de la marche
Sifi et al., 2013 [156]	Hypotonie	Retard DPM	Trouble de la marche
Mekaoui et al., 2020 [42]	Hypotonie	Retard à la marche	Trouble de la marche
Notre série	Hypotonie	Hypotonie + retard DPM	Difficulté à la marche

C. Caractéristiques cliniques des différents types de SMA :

Les caractéristiques cliniques prédominantes de l'ASI sont la faiblesse musculaire et l'atrophie. La faiblesse est généralement symétrique avec des muscles proximaux plus touchés que les groupes distaux.

En fonction de l'âge de début de la maladie, on distingue plusieurs types :

a. Amyotrophie spinale type 0 :

L'amyotrophie spinale de type 0 est utilisée pour décrire les nouveau-nés qui présentent une faiblesse sévère et une hypotonie avec des antécédents de diminution

des mouvements fœtaux. Dans ce cas, la faiblesse est probablement d'apparition prénatale. À l'examen, les nourrissons de type 0 peuvent présenter une aréflexie, une diplégie faciale, des défauts septaux auriculaires et des contractures articulaires. L'insuffisance respiratoire est une préoccupation majeure dès le début. L'espérance de vie est réduite et la plupart sont incapables de survivre au-delà de 6 mois.

Dans notre série, il n'y a aucun patient de type 0.

b. Amyotrophie spinale infantile type 1 « vraie » :

Les nourrissons atteints d'ASI de type 1, également connue sous le nom de maladie de Werdnig–Hoffman, présentent une hypotonie, un mauvais contrôle de la tête et des réflexes tendineux réduits ou absents avant l'âge de 6 mois. Par définition, ils n'atteignent jamais la capacité de s'asseoir sans aide. L'hypotonie profonde peut se manifester par une posture de « pieds de grenouille » en position couchée et un contrôle de la tête faible ou absent. La faiblesse des muscles intercostaux, avec une relative épargne du diaphragme, produit une poitrine en forme de cloche et un schéma de respiration paradoxale parfois appelé « respiration ventrale ». Les nourrissons atteints d'ASI de type 1 développent une faiblesse de la langue et de la déglutition et des fasciculations de la langue sont souvent présentes. Une faiblesse faciale se développe, bien que cela ne se manifeste généralement pas au début de la maladie. À mesure que la langue et les muscles du pharynx s'affaiblissent, ces nourrissons courent un risque d'aspiration et de retard de croissance. Les nourrissons atteints d'AMS de type 1 développent généralement une insuffisance respiratoire avant 2 ans de vie. Malgré la faiblesse profonde, la cognition chez ces nourrissons est normale chez les nourrissons atteints de SMA de type 1 qui sont souvent alertes, attentifs et brillants au moment du diagnostic. La prévalence est égale à 1,25/100 000 [162].

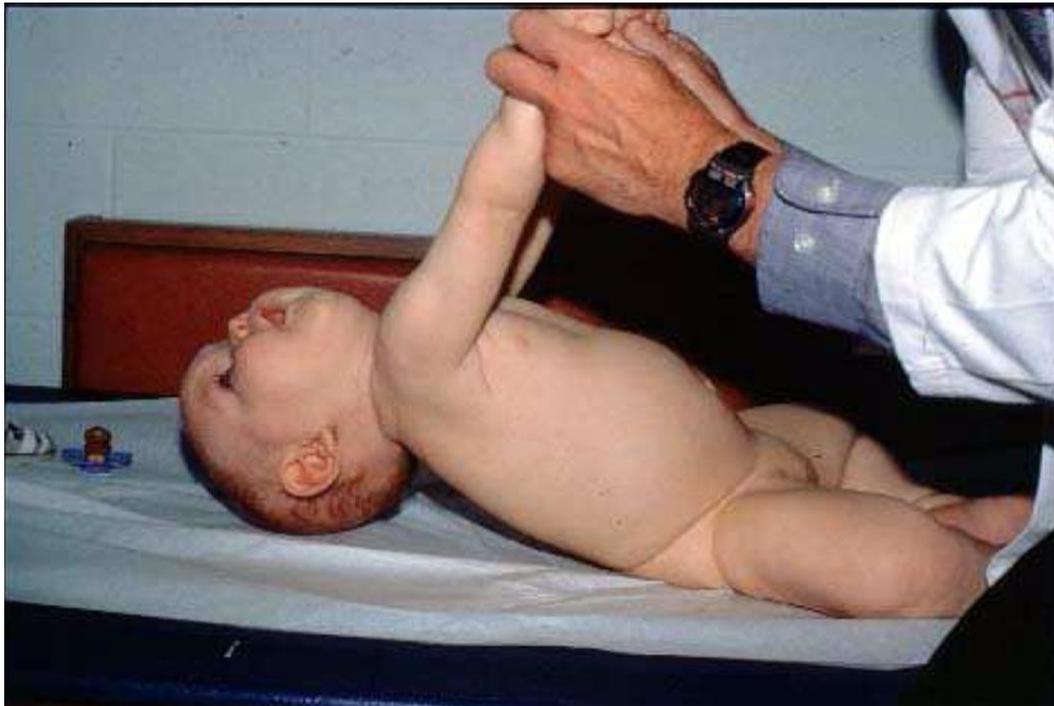


Figure 55 : Hypotonie axiale avec perte de tenue de la tête. [129]



© I. Menier - É. Soulier

Figure 56 : Attitude des membres inférieurs en « batracien » [163].

Dans notre étude, nous rapportons 4 patients de type 1 :

- Marche : la marche était impossible chez tous nos patients. A noter que tous nos patients n'avaient pas encore atteint l'âge de marche (le plus âgé d'entre eux avait un an).
- Hypotonie : Tous nos patients présentaient une hypotonie généralisée.
- Amyotrophie : une amyotrophie généralisée est présente chez un patient.
- ROT : Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis aux 4 membres chez tous nos patients.

c. **Amyotrophie spinale type 2** :

Les enfants atteints d'AS de type 2 sont capables de s'asseoir sans aide à un moment donné de leur développement, mais ils ne sont jamais capables de marcher seuls. Cette forme intermédiaire de SMA a tendance à se manifester par une faiblesse progressive de la jambe proximale supérieure à la faiblesse des bras. Il existe une hypotonie et une aréflexie à l'examen. De nombreuses comorbidités dans cette population de patients sont liées aux complications orthopédiques du développement osseux et articulaire dans le cadre d'une faiblesse musculaire et d'une scoliose progressive, des contractures articulaires et une ankylose de la mandibule peuvent se développer. La combinaison d'une scoliose et d'une faiblesse musculaire intercostale peut également entraîner une maladie pulmonaire restrictive importante. Chez ces enfants, la cognition est normale.

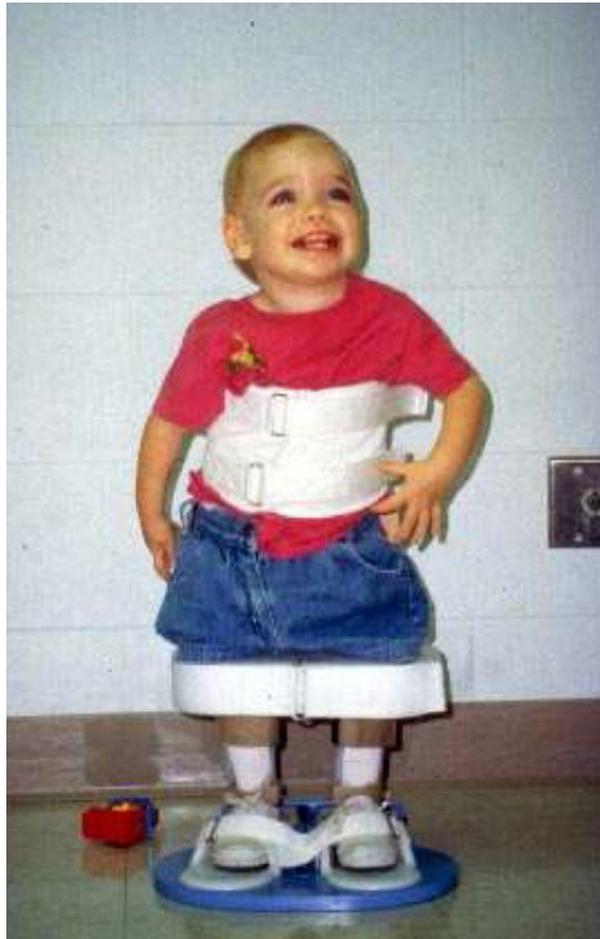


Figure 57 : Patient présentant une amyotrophie spinale type 2. [129]

Dans notre série, nous notons la présence d'un seul patient SMA type 2 chez qui on note une position assise à 9 mois, une impossibilité de marche, une hypotonie généralisée accentuée au niveau des MI et des ROT abolis aux MI.

d. Amyotrophie spinale type 3 :

Les enfants et les adultes atteints de SMA de type 3, également appelée maladie de Kugelberg-Welander, sont capables de marcher sans aide à un moment donné de leur vie. Ils présentent une faiblesse proximale progressive des jambes plus que des bras. La faiblesse des jambes peut nécessiter le besoin d'un fauteuil roulant à un moment donné. Contrairement au type 2, ces individus sont pour la plupart épargnés par les comorbidités de la scoliose et ont peu ou pas de faiblesse des muscles respiratoires. La cognition et l'espérance de vie ne sont pas altérées dans ce groupe.



Figure 58 : Enfant présentant une amyotrophie spinale type 3. Marche avec aide.

[129]

Dans notre série, la majorité de nos patients sont de type de 3 (5 / 11 patients).
nous retrouvons :

- Marche : Marche impossible chez 2 patients depuis l'âge de 11 ans, marche dandinante avec aide chez un patient et une marche normale chez 2 patients.
- Hypotonie : une hypotonie périphérique est surtout présente au niveau des 2 membres inférieurs chez tous nos patients. Un patient présente une hypotonie des MI et MS.
- Amyotrophie : chez 3 patients, l'amyotrophie est présente au niveau des MI (cuisses++) et absente chez 2 patients.
- ROT : les ROT sont abolis aux MI chez 2 patients, faibles chez 2 autres et présents et normaux chez un seul patient.

e. Amyotrophie spinale type 4 :

À l'extrémité bénigne du continuum se trouvent les individus classés comme ayant une SMA de type 4. Ils représentent moins de 5 % des cas de SMA et ont la forme la plus bénigne de la maladie. Ces individus sont ambulatoires et ils sont similaires au type 3, cependant l'apparition est à l'âge adulte, souvent considérée comme se présentant à l'âge de 30 ans ou plus tard, mais peut être d'apparition juvénile.

Parmi nos patients, nous notons la présence d'un seul patient type 4. Il s'agit d'un patient âgé de 30 ans à la consultation, issu d'un mariage consanguin, ayant un frère qui présente la même symptomatologie. Le patient rapporte des troubles de la marche depuis l'âge de 4ans. L'examen clinique à la consultation rapporte un patient qui présente une marche dandinante possible avec aide, la présence d'une hypotonie périphérique aux 4 membres et des ROT abolis aux 4 membres.

6. Diagnostic paraclinique :

Concernant la SMA de type 1 et 2, le diagnostic est évoqué devant la présentation clinique. L'étude génétique permet de confirmer le diagnostic.

Quant aux types 3 et 4, on a souvent recours à des examens neurophysiologiques.

A. Taux de CPK

Le taux de CPK est généralement normal mais il peut être légèrement augmenté dans certaines situations.

Les taux de créatine kinase se sont avérés normaux à élevés deux à quatre fois dans l'ASI I et II [164]. Les patients SMA III peuvent également avoir des valeurs de créatine kinase légèrement élevées [165]. Un taux de créatine kinase sérique supérieur à 10 fois la limite supérieure de la normale est généralement un critère d'exclusion pour l'ASI [166] et le bilan pour d'autres troubles tels que les myopathies

inflammatoires ou dystrophiques doit être poursuivi.

Dans notre série, le taux de CPK a été réalisé chez 5 patients et s'est avéré normal.

B. EMG :

L'intérêt de l'EMG est d'identifier l'atteinte neurogène en montrant l'atteinte de la corne antérieure avec une vitesse de conduction nerveuse normale [167] et éliminer ainsi le diagnostic de dystrophie musculaire.

Dans la SMA type 1 : la dénervation change sans réinnervation [168]. La SMA de type 1 a une progression initiale plus rapide et donc dans les stades aigus la perte rapide des cellules de la corne antérieure n'est souvent pas associé à un remodelage à grande échelle des MUP (motor unit potential ou potentiel d'action de l'unité motrice).

Dans la SMA 2 et 3 : Modèles neurogènes (potentiels d'action avec une durée prolongée, une amplitude accrue de 10-15mV amplitude et un recrutement diminué) [168]. Ceci s'explique par la chronicité de la SMA type 3 qui entraîne un remodelage important des MUP avec une perte moins profonde des cellules de la corne antérieure.

Un recrutement réduit des MUP enregistrés pendant la contraction volontaire se produit dans toutes les formes de SMA.

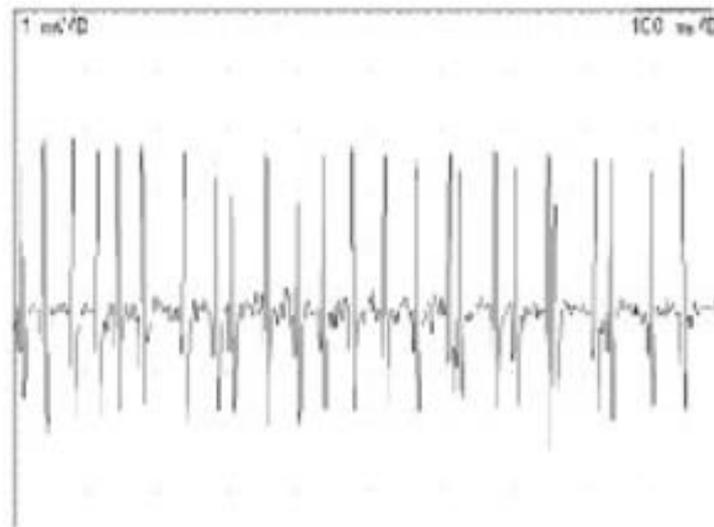


Figure 59 : Tracé neurogène [169]. Tracé « simple accéléré », sommation temporelle et un seul PUM se répète.

Dans notre étude, les 5 patients sur 11 qui ont bénéficié d'un EMG ont tous montré un tracé neurogène en faveur d'une ASI (atteinte de la corne antérieure).

C. Biopsie musculaire :

Pour la plupart dépassé en tant qu'outil de diagnostic en raison des progrès des tests génétiques qui moins invasifs, mais lorsqu'ils sont effectués chez un patient atteint d'ASI, il montre un schéma neurogène. Elle peut être intéressante pour différencier entre une ASI et une myopathie congénitale [170].

Selon certaines séries, l'analyse histologique du nerf chez des patients a montré la présence d'une neuropathie [171], [172].

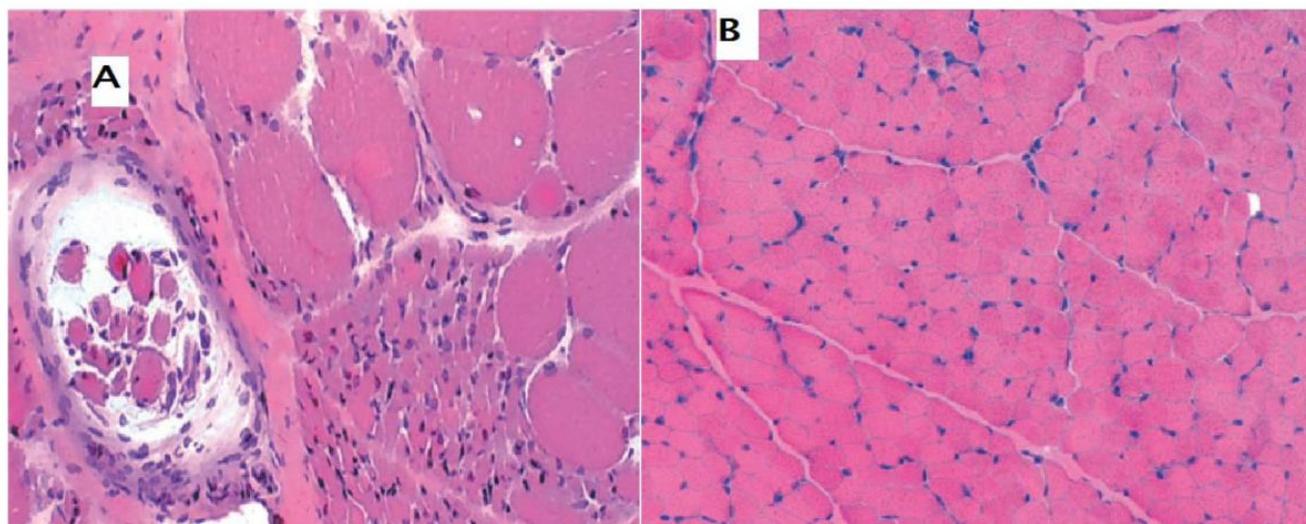


Figure 60 : (A) : aspect de muscle d'un patient atteint d'ASI ; (B) : aspect de muscle normal [173].

Aucun de nos patients n'a bénéficié de biopsie musculaire.

D. Étude génétique

La recherche de la délétion homozygote du gène SMN 1 se fait par PCR-RFLP

L'acide désoxyribonucléique (ADN) génomique est extrait à partir de 3 ml de sang périphérique prélevé sur un tube EDTA (acide éthylène diamine tétracétique). La PCR est utilisée essentiellement pour amplifier une ou plusieurs régions génomiques spécifiques afin de générer suffisamment de matériel pour des analyses subséquentes. L'ADN amplifié est digéré ensuite par une enzyme de restriction qui peut reconnaître et couper l'ADN où une courte séquence spécifique, dans un processus connu sous le nom de restriction.

La recherche de la délétion de l'exon 7 du gène SMN 1 a été réalisée par la technique de réaction de polymérisation en chaîne suivie d'une digestion enzymatique (PCR - RFLP), au niveau de la copie centromérique du gène SMN d'un site artificiel de restriction pour l'enzyme DraI. Les produits d'amplification sont contrôlés sur un gel d'agarose à 2 %. La taille attendue de l'amplimère est de 235 Pb. Les

produits de PCR sont ensuite digérés par l'enzyme de restriction Dral qui reconnaît deux sites au niveau de la séquence amplifiée : un site commun aux deux copies SMN 1 et SMN 2 et le site créé artificiellement au niveau de l'exon 7 de SMN 2 permettant de différencier les deux copies du gène SMN.

Le diagnostic est confirmé lorsqu'on observe dans le gène SMN1 : une délétion homozygote du gène SMN1 (Figure 61), retrouvé dans 95% des cas.

Dans 5 % des cas, une mutation ponctuelle intragénique sera associée à une délétion ou une conversion génique du second allèle. D'exceptionnels cas de mutations ponctuelles à l'état homozygote (> 1%) ont été décrits dans des familles consanguines.

La mutation ponctuelle sera alors recherchée dans deux situations :

- Délétion hétérozygote du gène SMN 1.
- Présence des 2 copies du gène SMN 1 dans un contexte de consanguinité.

Dans notre étude, tous les patients présentaient une délétion de l'exon 7 du gène SMN 1 à l'état homozygote.

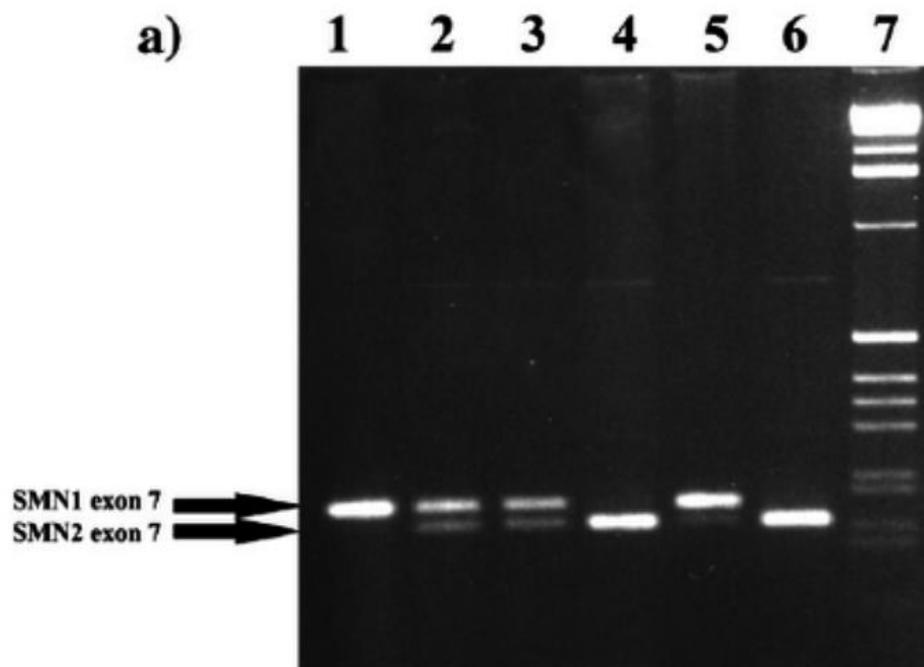


Figure 61 : Électrophorèse sur gel d'agarose montrant la migration des produits PCR-RFLP de l'exon 7 du gène SMN. La ligne 4 montre une délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN 1. [174]

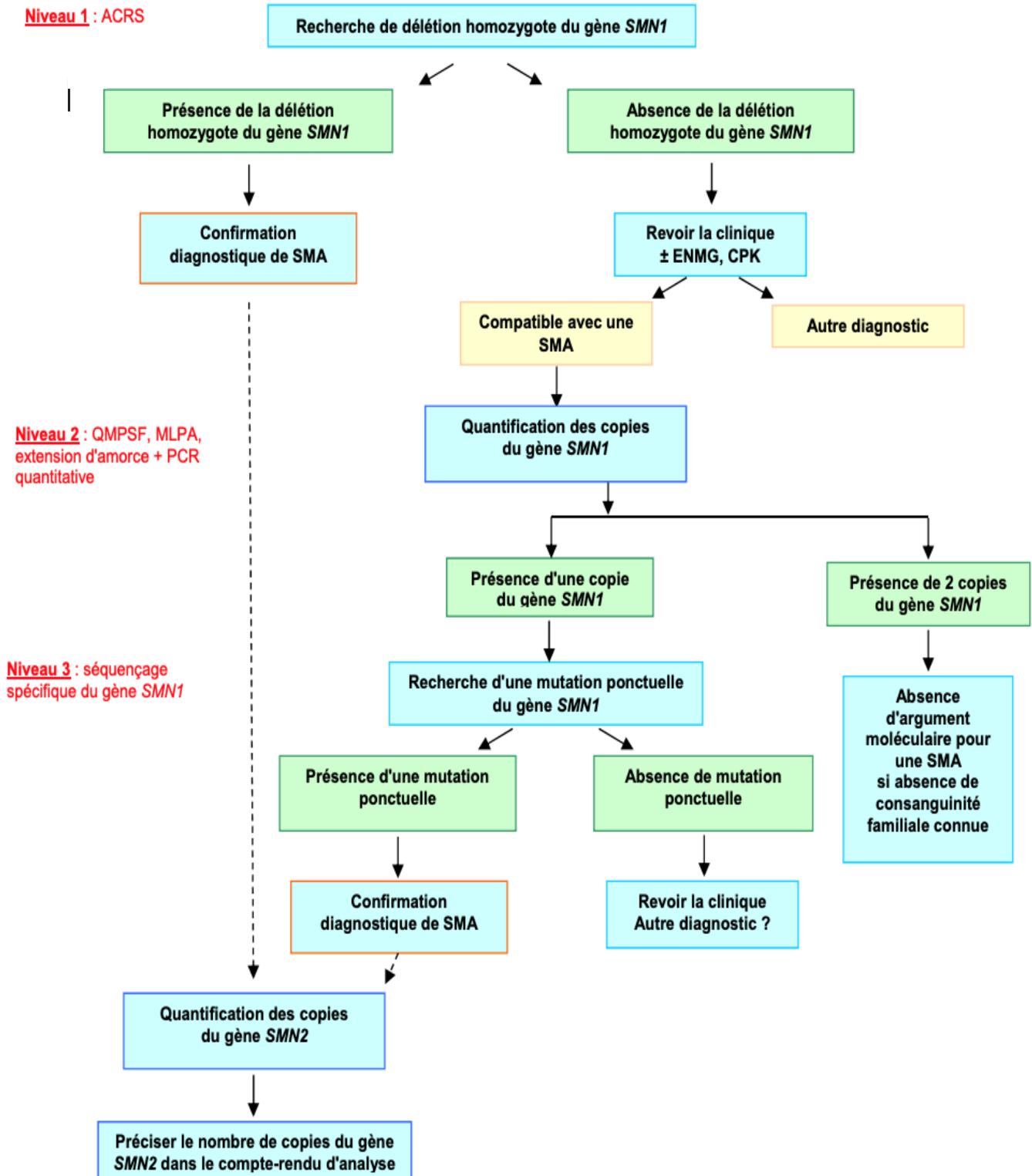


Figure 62 : Exploration du gène *SMN1* dans le cadre d'une confirmation

d'amyotrophie spinale proximale chez un cas index. Les niveaux d'exploration correspondant à des degrés de complexité d'analyse croissants sont spécifiés. [175]

7. Corrélation-phénotype-génotype :

La physiopathologie de la SMA repose sur la quantité de transcrit FL généré à partir des gènes SMN1 et SMN2. L'une des 5 différences nucléotidiques entre les gènes SMN1 et SMN2 est localisé en position +6 de l'exon 7. Cette variation est localisée dans un élément régulateur d'épissage. La présence d'un C à cette position conduit à l'apparition d'un élément activateur exonique d'épissage (ESE ; Exonic Splicing Enhancer) et à la suppression d'un élément inhibiteur exonique d'épissage (ESS ; Exonic Splicing Silencer). La présence d'un T à cette position conduit à la suppression de l'élément activateur exonique d'épissage (ESE ; Exonic Splicing Enhancer) et au renforcement de l'élément inhibiteur exonique d'épissage (ESS ; Exonic Splicing Silencer). Ainsi, le gène SMN1 ne produit que le transcrit FL tandis que le gène SMN2 produit essentiellement le transcrit $\Delta 7$ et seulement une petite quantité de transcrit FL. Le génotype 0 SMN1 0 SMN2 n'est pas viable. Les patients présentent toujours au moins 1 copie du gène SMN2 à partir de laquelle une petite quantité de transcrits FL est générée.

A. Le gène SMN 2 : principal gène modificateur :

Le gène SMN2 est le principal gène modificateur de la sévérité de la SMA. En effet, plus le nombre de copies du gène SMN2 est important, plus la quantité de transcrit FL généré est importante et plus le phénotype est atténué [140], [176]. Le gène SMN2 étant localisé en 5q11-q13 à proximité immédiate du gène SMN1, au sein des fratries, les enfants présentent le même type de SMA dans l'immense majorité des cas.

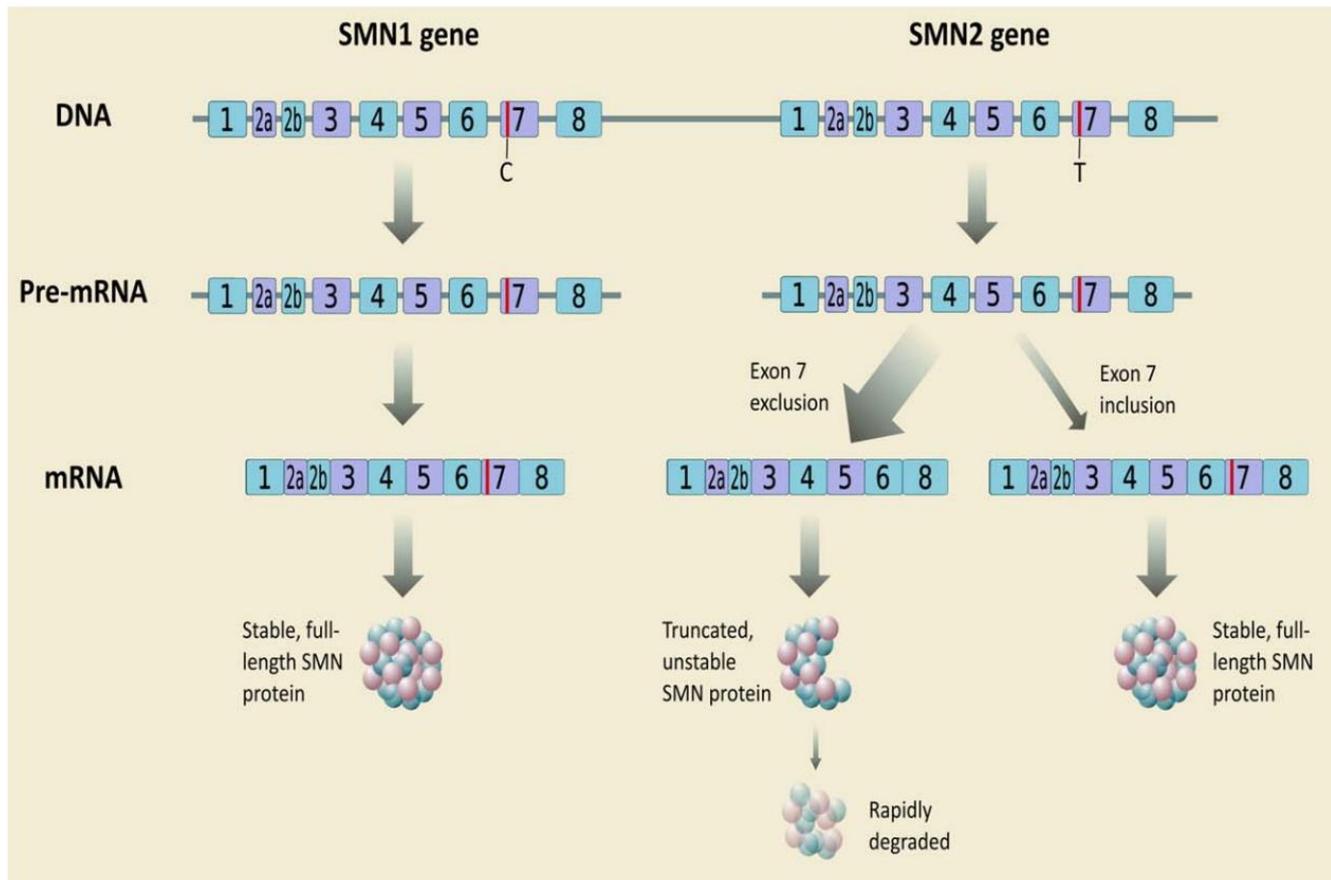


Figure 63 : Génétique de l'amyotrophie spinale.

Chez l'homme, la protéine SMN est codée par les gènes SMN 1 et SMN 2. La substitution de C à T dans l'exon 7 du gène SMN 2 est silencieuse au niveau de la traduction, mais modifie l'épissage de telle sorte que la majorité des transcrits SMN 2 manquent l'exon 7 et la protéine tronquée est instable. Normalement SMN 1 produit une protéine SMN abondante. Dans la SMA, la mutation homozygote de SMN 1 n'entraîne qu'une petite quantité de protéine SMN fonctionnelle dûe au nombre variable de copies SMN 2.

Dans l'étude de Kekou et al. [157], le nombre de copies SMN2 a été déterminé chez 215/361 patients. Neuf de ces 215 patients étaient également porteurs de la substitution c.859G>C du SMN 2, auparavant considérée comme une variante protectrice. Il est à noter que cette variante n'a été détectée chez aucun patient SMA

0 ou SMA 1. La distribution des copies SMN1/SMN2 a été évaluée à la fois dans la population générale et chez les patients. Chez les patients atteints de SMA avec les sous-types de SMA sévère (SMA 0 ou SMA 1), la plupart portaient 1 ou 2 copies SMN2, tandis que les patients avec des sous-types de SMA intermédiaires ou plus légers avaient fréquemment ≥ 3 copies SMN2.

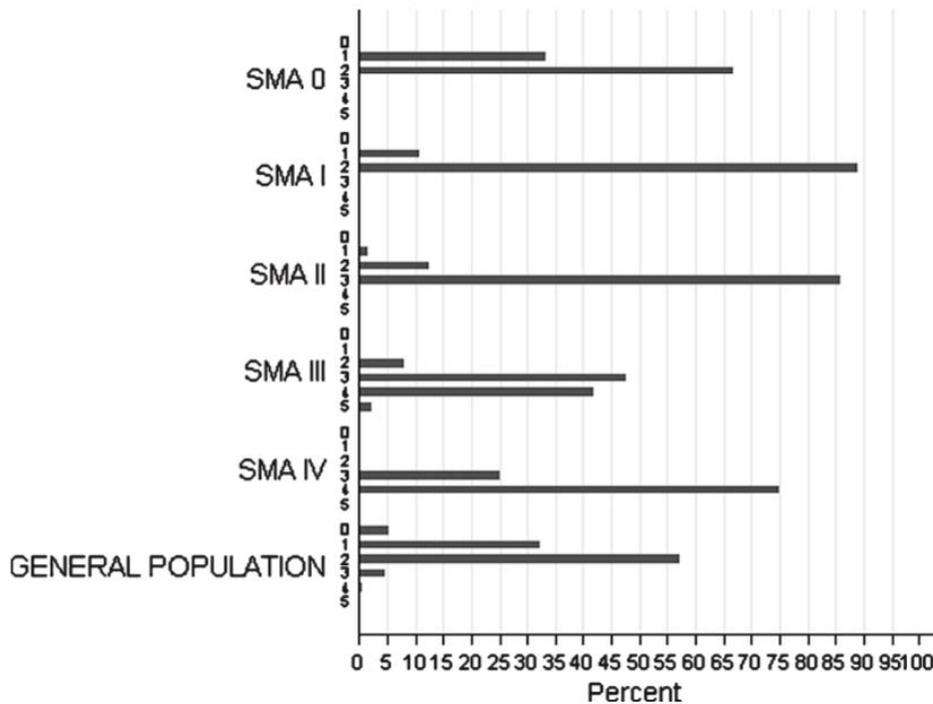


Figure 64 : Distribution des copies SMN2 parmi les types SMA de la cohorte étudiée et parmi les individus de la population générale. [157]

B. Autres gènes modificateurs :

- NAIP → gène situé sur le chromosome 5 [177], dans le locus SMA. Chez les patients SMA dépourvus du gène NAIP, nous avons constaté une détérioration plus des fonctions respiratoires contrairement à ceux qui ont conservé le gène [178].
- PLS3 → Plastin 3 [179]
- CORO1C → CORO1C [180]
- NCALD → Neurocalcine Delta [181]
- CHP1 → CHP1 [182]

IV. Complications des maladies neuromusculaires :

1. Atteinte respiratoire :

La détérioration de la fonction respiratoire chez les patients présentant une maladie neuromusculaire est principalement responsable de la mortalité élevée rencontrée dans ces pathologies, surtout les dystrophies musculaires de Duchenne et l'amyotrophie spinale infantile qui sont les principales MNM affectant les enfants.

[183]

La plupart des patients atteints de DMD mourront au cours de leur deuxième ou troisième décennie de vie, généralement à la suite d'une infection respiratoire.

[184], [185]

Les problèmes respiratoires de la DMD sont traditionnellement liés au défaut restrictif causé par la faiblesse des muscles respiratoires diaphragmatiques, intercostaux et accessoires, et finiront par conduire à une insuffisance ventilatoire.

[183]

Dans l'étude de Wang et al. [186], seulement 22,7% ont bénéficié d'une exploration respiratoire qui a retrouvé chez 7 patients une dysfonction pulmonaire avec une capacité vitale forcée (CVF < 80%). Tous ces patients étaient âgés de moins de 10 ans et étaient asymptomatiques sur le plan respiratoire. Ceci montre l'intérêt de réaliser une évaluation précoce et de manière systématique de la fonction respiratoire au moment du diagnostic, même chez les patients sans symptômes respiratoires. [186]

L'atteinte respiratoire dans l'amyotrophie spinale varie en fonction du type de l'ASI. [187]

Les principaux problèmes respiratoires dans l'amyotrophie spinale sont les suivants:

- Toux altérée entraînant une mauvaise clairance des sécrétions des voies respiratoires
- Hypoventilation pendant le sommeil
- Sous-développement de la paroi thoracique et des poumons
- Infections récurrentes qui aggravent la faiblesse musculaire

L'atteinte pulmonaire est la principale cause de morbidité et mortalité dans l'amyotrophie spinale de types 1 et 2 et peut survenir chez une petite proportion de patients atteints d'ASI de type 3. Sans assistance respiratoire, les nourrissons incapables de s'asseoir meurent généralement avant l'âge de 2 ans. Chez les patients plus âgés et capables de s'asseoir, la fonction pulmonaire est surtout compromise par l'installation d'une scoliose et aussi les problèmes de déglutition et le reflux. [188]

Concernant la gammasarcoglycanopathie, la fonction des muscles respiratoires peut être diminuée chez les patients atteints de gamma-SG. [105]

L'insuffisance respiratoire représente une cause majeure de mortalité et de morbidité. Selon l'étude de Faysoil et al.[189], tous les patients LGMDR5 présentaient une insuffisance respiratoire restrictive sévère et 70% nécessitaient une ventilation mécanique à domicile. Une association significative entre le niveau de pression inspiratoire maximale (PIM), le niveau de pression expiratoire maximale (PEM) et la survenue de problèmes respiratoires (insuffisance respiratoire aiguë, sepsis pulmonaire, pneumothorax ou atélectasie) a été constatée. Ceci montre l'importance de surveiller la fonction respiratoire chez ces patients.

En plus de l'examen clinique qui peut objectiver l'atteinte des différents muscles respiratoires, des épreuves fonctionnelles respiratoires doivent être réalisées comprenant au minimum une mesure de la capacité vitale avec gazométrie et au mieux une mesure de la capacité respiratoire résiduelle, ainsi que celle de la pression

inspiratoire et expiratoire maximale, et une étude de la saturation nocturne. [3]

Dans notre série, l'atteinte respiratoire est retrouvée chez 6 cas (22,2%) : 3 cas d'amyotrophie spinale à type de surinfection bronchique à répétition, 2 cas de myopathie de Duchenne qui étaient cliniquement asymptomatiques mais chez qui le bilan fonctionnel respiratoire a retrouvé une CVF basse qui diminue fortement en position couchée et 1 cas de gammasarcoglycanopathie qui présentait un encombrement bronchique avec des épisodes récurrents de surinfection bronchique.

2. Atteinte cardiaque :

L'atteinte cardiaque est fréquente dans les myopathies génétiques.

L'atteinte cardiaque est constante dans la DMD marquée avant tout par la cardiomyopathie dilatée.

Au cours de la DMD, les anomalies cardiaques peuvent impliquer la contractilité ventriculaire gauche ainsi que la fonction ventriculaire droite [190], [191], mais aussi des troubles du rythme et de la conduction qui peuvent conduire à une mort subite [192].

Dans l'histoire naturelle de la DMD, l'incidence d'anomalies de l'échocardiogramme est faible mais elle est plus fréquente chez les enfants de moins de 10 ans.

Dans l'étude de Wang et al. [186], les anomalies électrographiques prédominaient sur les anomalies échocardiographiques, ce qui pourrait suggérer l'installation d'arythmies à un stade précoce de la maladie.

10 à 40 % des patients décèdent de défaillance cardiaque, qui peut être précipitée par l'insuffisance respiratoire et l'hypertension pulmonaire [193].

Du fait de la sévérité de l'atteinte cardiaque au cours de l'évolution de la DMD qui met en jeu le pronostic vital, une surveillance systématique de la fonction cardiaque est recommandée dès le diagnostic et au cours de la maladie. Un ECG couplé à une échocardiographie tous les 2 ans chez les enfants de moins de 10 ans puis annuelle doivent être réalisés [194].

L'évolution des sarcoglycanopathies, notamment de la gamma-SG, peut être marquée par l'apparition d'une cardiomyopathie dilatée ou des arythmies cardiaques. Selon l'étude de Alonso-Pérez et al. [117], 18,8% des patients présentaient des troubles du rythme et une cardiomyopathie dilatée a été retrouvée chez 59,4%.

L'atteinte cardiaque chez les patients présentant la mutation c.525delT est relativement modérée [195] et sa sévérité est corrélée de manière significative à la durée de la maladie. [117]

Il est alors recommandé de réaliser un ECG et une échocardiographie 2 fois/an pour surveiller l'atteinte cardiaque. [194]

L'atteinte cardiaque dans l'ASI diffère en fonction du type.

Des anomalies cardiaques importantes ont été rapportés chez des nourrissons atteints d'ASI de type 0. Des revues récentes de la littérature [196], [197] ont identifié un certain nombre de cas de malformations cardiaques congénitales telles que des malformations septales auriculaires ou ventriculaires chez les patients de type 0.

À long terme les survivants atteints d'ASI de type 1 recevant une assistance ventilatoire peuvent présenter une bradycardie symptomatique sévère, suggérant une possible atteinte du système autonome [198].

L'atteinte cardiaque par contre est beaucoup moins fréquente chez les

SMA types 2 et 3. Certaines études ont rapporté des anomalies de la fréquence cardiaque chez les patients de type 3 [199], [200]. Des études récentes réalisées dans les types 2 et 3 SMA, ont alors suggéré qu'il n'y a pas besoin de surveillance cardiaque régulière chez les patients de type 2 et de type 3 car il est hautement improbable que ces patients développent des signes cliniques évidents,

ECG ou signes échocardiographiques de cardiomyopathie [201], [202].

Dans notre série, 1 seul patient ASI type 2 a présenté une atteinte cardiaque (fuite mitrale).

3. Les complications musculo-squelettiques :

Les complications musculo-squelettiques concernent la quasi-totalité des maladies neuromusculaires.

On retrouve principalement les contractures, les déformations des membres (supérieurs et inférieurs) et la scoliose qui retentit sur la fonction respiratoire.

A. Les contractures musculaires :

Les contractures sont particulièrement fréquentes dans les maladies neuromusculaires et sont aggravées par l'immobilisation.

Les contractures sont fréquentes chez les patients présentant une SMA en raison d'une diminution de l'amplitude des mouvements,

un positionnement statique prolongé et un déséquilibre musculaire agoniste-antagoniste [203]-[205]. Ces contractures peuvent entraîner de la douleur et inhiber la fonction chez les patients avec une SMA. Une intervention chirurgicale doit être envisagée chez ces patients si les rétractions sont douloureuses ou causent une altération de la fonction.

Dans la DMD, l'aggravation progressive du déficit musculaire entraîne une perte successive des capacités motrices de l'enfant. Les contractures des membres inférieures sont fréquentes pouvant toucher jusqu'à 90% des patients [36]. Les contractures des membres supérieurs apparaissent 2 ans après la détérioration des membres inférieurs [205]

La contracture des membres inférieurs représente une caractéristique marquante dans gamma-SG. [105]

B. Déformations des membres :

Les déformations orthopédiques chez les patients DMD apparaissent entre 5 et 9 ans. La déformation des membres inférieurs la plus précoce est l'équin de cheville suivi par les flessums de hanches et genoux. Les rétractions des doigts sont présentes chez tous les patients après 25 ans. L'apparition du flessum de coude est surtout important à partir de 10 ans pour atteindre 95% à partir de 15 ans. Il est surtout dû à la position du coude en flexion sur le fauteuil roulant chez les patients ne marchant plus. Les rétractions des poignets suivent le même schéma que le flessum de coude [206]. En bref, les déformations orthopédiques dans la DMD apparaissent durant la période de déambulation et s'aggravent lors de la perte de la marche en raison des installations au fauteuil [207].

Dans l'ASI, la sévérité des déformations est corrélée à la sévérité et au début précoce de la maladie. Elles sont secondaires aux rétractions tendineuses.

Au niveau des membres inférieurs, un flessum de la hanche et du genou sont fréquents, favorisés par les rétractions des fléchisseurs de la hanche et du genou.

On peut aussi observer une déformation du pied en varus équin secondaire à la rétraction des fléchisseurs plantaires.

Au niveau du membre supérieur, on retrouve une attitude des mains en flexion-adduction due à une des fléchisseurs des poignets et les pronateurs des avant-bras.

La déformation des membres supérieurs en « nageoires de phoque » est très caractéristique de la maladie.

Dans notre série, un patient gamma-SG présentait des déformations des deux membres inférieurs et supérieurs et 1 patient DMD présentait une déformation des deux pieds (pieds plats).

C. Scoliose :

La scoliose affecte 63% [36] à 90 % des patients présentant une DMD. Elle apparaît entre 5 et 9 ans [206].

La scoliose chez l'enfant atteint de SMA est due à un collapsus rachidien secondaire à la perte du soutien musculaire caractéristique des scolioses paralytiques. Elle est encore très répandue chez les enfants SMA type 1 et 2 avec une fréquence allant de 60% à 90% et une présentation initiale dans la petite enfance. [173], [208]

Une scoliose est présente chez 33 à 48 % des patients gamma-SG, indépendamment du gène concerné, et des rétractions musculo-tendineuses apparaissaient fréquemment au cours de l'évolution de la maladie. [1]

La scoliose chez l'enfant atteint de SMA est due à un collapsus rachidien secondaire à la perte du soutien musculaire caractéristique des scolioses paralytiques.



Figure 65 : attitude scoliothique.

Dans notre série, un seul patient DMD présentait une scoliose.

4. Complications nutritionnelles et digestives :

Il faut rechercher systématiquement deux troubles digestifs dans la DMD :

[210]

- La constipation particulièrement fréquente, source de ballonnement abdominal et d'inconfort. Son traitement repose sur les mesures diététiques et un traitement médicamenteux fait de laxatifs.
- Le reflux gastro-œsophagien, responsable de douleurs, d'œsophagite et de pneumopathies de déglutition chez les patients non marchants.

Sur le plan nutritionnel, les patients DMD sont soit sujets à une dénutrition qui est fréquent (50%) à partir de 18 ans [211] ou une obésité généralement secondaire à la prise de corticoïdes. [212]

Les principaux problèmes cliniques associés aux troubles gastro-intestinaux et complications nutritionnelles dans l'amyotrophie spinale sont les suivants:

- Problèmes d'alimentation et de déglutition : Le dysfonctionnement bulbaire est universel chez les patients atteints d'amyotrophie spinale avec une faiblesse sévère et peut entraîner des difficultés d'alimentation et de

déglutition ainsi qu'une pneumonie par aspiration, ce qui entraîne souvent décès. La sévérité de la dysfonction bulbaire est variable chez les patients présentant une ASI intermédiaire et rare chez ceux qui sont légèrement affectés.

- Dysfonction gastro-intestinale : les problèmes de dysmotilité gastro-intestinale incluent la constipation, la vidange gastrique retardée et un RGO potentiellement mortel.
- Problèmes de croissance et de dénutrition/surnutrition : sans gestion optimale, l'échec de croissance est universel chez ceux qui n'ont pas acquis la position assise, alors qu'un gain de poids excessif est plus fréquent chez ceux qui s'assoient et marchent.

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

Dans notre étude, l'atteinte digestive n'a pas été recherchée chez les patients DMD et gamma-SG. Elle était présente chez un patient ASI type 2 à type de RGO.

5. Atteinte cognitive :

L'atteinte du système nerveux central (SNC) a été diversement étudiée dans les maladies neuromusculaires (MNM) pédiatriques.

Dans la dystrophie musculaire de Duchenne, les troubles cognitifs, apparemment indépendants des troubles moteurs [213], sont reconnus comme une caractéristique chez environ un tiers des patients DMD [214], et un retard de développement global ou du langage peut constituer un signe précoce de cette maladie [213]. Dans une méta-analyse portant sur plus de 1000 patients atteints de DMD ou de DMB, le QI moyen à grande échelle (FSIQ) était inférieur d'un écart-type à la moyenne de la population, mais avec des scores allant d'une déficience grave à au-

dessus de la moyenne [215].

Selon l'étude de Thangarajh et al. [47], les patients DMD présentaient un retard de la parole (33 %), un léger retard de développement (24 %), des problèmes de comportement importants (16,5 %), des troubles du langage (14,5 %), des troubles d'apprentissage (14,5 %), un trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (5%) et un trouble du spectre autistique (3%).

Concernant les patients atteints de SMA, avec le nombre croissant de survivants à long terme dans le monde, de nouveaux phénotypes apparaissent, suggérant que certains patients peuvent présenter des troubles cognitifs, en particulier ceux atteints de SMA de type 1. La pratique clinique montre que la plupart de ces enfants non traités n'acquissent jamais des compétences verbales fonctionnelles [216], [217]. Une mauvaise performance cognitive a été plus fréquemment rapportée dans deux études récentes sur la cognition qui ciblaient spécifiquement les patients atteints d'AS de type 1 [218], [219].

La gammasarcoglycanopathie, quant à elle, est caractérisée par une cognition normale. Dans l'étude de Al-Zaidy et al [115], l'atteinte cognitive parmi les patients était absente. Ce fut le cas aussi dans l'étude de Diniz et al [112], chez qui les patients présentaient un développement cognitif normal.

La fonction cognitive n'a été recherchée que chez les patients DMD et était normale chez la totalité.

6. Décès :

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

La majorité des patients atteints de la maladie de Duchenne ne survivent pas au-delà de 30 ans. Les causes de décès sont diverses, pouvant être regroupées en quatre groupes de complications: Cardiovasculaires qui représentent la cause principale de décès chez 80% des patients DMD [220], respiratoires, musculosquelettiques et nutritionnelles. Cela dit, les deux causes de mortalité les plus fréquentes restent les infections pulmonaires, causées par une perte progressive du réflexe de toux, et l'insuffisance respiratoire par pneumopathie restrictive. [221]

Dans l'ASI, l'âge et les causes de décès varient en fonction du type de l'ASI.

Les causes de décès peuvent être une mort subite inexplicquée en rapport avec des troubles bulbaires (apnées centrales), et/ou une arythmie cardiaque associées à une hypertonie vagale et/ou bradycardies ou suite à une décompensation de l'insuffisance respiratoire non prise en charge. [222]

De manière générale, les patients ASI type 1 ne dépassent pas 2 ans, les patients type II ont une espérance de vie dépassant 2 ans et les patients de type 3 peuvent atteindre l'âge adulte.

En effet, l'étude de Zerres et al. [223], rapporte des probabilités de survie à 2, 4, 10 et 20 ans respectivement de 32 %, 18 %, 8 % et 0 % chez les patients atteints d'ASI de type I, et de 100 %, 100 %, 98 % et 77 % chez les patients atteints de SMA type II.

En général, l'évolution de la gamma-SG se caractérise par une faiblesse progressive et une dégénérescence des muscles squelettiques, entraînant une perte de la marche, des difficultés respiratoires et souvent une mort prématurée. [107]

Dans l'étude d'Alonso-Pérez et al. [117], 2,6% des patients gamma-SG ont décédé. L'étude de Kefi et al. [119], rapporte un taux de décès plus important de 13,6% avec un âge moyen de décès de 17,7 ans.

L'évolution chez nos patients n'a pas été évaluée car il s'agissait de patients vus en ambulatoire et par la suite perdus de vue.

V. Prise en charge des maladies neuromusculaires :

1. Thérapeutiques :

A. Corticothérapie :

Pierre angulaire de la prise en charge des dystrophies musculaires, notamment la dystrophie musculaire de Duchenne, la corticothérapie constitue le premier traitement auquel les médecins ont recours devant une DMD. Ne constituant pas un traitement curatif, à noter qu'à ce jour il n'existe pas de traitement curatif, il permet néanmoins de ralentir la progression de la maladie en agissant sur la fibrose musculaire. Les mécanismes évoqués sont la stimulation de la prolifération des myoblastes, une stabilisation des protéases liées aux lysosomes et au sarcolemme, et finalement une diminution de la fibrose par effet immunosuppresseur et anti-inflammatoire [224]. Deux protocoles principaux ont été mis en place :

1. Le deflazacort (Calcort®) : posologie de 0,9 mg/kg/jour (0,8 mg/kg à partir de 10 ans, 0,55 mg/kg à partir de 15 ans et 0,5 mg/kg au-delà de 18 ans) [225].
2. La prednisone (Cortancyl®) : posologie de 0,75 mg/kg/jour pendant 6 mois à 1 an, puis 0,75 mg/kg un jour sur 2 pendant 1 à 2 ans [226].

La corticothérapie a permis de changer l'histoire naturelle de ces maladies (Tableau 30) :

- Recul de l'âge de perte de la marche
- Amélioration de la fonction ventilatoire
- Age d'apparition de la cardiomyopathie différé
- Diminution du risque de scoliose
- Réduction du taux de mortalité.

Il faut néanmoins faire attention aux effets secondaires engendrés par une corticothérapie à long terme (Tableau 31) : fractures vertébrale et des os longs, retard statural, surpoids, cataracte (infra-clinique).

Peuvent s'ajouter à ceux-là : des troubles gastriques, hyperphagie, troubles du comportement, syndrome cushingoïde, hirsutisme [225].

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

Tableau 30 : Résultats de différentes études rétrospectives sur le traitement par corticoïdes chez des patients DMD.

	Balaban et al. [227]	Biggar et al. [228]	King et al. [229]	Houde et al. [230]
Nombre des patients et agent thérapeutique	18 prednisone, 12 deflazacort, 19 non traités	40 deflazacort, 34 non traités	75 prednisone ou deflazacort, 68 non traités	37 deflazacort, 42 non traités
Age à l'initiation et au suivi	Init : 7+/-1.0 F/U : 14 +/-1.6	Init : 7.7 +/-1.2 F/U : 18	F/U : 16.9 (6-30)	Traités : 13.1 +/-1.2 Non traités : 9.5 +/-2.9
Durée du traitement (moyenne) et ambulation	Prednisone : 5.49 Deflazacort : 5.85 Tous les patients traités ont des fonctions de mobilité prolongées de 2 ans.	5.5 Tous les patients traités ont des fonctions de mobilité prolongées de 3-5ans.	8 Patients traités ont une marche prolongée de 3.3ans.	5.5 Patients traités ont une marche prolongée de 2 ans (11.5 ans vs 9.6 ans)
Scoliose	Chirurgie de la colonne vertébrale chez 2/18 prednisone, 0/12 deflazacort, et 10/19 non traités.	A 18 ans, seulement 4/40 des patients traités ont eu une scoliose comparé à 30/34 non traités.	Des courbures de la colonne vertébrale > 10° sont survenues chez 31 % des personnes traitées et 91 % des personnes non	Courbes moins sévères chez les patients traités (14° contre 46°) Pas de chirurgie de la colonne vertébrale chez les

			traitées.	patients traités
Fonction pulmonaire	La capacité vitale forcée a continué de s'améliorer ou de se stabiliser chez les patients traités par rapport aux patients non traités	Diminution du besoin de ventilation nasale non invasive chez les traités 0/40 >15 ans et 8/17 non traités	-	Déclin moins rapide de la fonction pulmonaire chez les personnes traitées en comparaison avec les personnes non traitées.
Fonction cardiaque	-	A 18ans, seulement 4/40 des patients traités par deflazacort avaient une FEVG < 45% comparé à 20/34 des patients non traités.	-	Les patients traités ont montré une fraction d'éjection plus élevée par rapport aux patients non traités (32 % contre 58 %)

Tableau 31 : Effets secondaires de la corticothérapie chez des patients DMD selon différentes études.

	Balaban et al. [227]	Biggar et al. [228]	King et al. [229]	Houde et al. [230]
Retard statural (taille en cm)	–	A 18ans, les patients traités étaient significativement plus courts que les patients non traités (156 vs 166)	non traités 140.3 contre traités 143.7.	Les patients non traités avaient une croissance normale (> 4 cm/an) 15 % des patients traités avaient un taux de croissance normal
Surpoids (gain de poids en percentile pour personnes normales)	Prednisone, 75%–90% Deflazacort, 50%–75% Pas de CS, 50%–75%	Entre 10 et 18 ans, patients traités pesaient entre 25% et 75% alors que les non traités entre 50% et 75%.	Différence de poids significative : 55 +/- 22.7 kg chez les patients traités vs 41.1 +/- 19.8 kg chez les non traités.	Gain de poids légèrement plus important chez les 13/21 traités par rapport aux 6/11 non traités à 12 ans.

Cataracte	2 deflazacort 0 prednisone	22/40 des patients traités ont développé des cataractes bilatérales	-	18/37 des patients traités ont développé une cataracte
Fractures	1 fracture vertébrale prednisone 1 fracture vertébrale deflazacort	3 patients traités ont eu des fractures vertébrales vs 0 chez les patients non traités 25 % des patients traités et non traités ont subi des fractures des os longs	Fractures vertébrales chez 32 % des patients traités et 0 chez les patients non traités Fractures des os longs 2,6 fois plus importantes chez les patients traités	7/37 patients traités ont eu des fractures vertébrales Fréquence similaire de fractures des membres : 24 % des traités et 26% en non traité

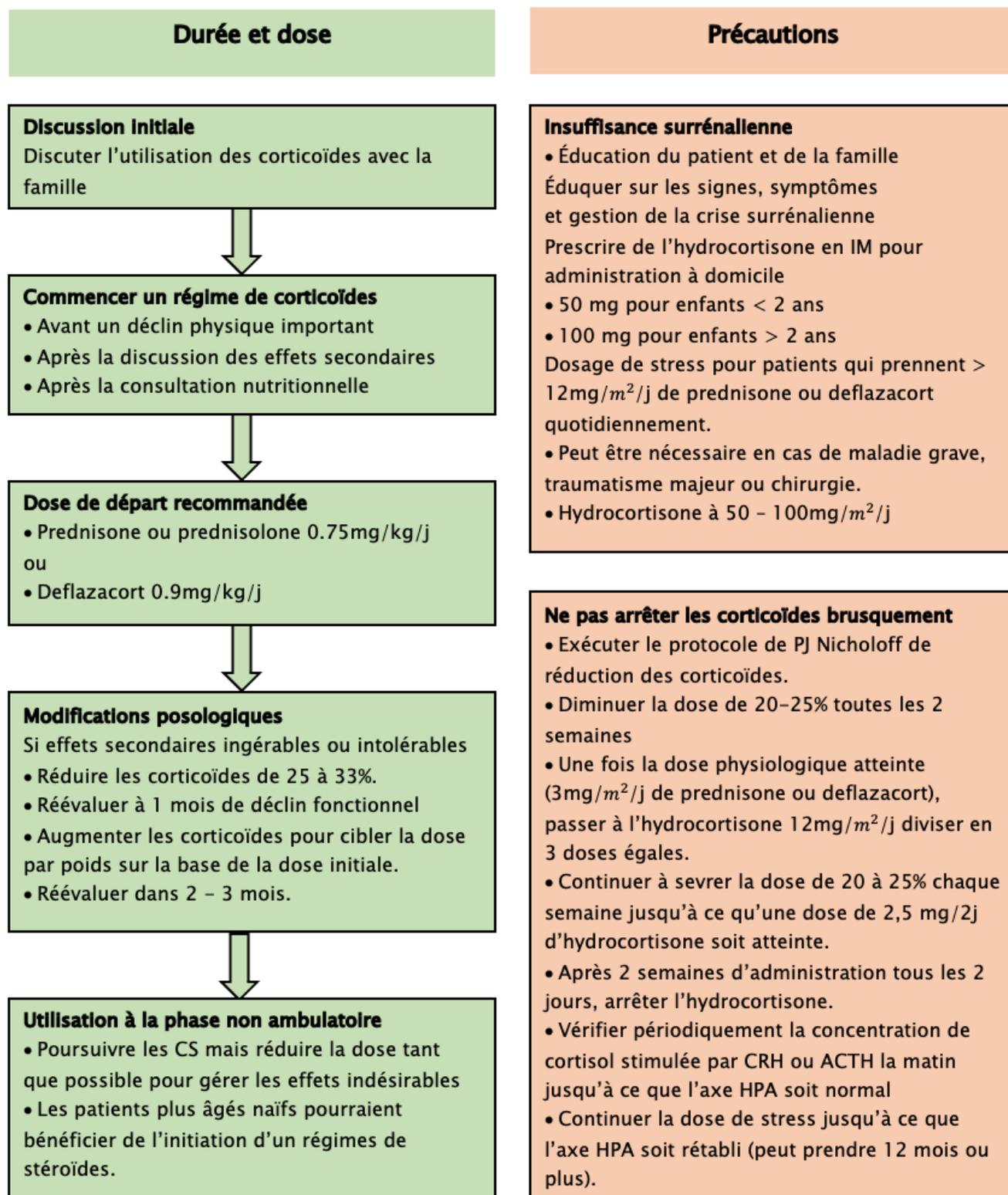


Figure 66 : Considérations de soins pour l'initiation et l'utilisation de glucocorticoïdes (stéroïdes) chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne. [231]

B. Approches pharmacologiques :

Il existe d'autres traitements prescrits en fonction de l'atteinte :

- Les biphosphonates (AREDIA) permettent une diminution des douleurs et possiblement des fractures en lien avec l'ostéoporose.
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque pour son action inotrope +.

Récemment, une étude conduite en France et publiée dans l'European Heart Journal (EHJ) a démontré qu'un traitement préventif par IEC diminue de manière significative la mortalité des enfants souffrants de DMD.

13,5% des patients traités par IEC sont décédés contre 32,3% de ceux qui n'ont pas reçu d'IEC. La mortalité était ainsi diminuée de 51%.

Concernant les décès pour insuffisance cardiaque, ils ont concerné respectivement 2% des patients sous IEC contre 8% non traités par IEC.

Le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était divisé par 2. [232]

C. Nouvelles thérapeutiques :

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

a. Thérapie génique :

Elle représente un espoir thérapeutique dans la prise en charge des maladies neuromusculaires. Cette approche a été étudiée dans les 3 pathologies étudiées dans notre étude.

Au début, elle consistait seulement à importer la copie d'un gène fonctionnel à travers des vecteurs synthétiques ou viraux pour produire chez le patient la protéine déficiente directement in vivo ou via des cellules ex-vivo avant d'être greffées (Figure 67). Le gène thérapeutique importé ne modifie pas le gène malade : il vient s'ajouter

au patrimoine génétique des cellules pour compenser la fonction déficiente.

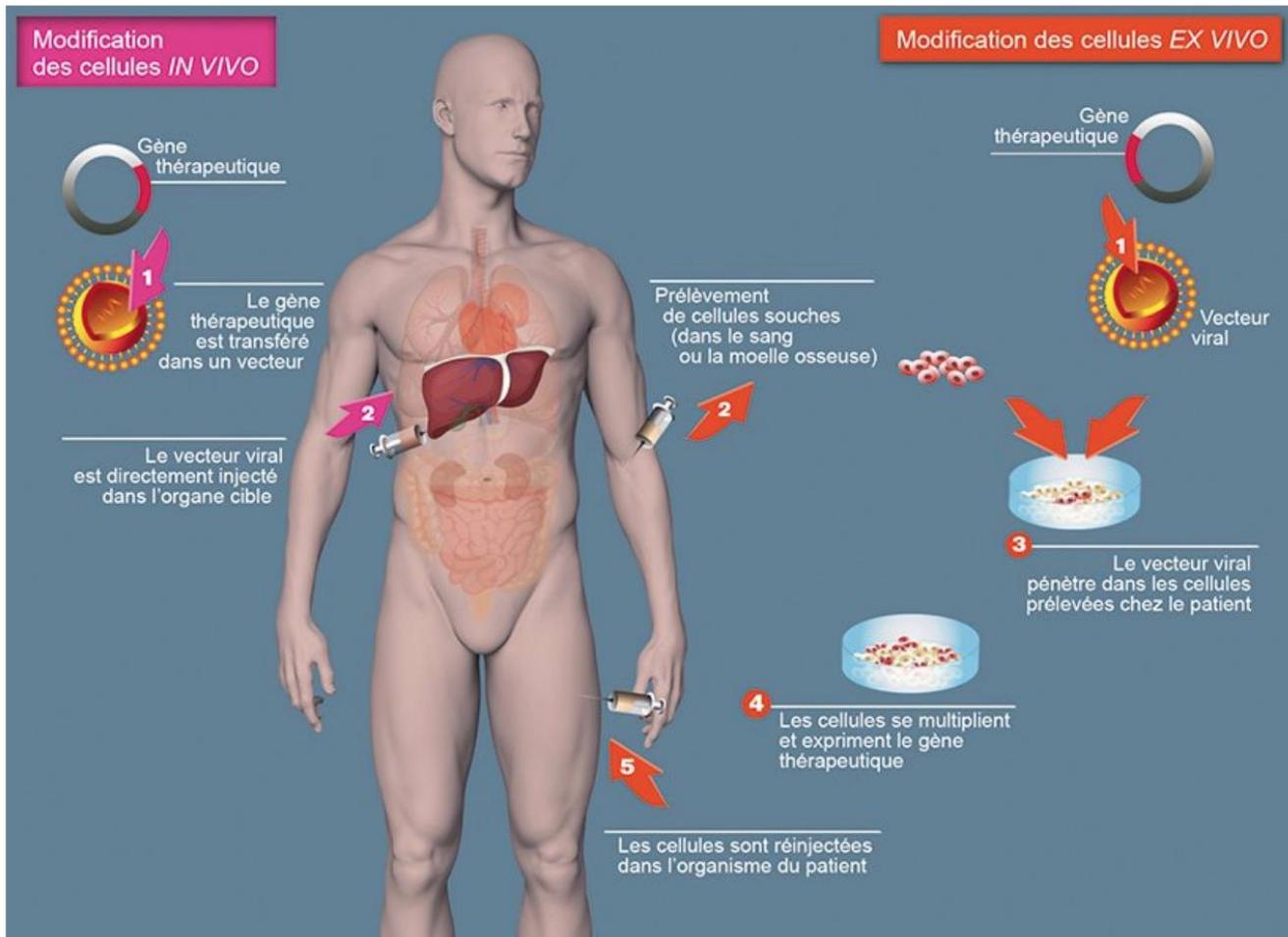


Figure 67 : Principe de la thérapie génique

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

1. Transfert de gène :

Dans la DMD, la technique la plus prometteuse actuellement est le transfert du gène *DMD* en utilisant un virus adénoassocié recombinant (rAAV) ayant un tropisme particulier pour les cellules musculaires, permettant une incorporation stable du gène thérapeutique (dit transgène). Cela dit, ce virus présente un inconvénient de taille. Ce virus non pathogène est trop petit pour contenir la séquence ADN complète du gène *DMD*. Deux solutions sont explorées pour ce problème : mini-dystrophine gène ou double vecteur.

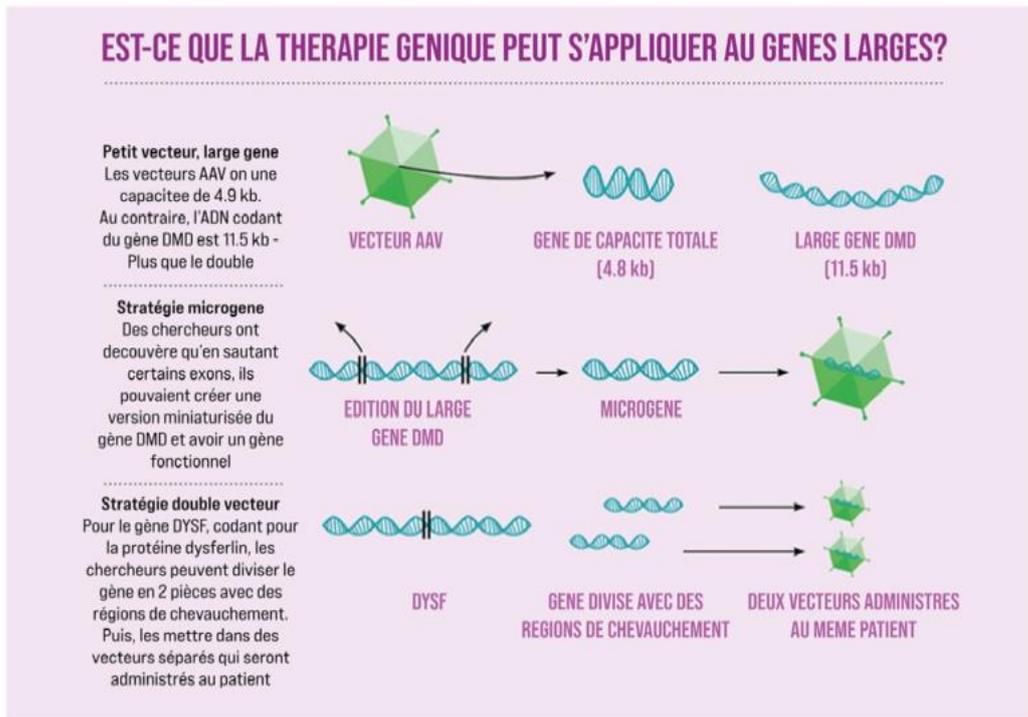


Figure 68 : Principes de thérapie génique pour les gènes de grande taille : Mini-gène et double vecteur.

Le problème majeur dans la thérapie génique par vecteur viral, est la distribution du transgène au tissu musculaire qui se heurte à la réaction immunitaire des patients.

Concernant la gamma-SG, Israeli et al. [233] ont démontré l'efficacité d'une thérapie génique et déterminé la dose efficace pour traiter la LGMD R5 chez des modèles murins de la maladie. Les données ont validé la fonctionnalité du vecteur viral recombinant rAAV8-desm-hSGCG. L'administration a été ensuite réalisée par voie IV à trois doses différentes. A la dose la plus forte la proportion des myofibres positives à la γ -SG se situait entre 75 et 100%. Ces résultats très prometteurs ont montré que l'administration intraveineuse du vecteur médicament rAAV8-desm-hSGCG chez la souris SGCG $-/-$ par voie systémique est à la fois sûre et efficace, et pourrait être adapté pour de futurs essais cliniques avec des patients humains.

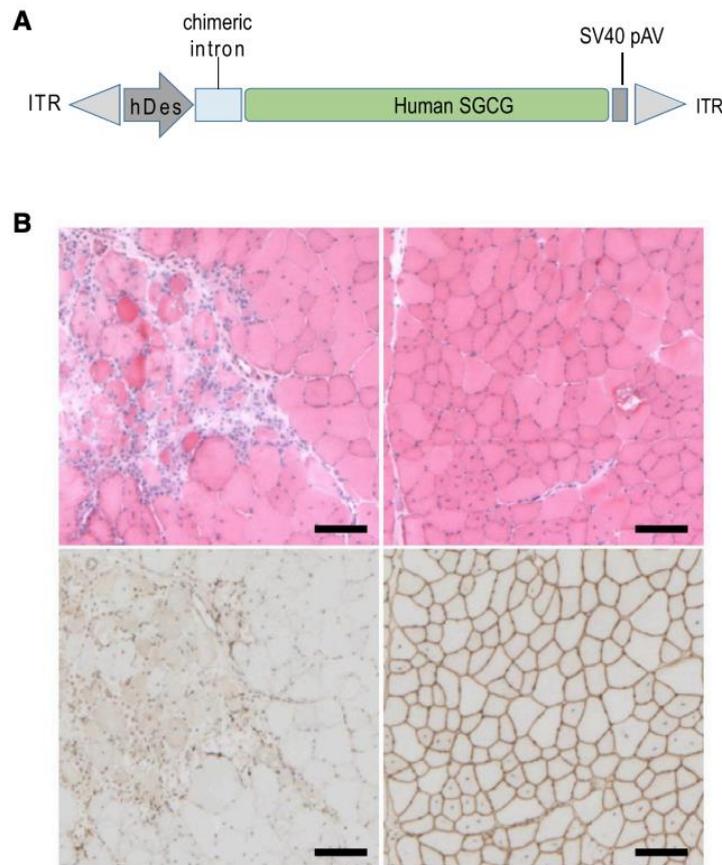


Figure 69 : AAV8–desm–hSGCG. [233]

(A) Diagram of the AAV vector used in this study. (B) Representative images of H&E staining (top images) and immunostaining for g-sarcoglycan (bottom images) on transverse sections from non-injected Sgct-null (left) and Sgct-null mice 1 month after injection of AAV8-desm-hSGCG by intramuscular administration in the tibialis anterior (right). Bar, 100 mm.

Dans l'ASI on retrouve l'Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®). Il s'agit d'une thérapie génique basée sur un vecteur viral adénoassocié recombinant qui délivre une copie entièrement fonctionnelle du gène SMN humain dans les cellules cibles des motoneurones. Une administration intraveineuse unique aboutit à l'expression de la protéine SMN dans les motoneurones de l'enfant. [234]. Ce traitement est indiqué chez les enfants < 2 ans présentant un ASI confirmée génétiquement. Il s'agit du traitement le plus cher à ce jour répertorié [235].

2. Saut ou incorporation d'exon :

Dans le cadre de la DMD, il existe deux techniques se basant sur le saut d'exon : en utilisant la technique de CRISPR-Cas9 ou « ciseau génétique », primée par un prix Nobel de chimie en 2020, il est possible de sectionner un ou plusieurs exons décalés, corrigeant ainsi le cadre de lecture (Figure 70).

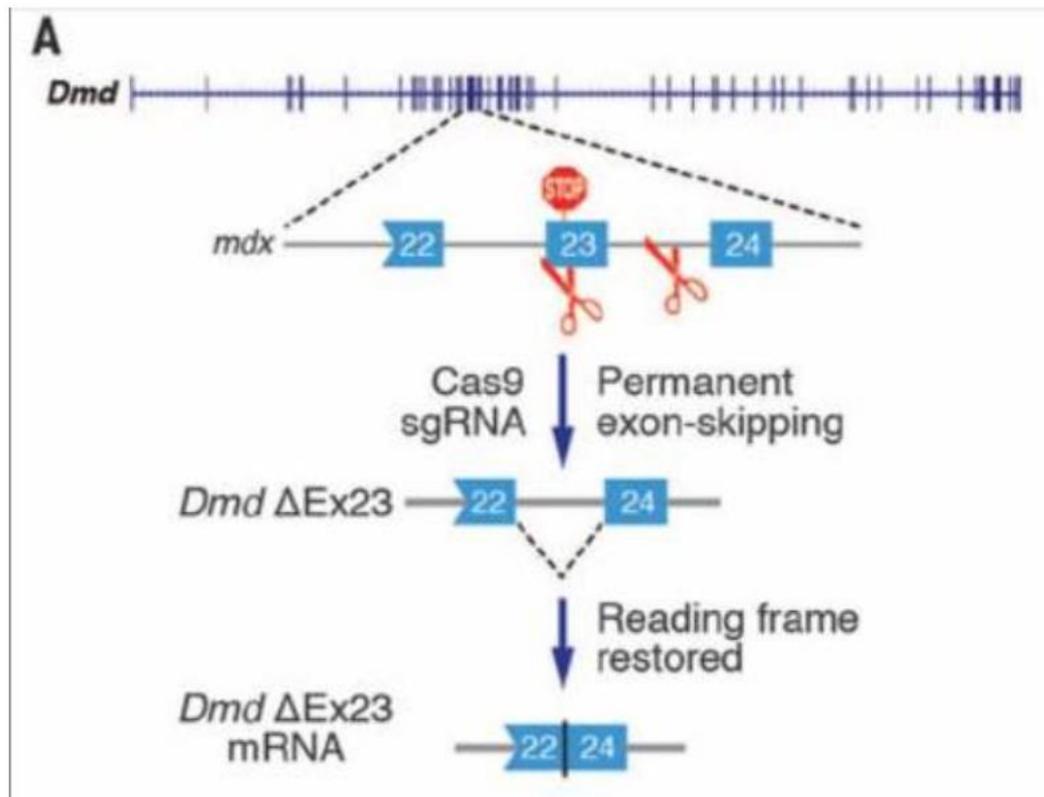


Figure 70 : Stratégie d'utilisation du saut d'exon pour corriger la mutation non-sens de l'exon 23 chez la souris mdx. [236]

Ou à travers l'injection de petits oligonucléotides anti-sens qui se fixent sur l'ARN pré-messager transcrit à partir du gène muté qui en modifiant l'épissage, provoquant ainsi le saut et l'excision de l'exon concerné lors de l'épissage alternatif.

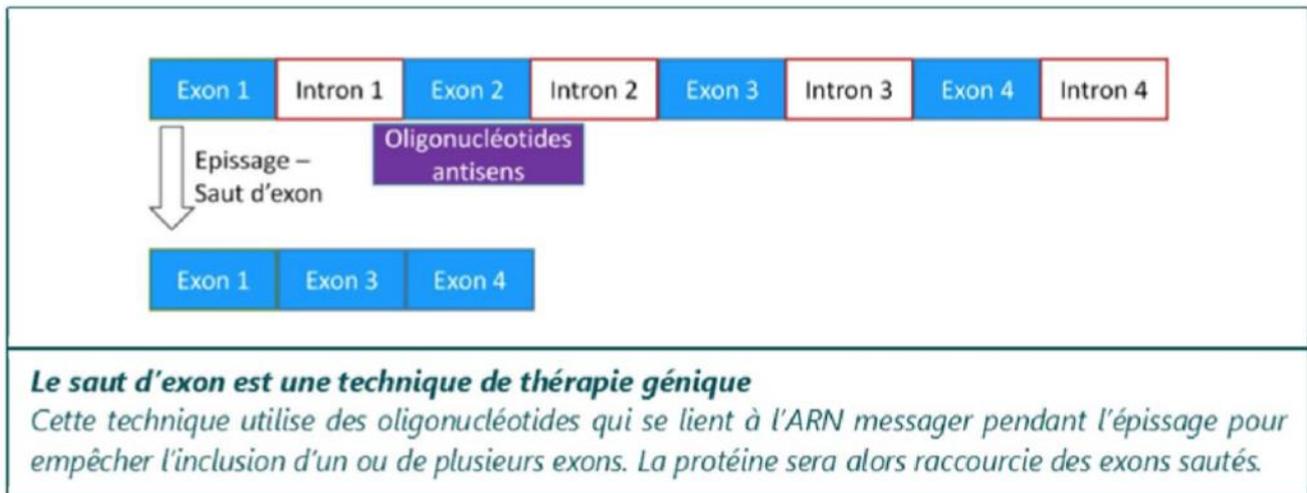


Figure 71 : principe du saut d'exon par oligonucléotide anti-sens (ASO).

Dans le cadre de cette technique, 2 molécules ont vu le jour :

- L'Eteplirsen (Exondys51®), médicament, composé d'un oligonucléotide antisens homologue à l'exon 51, a été développé par le laboratoire Sarepta Therapeutics et a reçu son AMM en 2016 aux USA.
- Le Vitolarsen (Viltepso®), oligonucléotide antisens homologue à l'exon 53, a été développé suite à une collaboration entre Nippon Shinyaku et le Centre National de Neurologie et Psychiatrie aux Etats-Unis. Il a été autorisé au Japon en 2020, puis approuvé par la FDA aux USA.

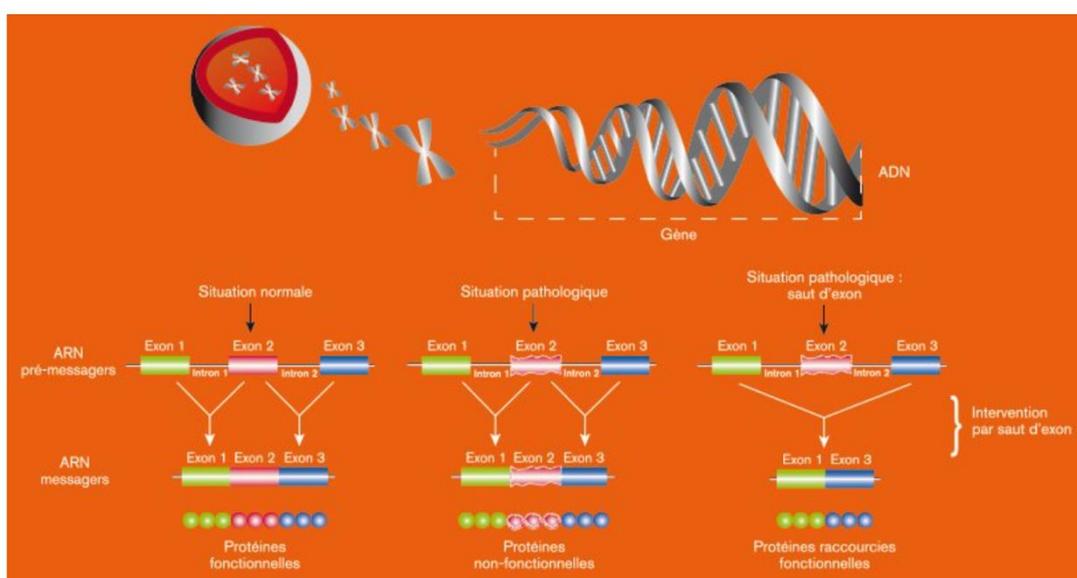


Figure 72 : Schéma de la technique du saut d'exon.

Dans l'amyotrophie spinale, l'approche est de bloquer un site inhibiteur d'épissage, afin de « réinclure » un exon dans l'ARN pour obtenir une forme normale du gène SMN2.

- Le Nusinersen (Spinraza®) est le premier médicament à disposer d'une indication au traitement curatif de l'ASI. Il s'agit d'un oligonucléotide antisens qui augmente la production de la protéine SMN (Survie du MotoNeurone) fonctionnelle en agissant sur l'épissage du gène SMN2. En pratique, ce traitement est administré par voie intrathécale avec des injections à J0, J15, J30, J60.

Ce traitement est indiqué en première intention chez les patients :

- Ayant une SMA de type I dont les symptômes ont débuté après l'âge de 3 mois,
- Ayant une SMA de type II,
- Ainsi que chez les nourrissons et enfants pré-symptomatiques ayant une SMA génétiquement confirmée avec 2 à 3 copies du gène SMN2.
- Le Risdiplam (Evrysdi®) est actuellement le seul traitement approuvé par la FDA dans le traitement de l'ASI, administré par voie orale. Il permet une approche non invasive chez l'enfant. Le principe de cette molécule est de modifier l'épissage de l'ARN messenger du gène SMN 2 en favorisant l'inclusion de l'exon 7, permettant ainsi de produire des protéine SMN fonctionnelles.

Il est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus, avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 ou avec une à quatre copies du gène SMN2.

Le traitement potentiel de la LGMDR5 par saut d'exon a été décrit par Wyatt et al. sur modèle murin.

La correction du cadre de lecture nécessite le saut des exons 4, 5, 6 et 7 de l'ARN pré-messager. Quatre oligonucléotides antisens (AON) ont été conçus pour exclure ces exons du transcrit d'ARNm mature. Le saut des exons 4 à 7 génère une protéine tronquée appelé Mini-Gamma codée par les exons 2, 3 et 8.

La protéine Mini-Gamma est dépourvue d'une partie du domaine extracellulaire codée par les exons 4 à 7 (cadre rose) mais conserve les domaines essentiels cytosolique, transmembranaire et extracellulaire requis pour la fonctionnalité. [108]

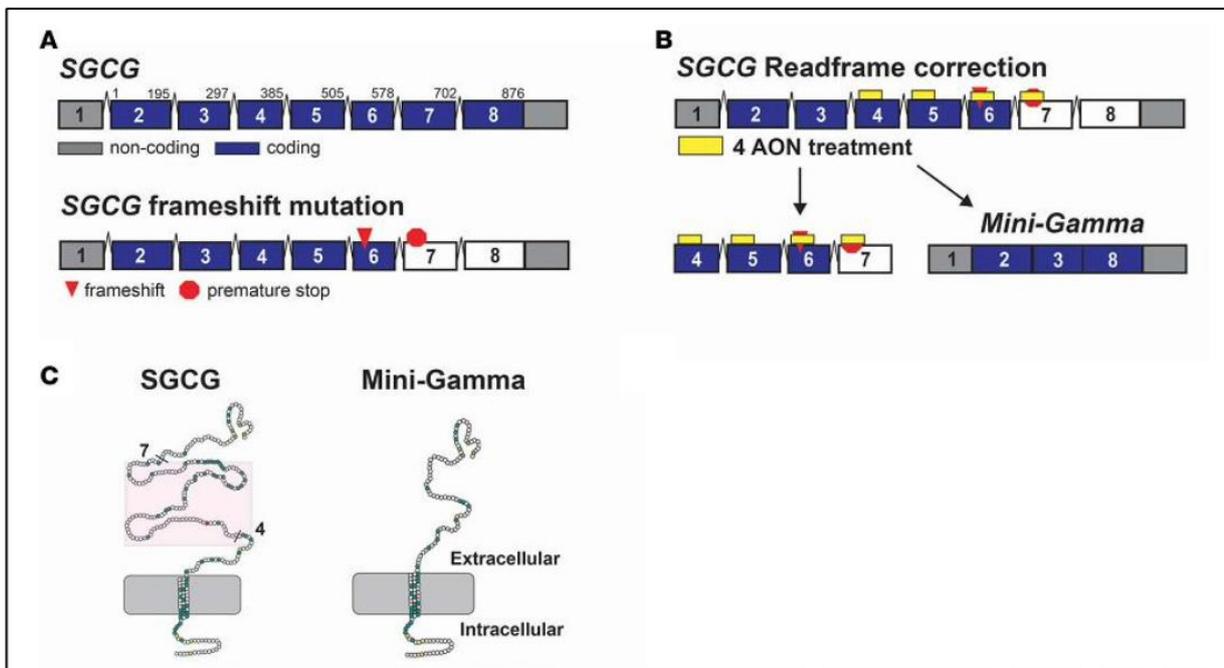


Figure 73 : Stratégie de saut d'exon pour traiter la LGMDR5. [108]

2. Prise en charge orthopédique :

A. Kinésithérapie motrice :

La rééducation comprend différents moyens dont l'utilisation et la fréquence sont liés à la forme évolutive ainsi que le stade d'évolution. Parmi ces moyens nous notons :

a. La kiné- balnéothérapie :

Réalisée à température de confort (30 à 35°) et souvent couplée à la kinésithérapie, elle permet, grâce à la chaleur et à l'apesanteur, un travail sans fatigue. Elle a un effet myorelaxant et antalgique. Elle permet aussi de lutter contre les complications de l'immobilisation. Elle est contre-indiquée si présence d'une cardiomyopathie [3].

b. Les massages :

Représentent une préparation indispensable avant la séance de kinésithérapie comparable à un échauffement précédent l'effort physique. Ils sont pratiqués pour leur effet décontracturant, relaxant, antalgique et trophique. Bien conduits, les massages sont indiqués, quel que soit l'âge du patient [3].

c. La kinésithérapie:

1. Les mobilisations passives et postures :

Manuelles ou mécaniques, elles luttent contre l'enraidissement, les déséquilibres et les rétractions. Elles participent à l'entretien articulaire pour préserver la fonction [3].

2. Les mobilisations actives :

Peuvent participer à l'entretien articulaire si conduites avec prudence et de manière adaptée à chaque cas. Il faut s'assurer de l'absence de fatigue et d'un temps de repos suffisant [3].

B. Appareillage :

Il a plusieurs objectifs : prévenir ou corriger les déformations orthopédiques, en sachant qu'il est plus facile de maintenir une bonne position que de corriger une déformation installée ; préserver, faciliter ou suppléer une fonction ; assurer un meilleur confort.

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

Parmi ces moyens, on retrouve **les orthèse de nuit** qui ont pour but principal de lutter contre les attitudes vicieuses des membres inférieurs, **les orthèses de jour**, surtout celles des membres inférieurs pour les enfants ASI leur permettant de prolonger les possibilités de marche ainsi que la verticalisation, **les orthèses du tronc** pour lutter contre les déformations rachidiennes (scoliose, cyphose, lordose) et finalement **la verticalisation** dont les avantages sont multiples : croissance plus harmonieuse du bassin et des membres inférieurs, prévention du flessum de hanche, prévention de l'ostéoporose, amélioration du transit intestinal, meilleure socialisation. Elle doit figurer parmi les priorités, et ce dès le plus jeune âge [3].

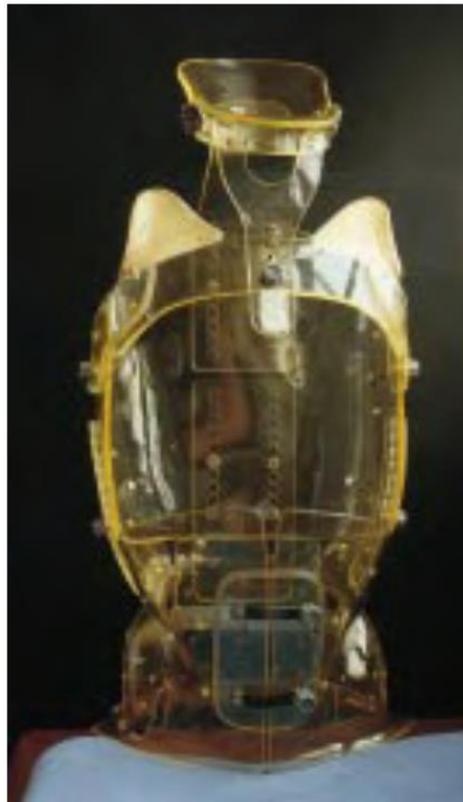


Figure 74 : Le corset gatchois . [3]

Il reste la référence pour le traitement palliatif des déformations du tronc dans les amyotrophies spinales infantiles. [3]

C. La chirurgie :

Elle trouve son indication quand la déformation s'installe.

a. Chirurgie des membres inférieurs :

Les indications sont devenues plus rares depuis l'amélioration de la prévention des déformations orthopédiques. Cette chirurgie a pour but de corriger les rétractions (ténectomies étagées, transpositions tendineuses, allongement du tendon d'Achille) mais aussi les luxations (ostéotomie de varisation du fémur et/ou du bassin, double arthrodèse sous-astragaliennne et médiotarsienne) si celles-ci s'avèrent rebelles au traitement classique [3].

b. Chirurgie des membres supérieurs :

Les indications sont d'autant plus rares que celle des membres inférieurs.

c. Chirurgie du tronc :

Elle a changé de manière significative le pronostic fonctionnel et vital des patients présentant une myopathie.

L'arthrodèse vertébrale vise à obtenir un rachis stable, à réduire les déformations au maximum et à limiter les conséquences respiratoires résultant de ces déformations [3].

1. Epiphysiodèse antérieure :

Trouve son indication dans la scoliose associée à un dos creux où le retentissement respiratoire est maximal notamment dans les cas graves d'ASI. Cette intervention permet de redonner un peu de cyphose thoracique [3].

2. Arthrodèse vertébrale postérieure :

Intervention de choix pour les scolioses ou cyphoscolioses d'origine neuromusculaire. Elle est réalisée idéalement après 13 ans d'âge osseux pour éviter l'effet villebrequin mais pas trop tard pour éviter les complications cardiaque (surtout dans la DMD) [3].

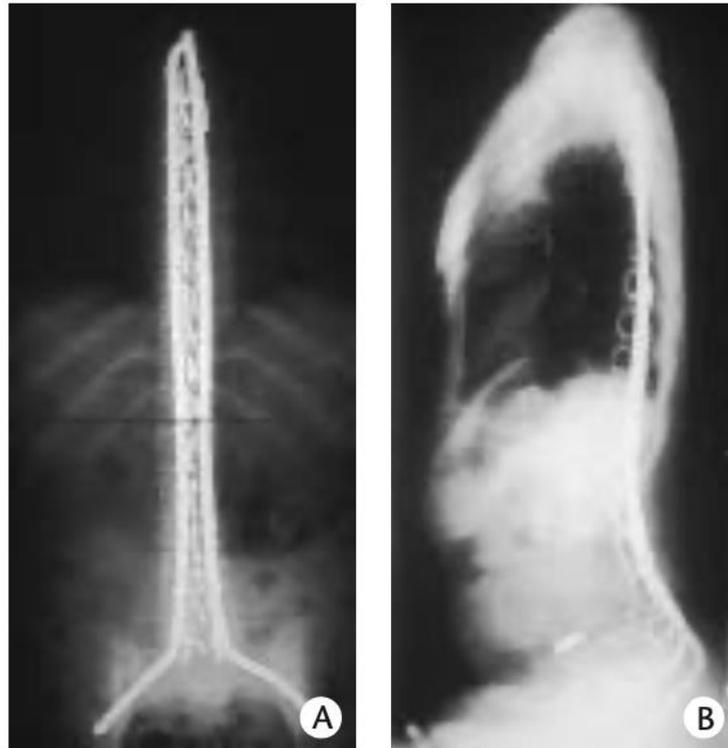


Figure 75 : La chirurgie rachidienne a transformé le confort des patients myopathes.

La technique de Luque est particulièrement indiquée chez le patient atteint de myopathie de Duchenne, et ce même pour des scolioses à faible rayon de courbure

[3].

3. Prise en charge respiratoire :

Elle est d'autant plus importante que l'enfant est jeune et que la croissance de son thorax et de ses alvéoles pulmonaires n'est pas terminée.

A. Ventilation:

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

- Une ventilation nasale de nuit à un stade initial où les premiers problèmes sont nocturnes, avec retentissement sur les gaz du sang le jour (mesure de l'oxygène et du gaz carbonique dans le sang artériel);
- Une ventilation de jour, soit par voie nasale ou buccale exclusive si ce moyen est bien toléré et efficace, soit par trachéotomie dans le cas contraire.

B. Kinésithérapie respiratoire :

La kinésithérapie de désencombrement des épisodes de surinfection broncho-pulmonaire afin d'éviter une aggravation des difficultés respiratoires. En kinésithérapie, ces moyens de drainage sont soit manuels soit posturaux ou instrumentaux (aspiration, fluidification, aide à la toux et à l'expiration).

4. Prise en charge cardiaque :

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

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

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

5. Prise en charge digestive et nutritionnelle :

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

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

6. Aides techniques :

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

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

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

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

VI. Conseil génétique :

1. Intérêt :

Le conseil génétique a pour but d'évaluer le risque de survenue ou de récurrence d'une maladie, notamment dans notre cas **la maladie de Duchenne, la gamma-sarcoglycanopathie ou l'amyotrophie spinale proximale**, dans la descendance d'un couple, de proposer à celui-ci les différentes solutions de prévention qui s'offrent à lui et de l'aider dans sa décision.

Idéalement, le conseil génétique doit être donné avant une grossesse, ce qui laisse le temps de préciser le diagnostic, de compléter l'enquête familiale, de réaliser d'éventuels examens complémentaires et d'accompagner psychologiquement le couple dans sa décision.

A. Conseil génétique en fonction du mode de transmission :

Les modes de transmission sont différents, parfois pour la même maladie, alors le conseil génétique sera différent, en fonction.

a. Conseil génétique d'une affection autosomique récessive :

Dans notre cas, ceci concerne l'amyotrophie spinale et les sarcoglycanopathies.

Dans une affection autosomique récessive, chaque parent d'un enfant atteint est hétérozygote pour une anomalie du gène en cause. Pour un couple ayant un premier enfant atteint, le risque de récurrence est de 25 % à chaque grossesse.

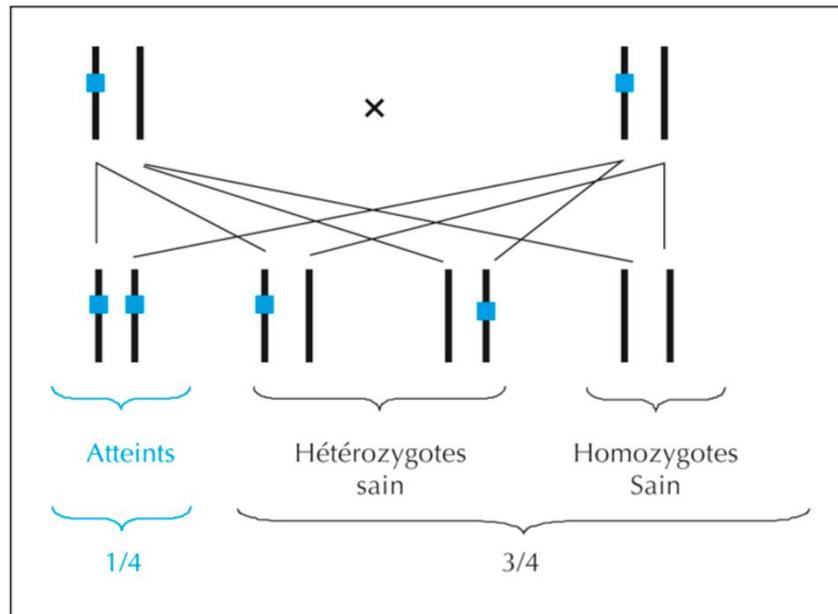


Figure 76 : Schéma représentant le mode de transmission autosomique récessive.

Le risque d'avoir un enfant atteint est de 1 sur 4.

Dans 3 cas sur 4, l'enfant sera sain.

Dans ce cas alors, l'analyse génétique sera proposée à des couples présentant des caractéristiques particulières notamment :

- Un couple ayant déjà eu un enfant atteint d'une affection autosomique récessive
- Un couple ayant interrompu une grossesse après un diagnostic prénatal.
- Un couple dont l'un des membres est atteint d'une des affections ou est porteur de l'anomalie génétique.
- D'un couple dont l'un des membres (ou les deux) a un ou plusieurs apparentés atteints de la maladie ou est porteur de l'anomalie génétique.
- Dans le cas d'une union entre apparentés, une analyse génétique pourra être proposée au conjoint d'une personne hétérozygote saine, à la recherche de la mutation familiale.

b. Conseil génétique d'une affection liée au chromosome X :

Parmi les MNM liées au chromosome X les plus fréquentes, on retrouve les dystrophinopathies dont la maladie de Duchenne.

Comme toute transmission liée au chromosome X, ces MNM touchent plus particulièrement les garçons, et les femmes conductrices sont asymptomatiques la plupart du temps.

Pour un garçon présentant l'une de ces pathologies liées au chromosome X, l'anomalie génétique peut être soit héritée de la mère (le père transmet nécessairement son chromosome Y), soit être apparue de novo chez l'enfant.

Si la mère porte l'anomalie génétique, elle a alors un risque de 50 % de la transmettre à chaque grossesse. Dans ce cas, s'il s'agit d'une fille, elle sera conductrice et, s'il s'agit d'un garçon, il développera la maladie.

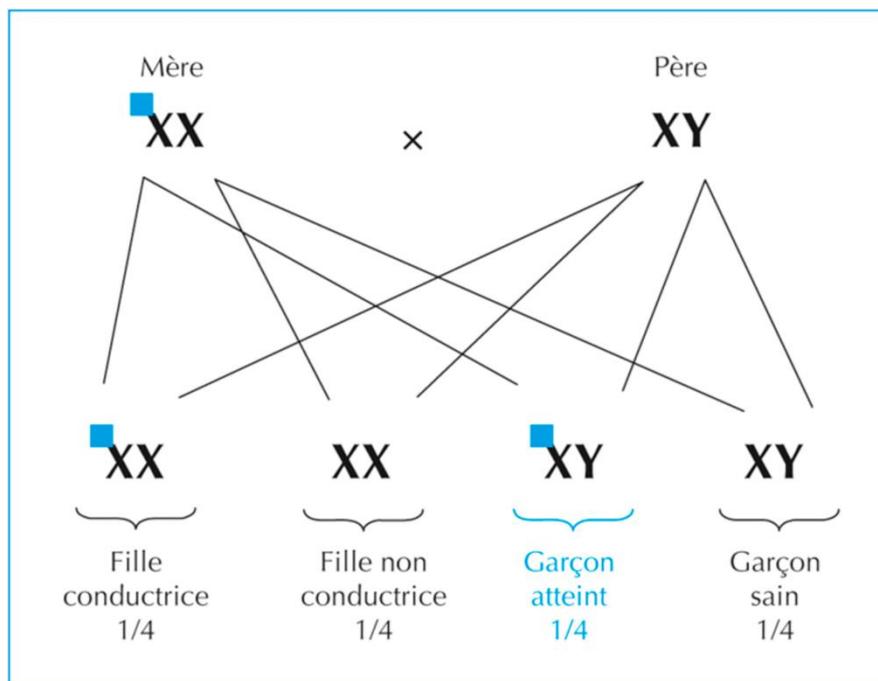


Figure 77 : Schéma représentant le mode de transmission lié au chromosome X.

Si l'anomalie génétique est survenue de manière sporadique, il existe un risque de récurrence résiduel très faible, lié au risque théorique de mosaïque germinale. Néanmoins, ce risque semble plus élevé dans la DMD (estimé à 10 %). De ce fait, un diagnostic prénatal est proposé plus largement pour une future grossesse. Et, pour les sœurs d'un enfant atteint, il sera proposé de rechercher la mutation familiale chez elles dans tous les cas, que la mère soit conductrice ou non. Dans ce cas, le test génétique leur sera proposé à partir de leur majorité si elles le souhaitent, ou plus tard, lorsqu'elles auront un projet parental, avant de débiter une grossesse.

Une enquête familiale plus large est indispensable si la mère d'un enfant atteint est conductrice.

En effet, le conseil génétique propose également, de façon systématique, une enquête familiale afin de déterminer le statut de toutes les autres femmes transmettrices potentielles dans la famille.

2. Diagnostic prénatal et diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic préimplantatoire (DPI) sont proposés dans un cadre légal précis par les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN). Ces deux procédures demandent une grande rigueur dans l'information donnée, ainsi qu'un soutien psychologique attentif pour des couples souvent déjà très éprouvés.

A. Le diagnostic prénatal invasif

Le diagnostic anténatal est obtenu à partir de prélèvements de tissus qui enveloppent le fœtus. Ces tissus possèdent le même patrimoine génétique que l'embryon. Il est possible d'effectuer des prélèvements : des villosités chorales (choriocentèse), du liquide amniotique (amniocentèse) ou du sang foetal.

La méthode de prélèvement fœtal choisie sera en fonction de plusieurs facteurs (pathologie, risque de récurrence, obstétricien...) et pourra être réalisée par biopsie de trophoblaste ou amniocentèse. Le terme de réalisation sera de 11 à 14 SA pour la première méthode et à partir de 14-15 SA pour la deuxième.

Quel que soit la méthode encourue, il existe un risque de fausse couche.

Pour les affections liées au chromosome X, la première étape sera souvent un prélèvement sanguin chez la mère vers 10 SA, visant à déterminer le sexe de l'enfant à naître. Ainsi, s'il s'agit d'une fille il ne sera souvent pas nécessaire de pratiquer de geste invasif. S'il s'agit d'un garçon, un prélèvement fœtal sera réalisé.

B. Le diagnostic prénatal non invasif (DPNNI):

Dans les dernières années, le diagnostic prénatal non-invasif est devenu une réalité. Le DPNNI consiste à étudier l'ADN fœtal provenant du sang maternel.

En effet, le sang d'une femme enceinte contient à la fois de petits fragments d'ADN maternel et de l'ADN fœtal provenant du placenta. Cela permet d'analyser le matériel chromosomique fœtal à partir d'une prise de sang chez la mère.

La combinaison avec la technologie de séquençage massivement parallèle a permis d'établir un diagnostic sensible et spécifique pour la détection des aneuploïdies. Dans les deux études publiées par Parks et al [131], [237] , il a été prouvé que les dépistage prénatal non-invasif peut être mis en œuvre dans la pratique clinique pour le diagnostic des maladies monogéniques telles que la dystrophie musculaire de Duchenne ou l'amyotrophie spinale infantile.

C. Le diagnostic préimplantatoire

Le DPI est une alternative au DPN mais il est rarement proposé en première intention.

Le DPI oblige le recours à une fécondation in vitro (FIV) avec injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI). Le diagnostic moléculaire est réalisé sur un embryon de 3 jours par PCR. Il est recommandé de prélever et d'analyser indépendamment deux blastomères provenant du même embryon, afin d'augmenter la fiabilité du diagnostic. Seuls les embryons sans l'anomalie génétique recherchée seront réimplantés dans l'utérus pour obtenir une grossesse.

CONCLUSION

Les maladies neuromusculaires d'origine génétique constituent un groupe hétérogène de maladies ayant pour point commun l'atteinte de l'unité motrice. Que ce soit le cas des dystrophies musculaires (Duchenne ou gammasarcoglycanopathie) ou l'amyotrophie spinale, le tableau clinique est dominé par l'installation d'une faiblesse musculaire progressive ou une hypotonie évoluant vers des complications orthopédiques, cardiaques et respiratoires.

La stratégie diagnostique repose sur un interrogatoire approfondi qui recherchera principalement le mode d'installation, la consanguinité et les cas similaires dans la famille, un examen clinique précis pour déceler les complications ainsi que des examens complémentaires notamment un dosage de CPK et un EMG qui différenciera l'atteinte musculaire de l'atteinte nerveuse. La confirmation diagnostique se fera alors par étude génétique.

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.

PERSPECTIVES :

Vu la grande hétérogénéité clinique et génétique de ce groupe de maladies, la grande problématique qui se pose est la mauvaise connaissance de leurs bases génétiques, ce qui rend donc difficile d'établir une corrélation précise entre génotype et phénotype. En effet, à travers ce travail de recherche, nous avons utilisé des techniques classiques pour le diagnostic moléculaire en ciblant les mutations les plus fréquentes. Cependant, la plus grande majorité des patients qu'on n'a pas intégré dans l'étude et qui étaient adressés pour suspicion clinique de l'une de ces pathologies n'étaient pas porteurs de ces mutations.

Essayer d'identifier les différentes mutations génétiques causales de cet ensemble très hétérogène de maladies en utilisant de nouvelles techniques de diagnostic génétique, tels que le séquençage à haut débit (ou séquençage de nouvelle génération), qui permettent de séquencer simultanément un panel de gènes, voire le génome entier, en cherchant de nouveaux gènes ou d'identifier de nouvelles anomalies génétiques dans des gènes connus, aura pour objectif de mieux connaître les différentes composantes génétiques de ces maladies ainsi que les différents mécanismes en jeu, pour la mise en place d'une meilleure prise en charge des patients.

RÉSUMÉS

Résumé

Les maladies neuromusculaires (MNM) constituent un groupe hétérogène de pathologies qui ont pour dénominateur commun l'atteinte de l'unité motrice à différents niveaux et sont quasiment toutes d'origine génétique. Leur tableau clinique peut différer mais elles sont presque toutes caractérisées par l'installation d'une perte progressive de la force musculaire qui va retentir par la suite principalement sur les fonctions articulaires, cardiaques et respiratoires. Ces deux dernières mettront en jeu le pronostic vital de ces patients.

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE :

- ☞ Décrire les différents aspects cliniques des maladies neuromusculaires les plus fréquentes chez notre population.
- ☞ Décrire le profil moléculaire de ces maladies chez notre population.
- ☞ Comparer les résultats obtenus avec les données de la littérature et surtout attirer l'attention sur ces maladies orphelines dans notre pays, et soulever les difficultés de diagnostic.

PATIENTS ET MÉTHODES : Notre travail représente une étude rétrospective descriptive de 27 patients adressés par le service de pédiatrie et de neurologie du CHU Hassan II Fès pour suspicion d'une maladie neuromusculaire et dont le diagnostic a été confirmé par étude génétique au Laboratoire de Génétique du CHU Hassan II, sur une période de 3 ans entre Janvier 2018 et Décembre 2020.

RÉSULTATS : La répartition de nos malades était comme suit : 41% DMD, 41% ASI et 18% LGMDR 5. Le sexe ratio H/F était de 2,86 :1 avec une prédominance masculine. Le taux de consanguinité était de 33%. L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était de 9,42 ans avec des extrêmes allant de 8 mois à 30 ans. L'âge moyen d'apparition des symptômes était de 3,57 avec des extrêmes allant de la

naissance à 8 ans. La majorité de nos patients sont ramedistes et donc issus d'un niveau socio-économique bas. Parmi les premiers symptômes les plus fréquents nous retrouvons une difficulté à la marche (62,96%), une hypotonie (18,5%), une difficulté à monter les escaliers (14,8%) et une fatigabilité musculaire (11,1%). Les explorations paracliniques réalisées étaient le dosage des CPK qui sont revenus élevés chez 30% des patients, l'EMG qui a concerné 33% des patients et qui montrait un tracé myogène chez 15% des cas et un tracé en faveur d'une ASI (atteinte de la corne antérieure) chez 18% des cas.

Une étude génétique positive (critère d'inclusion) a concerné tous nos patients. Nous avons retrouvé une délétion du gène DMD par PCR multiplex chez 41%, une délétion de l'exon 7 du gène SMN par PCR-RFLP chez 41%, présence de la mutation c.525delT par PCR/séquençage chez 15% et un cas DMD - et SGCG +. L'évolution a été marquée par l'apparition de déformations orthopédiques (scoliose 1 cas DMD et pieds plats chez 1 cas DMD, MI et MS 1 cas g-SG), de la perte de la marche chez 30% des cas et de complications cardiaques (1 cas ASI) et respiratoires (3 cas ASI, 2 cas DMD et 1 cas LGMDR5).

CONCLUSION: La prise en charge de ces malades se fait de manière multidisciplinaire. Un diagnostic précoce ainsi qu'une surveillance rapprochée sont nécessaires pour améliorer le confort et la qualité de vie de ces patients.

ABSTRACT

Neuromuscular diseases (NMD) are a heterogeneous group of pathologies which have as a common denominator the involvement of the motor unit at different levels and almost all have a genetic origin. Their clinical picture may differ but they are almost all characterized by the onset of a progressive muscle weakness which will subsequently affect mainly joint, cardiac and respiratory functions. These last two will put the vital prognosis of these patients at risk.

OBJECTIVES OF THE STUDY:

- ☞ Describe the different clinical aspects of the most frequent neuromuscular diseases in our population.
- ☞ Describe the molecular profile of these diseases in our population.
- ☞ Compare the results obtained with the data in the literature and above all draw attention to these orphan diseases in our country, and raise the diagnostic difficulties.

PATIENTS AND METHODS: Our work represents a descriptive retrospective study of 27 patients referred by the pediatrics and neurology department of CHU Hassan II Fez for suspicion of a neuromuscular disease and whose diagnosis was confirmed by genetic study at the Genetics Laboratory of CHU Hassan II, over a period of 3 years between January 2018 and December 2020.

RESULTS: The distribution of our patients was as follows: 41% DMD, 41% SMA and 18% LGMDR 5. The sex ratio M / F was 2.86: 1 with a male predominance. The consanguinity rate was 33%. The average age of our patients at diagnosis was 9.42 years with ranges ranging from 8 months to 30 years. The mean age of onset of symptoms was 3.57 with ranges ranging from birth to 8 years. The majority of our patients come from a low socio-economic level. Among the most frequent first

symptoms we find difficulty walking (62.96%), hypotonia (18.5%), difficulty climbing stairs (14.8%) and muscle weakness (11.1%). The paraclinical explorations carried out were the dosage of CPK which returned high in 30% of the patients, the EMG which concerned 33% of the patients and which showed a myogenic trace in 15% of the cases and a trace in favor of a SMA (damage to the anterior horn) in 18% of cases.

A positive genetic study (inclusion criteria) concerned all our patients. We found a deletion of the DMD gene by multiplex PCR in 41%, a deletion of exon 7 the SMN gene by PCR-RFLP in 41%, presence of the c.525delT mutation by PCR / sequencing in 15% and one case DMD – and SGCG +. The evolution was marked by the appearance of orthopedic deformities (scoliosis 1 case DMD, flat feet 1 case DMD, MI and MS 1 case LGMDR 5), loss of walking in 30% of cases and cardiac (1 case of SMA) and respiratory complications (3 cases SMA, 2 cases DMD and 1 case LGMDR 5).

CONCLUSION: The care of these patients is multidisciplinary. Early diagnosis and close monitoring are necessary to improve the comfort and quality of life of these patients.

ملخص

الأمراض العصبية العضلية (NMD) هي مجموعة غير متجانسة من الأمراض التي لها قاسم مشترك يتمثل في تورط الوحدة الحركية على مستويات مختلفة وجميعها تقريباً لها أصل وراثي. قد تختلف صورتهم السريرية ولكنها تتميز جميعها تقريباً ببداية ضعف عضلي تدريجي والذي سيؤثر لاحقاً بشكل أساسي على وظائف المفاصل والقلب والجهاز التنفسي. هذان الأخيران سيعرضان التشخيص الحيوي لهؤلاء المرضى للخطر.

أهداف الدراسة:

- وصف الجوانب السريرية المختلفة للأمراض العصبية والعضلية الأكثر شيوعاً في مجتمعنا.
- وصف المظهر الجزيئي لهذه الأمراض في مجتمعنا.
- مقارنة النتائج التي تم الحصول عليها مع البيانات الموجودة في الأدبيات وقبل كل شيء لفت الانتباه إلى هذه الأمراض اليتيمة في بلدنا ، ورفع الصعوبات التشخيصية.

المرضى و الأساليب: يمثل عملنا دراسة وصفية بأثر رجعي لـ 27 مريضاً تم إحالتهم من قبل قسم طب الأطفال وطب الأعصاب في CHU حسن الثاني فاس للاشتباه في إصابتهم بمرض عصبي عضلي وتم تأكيد تشخيصهم من خلال دراسة وراثية في مختبر الوراثة في CHU الحسن الثاني ، على مدى فترة 3 سنوات بين يناير 2018 وديسمبر 2020.

النتائج: كان توزيع مرضانا على النحو التالي: 41% DMD و 41% SMA و 18% LGMDR 5.

كانت نسبة الجنس $M / F = 2.86:1$ مع غلبة الذكور. كانت نسبة القرابة 33%. كان متوسط عمر مرضانا عند التشخيص 9.42 سنة مع نطاقات تتراوح من 8 أشهر إلى 30 سنة. كان متوسط عمر ظهور الأعراض 3.57 مع نطاقات تتراوح من الولادة إلى 8 سنوات. غالبية مرضانا يأتون من مستوى اجتماعي واقتصادي منخفض. من بين الأعراض الأولى المتكررة نجد صعوبة في المشي (62.96%) ونقص التوتر (18.5%) وصعوبة صعود السلالم (14.8%) وضعف العضلات (11.1%). كانت الاستكشافات السريرية التي تم إجراؤها هي جرعة CPK التي عادت عالية في 30% من المرضى ، و EMG الذي شمل 33% من المرضى والذي أظهر أثراً عضلياً في 15% من الحالات وأثراً لصالح SMA (تلف القرن الأمامي) في 18% من الحالات. اهتمت دراسة وراثية إيجابية (معايير الاشتغال) بجميع مرضانا. وجدنا حذفاً للجين DMD بواسطة PCR متعدد الإرسال (multiplex) في 41% ، وحذف exon 7 لجين SMN بواسطة PCR-RFLP في 41% ، ووجود

طفرة c.525delT بواسطة PCR / التسلسل (séquençage) في 15٪ وحالة واحدة DMD - و
+SGCG.

تميز التطور بظهور تشوهات العظام (الجنف 1 حالة DMD ، قدم مسطحة 1 حالة DMD ، MI و
MS 1 حالة 5 LGMDR) ، فقدان المشي في 30 ٪ من الحالات والقلب (حالة واحدة من SMA) ومضاعفات
في الجهاز التنفسي (3 حالات SMA ، 2 حالة DMD و 1 حالة 5 LGMDR).

الخلاصة : رعاية هؤلاء المرضى متعددة التخصصات. التشخيص المبكر والمراقبة الدقيقة ضروريان
لتحسين راحة وجود حياة هؤلاء المرضى.

ANNEXE

Fiche de renseignements cliniques et paracliniques de patients porteurs d'une maladie neuromusculaire

Fiche d'exploitation :

Identité du patient :

Cas N° :

- Nom et prénom :
- IP :
- Sexe :
- Date de naissance : Age :
- Adresse :
- Numéro de téléphone :
- Couverture sociale :

Antécédents :

- Consanguinité : oui non
- Cas similaires dans la famille : oui non
Si oui préciser le lien de parenté :
- Antécédents maternels :
 - Grossesse :
 - Accouchement :
- Période néonatale :
- Développement psychomoteur : normal anormal
- Scolarité : oui non

Age de début des symptômes :

Premier symptôme :

Examen clinique :

I. Nourrissons et nouveau-né :

- Hypotonie : oui non
- Motricité spontanée : oui non
- Atrophie musculaire : oui non
- Reflexes archaïques : présents absents
- ROT : oui non
- Fasciculations de la langue : oui non
- Fasciculations des membres : oui non

- Troubles respiratoires : oui non
Si oui décrire
- Troubles de la succion : oui non
- Troubles de la déglutition : oui non
- Déformations articulaires : oui non
Si oui décrire :
- Malformations cardiaques : oui non
Si oui décrire :

- Evolution :
Décès : oui non
Si oui préciser l'âge et la cause du décès :

II. Enfant et adulte :

- Développement psychomoteur : normal perturbé
- Troubles de la marche : oui non
Si oui, décrire :
- Déficit moteur : oui non
Si oui : MS MI
- Hypotonie : oui non
Si oui : MS MI
- Réflexes ostéo-tendineux (ROT) :
+ MS : présents abolis
+ MI : présents abolis
- Hypertrophie des mollets : oui non
- Atrophie musculaire : oui non
Si oui : proximale distale
- Signe du tabouret : présent absent
- Signe de Gowers : présent absent
- Fasciculations de la langue : oui non

- Fasciculations des mains : oui non
- Sensibilité : conservée diminuée
- Fonctions cognitives : normales altérées
- Déformations articulaires : oui non
Si oui : MS MI rachis
- Troubles respiratoires : oui non
Si oui décrire :
- Troubles digestifs : oui non
Si oui décrire :
- Malformations cardiaques : oui non
Si oui décrire :
- Evolution :
Décès : oui non
Si oui préciser l'âge et la cause :

Examens complémentaires :

- *CPK* : réalisé non réalisé
Résultat :
- *EMG* : réalisé non réalisé
Résultat :
- *Biopsie musculaire* : réalisé non réalisé
Résultat :
- *Etude génétique* : réalisé non réalisé
Résultat :
- *Autres examens complémentaires* :

Diagnostic retenu :

BIBLIOGRAPHIE

- [1] U. F. O. Themes, « 24: Myopathies | Medicine Key ». <https://clemedicine.com/24-myopathies/> (consulté le déc. 13, 2021).
- [2] « principales MNM ». Consulté le: oct. 27, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.myobase.org/doc_num.php?explnum_id=15678
- [3] J.-A. Urtizbera, W. Boucharef, et M. Frischmann, « Maladies neuromusculaires : évolution des concepts médicocientifiques et des pratiques de soins », *Neuropsychiatr. Enfance Adolesc.*, vol. 56, n° 2, p. 51-57, mars 2008, doi: 10.1016/j.neurenf.2007.12.003.
- [4] M. Vanasse, *Les maladies neuromusculaires chez l'enfant et l'adolescent*. Editions du CHU Sainte-Justine, 2004.
- [5] B. Chabrol, J. Mancini, O. Dulac, M. Arthuis, et G. Ponsot, *Neurologie pédiatrique*. Flammarion médecine-sciences, 2010.
- [6] « Diagnostic_des_maladies_neuromusculaires_170529-1.pdf ». Consulté le: août 08, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.aidants44.fr/wp-content/uploads/2018/06/Diagnostic_des_maladies_neuromusculaires_170529-1.pdf
- [7] A. P. Monaco, C. J. Bertelson, S. Liechti-Gallati, H. Moser, et L. M. Kunkel, « An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus », *Genomics*, vol. 2, n° 1, p. 90-95, janv. 1988, doi: 10.1016/0888-7543(88)90113-9.
- [8] M. Koenig, A. P. Monaco, et L. M. Kunkel, « The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein », *Cell*, vol. 53, n° 2, p. 219-228, avr. 1988, doi: 10.1016/0092-8674(88)90383-2.
- [9] F. Muntoni, S. Torelli, et A. Ferlini, « Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes », *Lancet Neurol.*, vol. 2, n° 12, p. 731-740, déc. 2003, doi: 10.1016/S1474-4422(03)00585-4.

- [10] S. S. Murugan, C. Arthi, N. Thilothammal, et B. R. Lakshmi, « Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy using molecular methods », *Indian J. Med. Res.*, vol. 137, n° 6, p. 1102, 2013.
- [11] « Structure du gène DMD — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre ». <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/evolution/accompagnement-pedagogique/accompagnement-au-lycee/terminale-2020/la-terre-la-vie-et-l-organisation-du-vivant/genetique-et-evolution/dmd/structure-du-gene-dmd.png/view> (consulté le déc. 19, 2021).
- [12] F. Daoud *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.*, vol. 18, n° 20, p. 3779-3794, 2009.
- [13] L. Jones, M. Naidoo, L. R. Machado, et K. Anthony, « The Duchenne muscular dystrophy gene and cancer », *Cell. Oncol. Dordr.*, vol. 44, n° 1, p. 19-32, 2021, doi: 10.1007/s13402-020-00572-y.
- [14] O. Vacca, « Therapeutic potential of dystrophin-dp71 and retinal barriers », avr. 2014.
- [15] S. Le, M. Yu, L. Hovan, Z. Zhao, J. Ervasti, et J. Yan, « Dystrophin as a molecular shock absorber », *ACS Nano*, vol. 12, n° 12, p. 12140-12148, 2018.
- [16] J. M. Lionarons *et al.*, « Dystrophin is expressed in smooth muscle and afferent nerve fibers in the rat urinary bladder », *Muscle Nerve*, vol. 60, n° 2, p. 202-210, 2019.
- [17] E. Le Rumeur, « Dystrophin and the two related genetic diseases, Duchenne and Becker muscular dystrophies », *Bosn. J. Basic Med. Sci.*, vol. 15, n° 3, p. 14, 2015.

- [18] Y. Péréon, S. Mercier, et A. Magot, « Physiopathologie de la dystrophie musculaire de Duchenne », *Arch. Pédiatrie*, vol. 22, n° 12, p. 12S18–12S23, déc. 2015, doi: 10.1016/S0929–693X(16)30004–5.
- [19] C. Fernandez, C. Halbert, A. Maues de Paula, D. Figarella–Branger, B. Chabrol, et J.–F. Pellissier, « Dystrophies musculaires liées au gène DMD : myopathie de Duchenne, myopathie de Becker, formes féminine et atypiques », *EMC – Neurol.*, vol. 7, n° 4, p. 1-15, janv. 2010, doi: 10.1016/S0246–0378(10)43869–5.
- [20] K. P. Campbell et S. D. Kahl, « Association of dystrophin and an integral membrane glycoprotein », *Nature*, vol. 338, n° 6212, p. 259-262, mars 1989, doi: 10.1038/338259a0.
- [21] S. H. Lee, J. H. Lee, K.–A. Lee, et Y.–C. Choi, « Clinical and genetic characterization of female dystrophinopathy », *J. Clin. Neurol.*, vol. 11, n° 3, p. 248-251, 2015.
- [22] E. M. Hoogerwaard *et al.*, « Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study », *The Lancet*, vol. 353, n° 9170, p. 2116-2119, 1999.
- [23] V. Venugopal et S. Pavlakis, « Duchenne Muscular Dystrophy », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Consulté le: oct. 28, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482346/>
- [24] S. Crisafulli, J. Sultana, A. Fontana, F. Salvo, S. Messina, et G. Trifirò, « Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta–analysis », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 15, p. 141, juin 2020, doi: 10.1186/s13023–020–01430–8.

- [25] J. Jeppesen, A. Green, B. F. Steffensen, et J. Rahbek, « The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977–2001: prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 13, n° 10, p. 804-812, déc. 2003, doi: 10.1016/S0960-8966(03)00162-7.
- [26] F. L. M. Norwood, C. Harling, P. F. Chinnery, M. Eagle, K. Bushby, et V. Straub, « Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population », *Brain*, vol. 132, n° 11, p. 3175-3186, nov. 2009, doi: 10.1093/brain/awp236.
- [27] J. K. Mah, L. Korngut, J. Dykeman, L. Day, T. Pringsheim, et N. Jette, « A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 24, n° 6, p. 482-491, juin 2014, doi: 10.1016/j.nmd.2014.03.008.
- [28] M. Rasmussen, K. Risberg, A. Vøлло, et O. Skjeldal, « Neuromuscular disorders in children in South-Eastern Norway », *J. Pediatr. Neurol.*, vol. 10, n° 02, p. 095-100, juill. 2015, doi: 10.3233/JPN-2012-0542.
- [29] P. A. Romitti *et al.*, « Prevalence of Duchenne and Becker Muscular Dystrophies in the United States », *Pediatrics*, vol. 135, n° 3, p. 513-521, mars 2015, doi: 10.1542/peds.2014-2044.
- [30] E. Ramos, J. G. Conde, R. A. Berrios, S. Pardo, O. Gómez, et M. F. Mas Rodríguez, « Prevalence and Genetic Profile of Duchene and Becker Muscular Dystrophy in Puerto Rico », *J. Neuromuscul. Dis.*, vol. 3, n° 2, p. 261-266, mai 2016, doi: 10.3233/JND-160147.
- [31] G. Nigro *et al.*, « Prospective study of X-linked progressive muscular dystrophy in campania », *Muscle Nerve*, vol. 6, n° 4, p. 253-262, mai 1983, doi: 10.1002/mus.880060403.

- [32] A. J. van Essen, H. F. M. Busch, G. J. te Meerman, et L. P. ten Kate, « Birth and population prevalence of Duchenne muscular dystrophy in the Netherlands », *Hum. Genet.*, vol. 88, n° 3, p. 258-266, janv. 1992, doi: 10.1007/BF00197256.
- [33] J. Dooley, K. E. Gordon, L. Dodds, et J. MacSween, « Duchenne Muscular Dystrophy: A 30-Year Population-Based Incidence Study », *Clin. Pediatr. (Phila.)*, vol. 49, n° 2, p. 177-179, févr. 2010, doi: 10.1177/0009922809347777.
- [34] J. R. Mendell *et al.*, « Evidence-based path to newborn screening for duchenne muscular dystrophy », *Ann. Neurol.*, vol. 71, n° 3, p. 304-313, mars 2012, doi: 10.1002/ana.23528.
- [35] A. Nalini *et al.*, « Duchenne muscular dystrophy: A clinical, histopathological and genetic study at a neurology tertiary care center in southern India », *Neurol. India*, vol. 57, n° 6, p. 734, 2009, doi: 10.4103/0028-3886.59468.
- [36] V. Humbertclaude *et al.*, « Variabilité phénotypique et corrélations génotype-phénotype des dystrophinopathies : contribution des banques de données », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 169, n° 8-9, p. 583-594, août 2013, doi: 10.1016/j.neurol.2013.04.004.
- [37] S. H. Wong *et al.*, « A mixed methods study of age at diagnosis and diagnostic odyssey for Duchenne muscular dystrophy », *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 23, n° 10, p. 1294-1300, oct. 2015, doi: 10.1038/ejhg.2014.301.
- [38] A. D'Amico *et al.*, « Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy in Italy in the last decade: Critical issues and areas for improvements », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 27, n° 5, p. 447-451, mai 2017, doi: 10.1016/j.nmd.2017.02.006.
- [39] J. C. van den Bergen *et al.*, « Forty-Five Years of Duchenne Muscular Dystrophy in The Netherlands », *J. Neuromuscul. Dis.*, vol. 1, n° 1, p. 99-109, 2014, doi: 10.3233/JND-140005.

- [40] K. J. Counterman, P. Furlong, R. T. Wang, et A. S. Martin, « Delays in diagnosis of Duchenne muscular dystrophy: An evaluation of genotypic and sociodemographic factors », *Muscle Nerve*, vol. 61, n° 1, p. 36-43, janv. 2020, doi: 10.1002/mus.26720.
- [41] S. Dey *et al.*, « Genetic and clinical profile of patients of Duchenne muscular dystrophy: Experience from a tertiary care center in Eastern India », *Indian Pediatr.*, vol. 52, n° 6, p. 481-484, juin 2015, doi: 10.1007/s13312-015-0660-8.
- [42] N. Mekaoui, Y. Jeddi, A. Raggabi, B. S. Benjelloun Dakhama, et L. Karboubi, « Myopathies versus amyotrophies spinales progressives chez l'enfant: aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs », *PAMJ Clin. Med.*, vol. 4, 2020, doi: 10.11604/pamj-cm.2020.4.64.24022.
- [43] I. C. Jaouad, S. C. Elalaoui, A. Sbiti, F. Elkerh, L. Belmahi, et A. Sefiani, « CONSANGUINEOUS MARRIAGES IN MOROCCO AND THE CONSEQUENCE FOR THE INCIDENCE OF AUTOSOMAL RECESSIVE DISORDERS », *J. Biosoc. Sci.*, vol. 41, n° 5, p. 575-581, sept. 2009, doi: 10.1017/S0021932009003393.
- [44] K. T. Mirski et T. O. Crawford, « Motor and Cognitive Delay in Duchenne Muscular Dystrophy: Implication for Early Diagnosis », *J. Pediatr.*, vol. 165, n° 5, p. 1008-1010, nov. 2014, doi: 10.1016/j.jpeds.2014.07.006.
- [45] P. Dommelen, O. Dijk, J. A. Wilde, et P. H. Verkerk, « Early developmental milestones in Duchenne muscular dystrophy », *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 62, n° 10, p. 1198-1204, oct. 2020, doi: 10.1111/dmcn.14623.
- [46] G. Norcia *et al.*, « Early Gross Motor Milestones in Duchenne Muscular Dystrophy », *J. Neuromuscul. Dis.*, vol. 8, n° 4, p. 453-456, doi: 10.3233/JND-210640.

- [47] M. Thangarajh *et al.*, « Neurodevelopmental Needs in Young Boys with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD): Observations from the Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) DMD Natural History Study (DNHS). », *PLoS Curr.*, vol. 10, p. ecurrents.md.4cdeb6970e54034db2bc3dfa54b4d987, oct. 2018, doi: 10.1371/currents.md.4cdeb6970e54034db2bc3dfa54b4d987.
- [48] Y.-R. Tong *et al.*, « A Comprehensive Analysis of 2013 Dystrophinopathies in China: A Report From National Rare Disease Center », *Front. Neurol.*, vol. 11, p. 572006, sept. 2020, doi: 10.3389/fneur.2020.572006.
- [49] V. L. Gowda *et al.*, « Prediagnosis pathway benchmarking audit in patients with Duchenne muscular dystrophy », *Arch. Dis. Child.*, p. archdischild-2020-321451, juill. 2021, doi: 10.1136/archdischild-2020-321451.
- [50] U. Yun *et al.*, « Clinical and genetic spectra in patients with dystrophinopathy in Korea: A single-center study », *PLoS ONE*, vol. 16, n° 7, p. e0255011, juill. 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0255011.
- [51] W.-C. Liang, C.-H. Wang, P.-C. Chou, W.-Z. Chen, et Y.-J. Jong, « The natural history of the patients with Duchenne muscular dystrophy in Taiwan: A medical center experience », *Pediatr. Neonatol.*, vol. 59, n° 2, p. 176-183, avr. 2018, doi: 10.1016/j.pedneo.2017.02.004.
- [52] J. Lütschg, « Neuropédiatrie: La dystrophie musculaire de Duchenne: la lumière au bout d'un tunnel sombre! », *Forum Méd. Suisse – Swiss Med. Forum*, vol. 18, n° 0102, janv. 2018, doi: 10.4414/fms.2018.03133.
- [53] R. Latimer *et al.*, « Secondary conditions among males with Duchenne or Becker muscular dystrophy », *J. Child Neurol.*, vol. 32, n° 7, p. 663-670, juin 2017, doi: 10.1177/0883073817701368.

- [54] Z. Koeks *et al.*, « Clinical Outcomes in Duchenne Muscular Dystrophy: A Study of 5345 Patients from the TREAT-NMD DMD Global Database », *J. Neuromuscul. Dis.*, vol. 4, n° 4, p. 293-306, doi: 10.3233/JND-170280.
- [55] J. Vry *et al.*, « European Cross-Sectional Survey of Current Care Practices for Duchenne Muscular Dystrophy Reveals Regional and Age-Dependent Differences », *J. Neuromuscul. Dis.*, vol. 3, n° 4, p. 517-527, doi: 10.3233/JND-160185.
- [56] E. M. Yiu et A. J. Kornberg, « Duchenne muscular dystrophy: Duchenne muscular dystrophy », *J. Paediatr. Child Health*, vol. 51, n° 8, p. 759-764, août 2015, doi: 10.1111/jpc.12868.
- [57] M. Zatz *et al.*, « Serum creatine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in Duchenne (DMD) as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy », *J. Neurol. Sci.*, vol. 102, n° 2, p. 190-196, avr. 1991, doi: 10.1016/0022-510X(91)90068-I.
- [58] B. L. Barthel *et al.*, « Elevation of fast but not slow troponin I in the circulation of patients with Becker and Duchenne muscular dystrophy », *Muscle Nerve*, vol. 64, n° 1, p. 43-49, juill. 2021, doi: 10.1002/mus.27222.
- [59] A. Barp, A. Ferrero, S. Casagrande, R. Morini, et R. Zuccarino, « Circulating Biomarkers in Neuromuscular Disorders: What Is Known, What Is New », *Biomolecules*, vol. 11, n° 8, p. 1246, août 2021, doi: 10.3390/biom11081246.
- [60] N. Danziger et S. Alamowitch, *Neurologie*, 13e éd. actualisée. Paris: Med-Line éditions, 2019.
- [61] F. Leturcq et S. Tuffery-Giraud, « Aspects génétiques et moléculaires des dystrophinopathies », *Arch. Pédiatrie*, vol. 22, n° 12, p. 12S3-12S11, déc. 2015, doi: 10.1016/S0929-693X(16)30002-1.

- [62] F. Takeuchi *et al.*, « A comparative study of care practices for young boys with Duchenne muscular dystrophy between Japan and European countries: Implications of early diagnosis », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 27, n° 10, p. 894-904, oct. 2017, doi: 10.1016/j.nmd.2017.06.557.
- [63] AlanH. Beggs, M. Koenig, FrederickM. Boyce, et LouisM. Kunkel, « Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction », *Hum. Genet.*, vol. 86, n° 1, nov. 1990, doi: 10.1007/BF00205170.
- [64] J. R. Mendell *et al.*, « Diagnosis of Duchenne dystrophy by enhanced detection of small mutations », *Neurology*, vol. 57, n° 4, p. 645-650, août 2001, doi: 10.1212/WNL.57.4.645.
- [65] K. M. Flanigan *et al.*, « Mutational Spectrum of DMD Mutations in Dystrophinopathy Patients: Application of Modern Diagnostic Techniques to a Large Cohort », *Hum. Mutat.*, vol. 30, n° 12, p. 1657-1666, déc. 2009, doi: 10.1002/humu.21114.
- [66] S. Kohli, R. Saxena, E. Thomas, J. Singh, et I. Verma, « Gene changes in Duchenne muscular dystrophy: Comparison of multiplex PCR and multiplex ligation-dependent probe amplification techniques », *Neurol. India*, vol. 58, n° 6, p. 852, 2010, doi: 10.4103/0028-3886.73744.
- [67] V. Gatta *et al.*, « Identification of deletions and duplications of the DMD gene in affected males and carrier females by multiple ligation probe amplification (MLPA) », *Hum. Genet.*, vol. 117, n° 1, p. 92-98, juin 2005, doi: 10.1007/s00439-005-1270-7.
- [68] L. F. Ivan, L. K. Kent, M. Tony, et L. T. Stephen, « A different spectrum of DMD gene mutations in local Chinese patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy »:, *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 119, n° 13, p. 1079-1087, juill. 2006, doi: 10.1097/00029330-200607010-00004.

- [69] K. K. S. Lai, I. F. M. Lo, T. M. F. Tong, L. Y. L. Cheng, et S. T. S. Lam, « Detecting exon deletions and duplications of the DMD gene using Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) », *Clin. Biochem.*, vol. 39, n° 4, p. 367-372, avr. 2006, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.11.019.
- [70] C. Cunniff *et al.*, « Mutation Analysis in a Population-Based Cohort of Boys With Duchenne or Becker Muscular Dystrophy », *J. Child Neurol.*, vol. 24, n° 4, p. 425-430, avr. 2009, doi: 10.1177/0883073808324770.
- [71] X. Wang, Z. Wang, M. Yan, S. Huang, T.-J. Chen, et N. Zhong, « Similarity of DMD gene deletion and duplication in the Chinese patients compared to global populations », *Behav. Brain Funct.*, vol. 4, n° 1, p. 20, déc. 2008, doi: 10.1186/1744-9081-4-20.
- [72] T. Lalic *et al.*, « Deletion and duplication screening in the DMD gene using MLPA », *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 13, n° 11, p. 1231-1234, nov. 2005, doi: 10.1038/sj.ejhg.5201465.
- [73] Y. EL Kadiri *et al.*, « Molecular diagnosis of dystrophinopathies in Morocco and report of six novel mutations », *Clin. Chim. Acta*, vol. 506, p. 28-32, juill. 2020, doi: 10.1016/j.cca.2020.03.018.
- [74] M. BARZEGAR, P. HABIBI, M. BONYADY, V. TOPCHIZADEH, et S. SHIVA, « Exon Deletion Pattern in Duchene Muscular Dystrophy in North West of Iran », *Iran. J. Child Neurol.*, vol. 9, n° 1, p. 42-48, 2015.
- [75] « DMD/BMD mutations: deletions and duplications world-wide ». https://www.dmd.nl/DMD_deldup_world.html (consulté le nov. 09, 2021).
- [76] B. R. R. Nallamilli, A. Ankala, et M. Hegde, « Molecular Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy », *Curr. Protoc. Hum. Genet.*, vol. 83, n° 1, oct. 2014, doi: 10.1002/0471142905.hg0925s83.

- [77] A. Aartsma-Rus, I. B. Ginjaar, et K. Bushby, « The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy », *J. Med. Genet.*, vol. 53, n° 3, p. 145-151, mars 2016, doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103387.
- [78] R. Ben Yaou, A. Nicolas, F. Leturcq, et É. Le Rumeur, « eDystrophin : un nouvel outil dédié à une meilleure compréhension des dystrophinopathies », *Cah. Myol.*, n° 13, p. 15-24, juin 2016, doi: 10.1051/myolog/201613005.
- [79] S. Tuffery-Giraud *et al.*, « Genotype-phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD-DMD database: a model of nationwide knowledgebase », *Hum. Mutat.*, vol. 30, n° 6, p. 934-945, juin 2009, doi: 10.1002/humu.20976.
- [80] M. Koenig *et al.*, « The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: Correlation of severity with type of deletion », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 45, n° 4, p. 498-506, oct. 1989.
- [81] V. Humbertclaude *et al.*, « Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: Implication for clinical trials », *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, vol. 16, n° 2, p. 149-160, mars 2012, doi: 10.1016/j.ejpn.2011.07.001.
- [82] F. Magri *et al.*, « Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up », *J. Neurol.*, vol. 258, n° 9, p. 1610-1623, sept. 2011, doi: 10.1007/s00415-011-5979-z.
- [83] L. Bello, L. P. Morgenroth, H. Gordish-Dressman, E. P. Hoffman, C. M. McDonald, et S. Cirak, « DMD genotypes and loss of ambulation in the CINRG Duchenne Natural History Study », *Neurology*, vol. 87, n° 4, p. 401-409, juill. 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002891.
- [84] J. C. van den Bergen, H. B. Ginjaar, E. H. Niks, A. Aartsma-Rus, et J. J. G. M. Verschuuren, « Prolonged Ambulation in Duchenne Patients with a Mutation Amenable to Exon 44 Skipping », *J. Neuromuscul. Dis.*, vol. 1, n° 1, p. 91-94,

- 2014, doi: 10.3233/JND-140002.
- [85] K. M. Flanigan *et al.*, « Nonsense mutation-associated Becker muscular dystrophy: interplay between exon definition and splicing regulatory elements within the DMD gene », *Hum. Mutat.*, vol. 32, n° 3, p. 299-308, mars 2011, doi: 10.1002/humu.21426.
- [86] F. Muntoni *et al.*, « Deletions in the 5' region of dystrophin and resulting phenotypes. », *J. Med. Genet.*, vol. 31, n° 11, p. 843-847, nov. 1994, doi: 10.1136/jmg.31.11.843.
- [87] A. V. Winnard, J. R. Mendell, T. W. Prior, J. Florence, et A. H. Burghes, « Frameshift deletions of exons 3-7 and revertant fibers in Duchenne muscular dystrophy: mechanisms of dystrophin production. », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 56, n° 1, p. 158-166, janv. 1995.
- [88] F. Gualandi *et al.*, « Intronic breakpoint definition and transcription analysis in DMD/BMD patients with deletion/duplication at the 5' mutation hot spot of the dystrophin gene », *Gene*, vol. 370, p. 26-33, mars 2006, doi: 10.1016/j.gene.2005.11.002.
- [89] K. R. Q. Lim, Q. Nguyen, et T. Yokota, « Genotype-Phenotype Correlations in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Patients from the Canadian Neuromuscular Disease Registry », *J. Pers. Med.*, vol. 10, n° 4, p. 241, nov. 2020, doi: 10.3390/jpm10040241.
- [90] H. Zhou, M. Fu, B. Mao, et L. Yuan, « Cardiac Phenotype-Genotype Associations in DMD/BMD: A Meta-Analysis and Systematic Review », *Pediatr. Cardiol.*, vol. 42, n° 1, p. 189-198, janv. 2021, doi: 10.1007/s00246-020-02470-4.
- [91] K.-M. Lamar et E. M. McNally, « Genetic Modifiers for Neuromuscular Diseases », *J. Neuromuscul. Dis.*, vol. 1, n° 1, p. 3-13, 2014, doi: 10.3233/JND-140023.

- [92] L. Bello *et al.*, « Genetic modifiers of ambulation in the cooperative international Neuromuscular research group Duchenne natural history study », *Ann. Neurol.*, vol. 77, n° 4, p. 684-696, avr. 2015, doi: 10.1002/ana.24370.
- [93] W. L. Barfield *et al.*, « Eccentric muscle challenge shows osteopontin polymorphism modulation of muscle damage », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 23, n° 15, p. 4043-4050, août 2014, doi: 10.1093/hmg/ddu118.
- [94] A. Barp *et al.*, « Genetic Modifiers of Duchenne Muscular Dystrophy and Dilated Cardiomyopathy », *PLOS ONE*, vol. 10, n° 10, p. e0141240, oct. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0141240.
- [95] J. C. van den Bergen *et al.*, « Validation of genetic modifiers for Duchenne muscular dystrophy: a multicentre study assessing *SPP1* and *LTBP4* variants », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 86, n° 10, p. 1060-1065, oct. 2015, doi: 10.1136/jnnp-2014-308409.
- [96] R. B. Weiss, V. J. Vieland, D. M. Dunn, Y. Kaminoh, K. M. Flanigan, et for the United Dystrophinopathy Project, « Long-range genomic regulators of *THBS1* and *LTBP4* modify disease severity in duchenne muscular dystrophy: GWAS for Modifier Genes of DMD », *Ann. Neurol.*, vol. 84, n° 2, p. 234-245, août 2018, doi: 10.1002/ana.25283.
- [97] C. S. Van Dorn, M. D. Puchalski, H.-Y. Weng, S. B. Bleyl, R. J. Butterfield, et R. V. Williams, « *DMD* mutation and *LTBP4* haplotype do not predict onset of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy », *Cardiol. Young*, vol. 28, n° 7, p. 910-915, juill. 2018, doi: 10.1017/S1047951118000288.
- [98] V. NIGRO et M. SAVARESE, « Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update », *Acta Myol.*, vol. 33, n° 1, p. 1-12, mai 2014.
- [99] E. Campana-Salort, « [Muscular disorders: unusual or focal presentations] », *Rev. Prat.*, vol. 58, n° 20, p. 2245-2252, déc. 2008.

- [100] I. Richard *et al.*, « Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A », *Cell*, vol. 81, n° 1, p. 27-40, avr. 1995, doi: 10.1016/0092-8674(95)90368-2.
- [101] K. Ben Othmane *et al.*, « Evidence for linkage disequilibrium in chromosome 13-linked Duchenne-like muscular dystrophy (LGMD2C) », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 57, n° 3, p. 732-734, sept. 1995.
- [102] V. Straub *et al.*, « 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies - Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017 », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 28, n° 8, p. 702-710, août 2018, doi: 10.1016/j.nmd.2018.05.007.
- [103] L. Benarroch, G. Bonne, F. Rivier, et D. Hamroun, « The 2020 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome) », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 29, n° 12, p. 980-1018, déc. 2019, doi: 10.1016/j.nmd.2019.10.010.
- [104] C. Angelini, « LGMD. Identification, description and classification », *Acta Myol.*, vol. 39, n° 4, p. 207-217, déc. 2020, doi: 10.36185/2532-1900-024.
- [105] J. Marsolier *et al.*, « 1st International Workshop on Clinical trial readiness for sarcoglycanopathies 15-16 November 2016, Evry, France », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 27, n° 7, p. 683-692, juill. 2017, doi: 10.1016/j.nmd.2017.02.011.
- [106] Z. Xie *et al.*, « Clinical and genetic spectrum of sarcoglycanopathies in a large cohort of Chinese patients », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 14, p. 43, févr. 2019, doi: 10.1186/s13023-019-1021-9.
- [107] D. Sandonà et R. Betto, « Sarcoglycanopathies: molecular pathogenesis and therapeutic prospects », *Expert Rev. Mol. Med.*, vol. 11, p. e28, sept. 2009, doi: 10.1017/S1462399409001203.

- [108] E. J. Wyatt *et al.*, « Efficient exon skipping of SGCG mutations mediated by phosphorodiamidate morpholino oligomers », *JCI Insight*, vol. 3, n° 9, p. e99357, doi: 10.1172/jci.insight.99357.
- [109] Q. Gao et E. M. McNally, « The Dystrophin Complex: structure, function and implications for therapy », *Compr. Physiol.*, vol. 5, n° 3, p. 1223-1239, juill. 2015, doi: 10.1002/cphy.c140048.
- [110] J. M. Spinazzola, T. C. Smith, M. Liu, E. J. Luna, et E. R. Barton, « Gamma-sarcoglycan is required for the response of archvillin to mechanical stimulation in skeletal muscle », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 24, n° 9, p. 2470-2481, mai 2015, doi: 10.1093/hmg/ddv008.
- [111] D. DiCapua et H. Patwa, « Puerto Rican Founder Mutation G787A in the SGCG Gene: A Case Report of 2 Siblings With LGMD 2C », *J. Clin. Neuromuscul. Dis.*, vol. 15, n° 3, p. 105-107, mars 2014, doi: 10.1097/CND.0000000000000018.
- [112] G. Diniz *et al.*, « Concomitant Alpha- and Gamma-Sarcoglycan Deficiencies in a Turkish Boy with a Novel Deletion in the Alpha-Sarcoglycan Gene », *Case Rep. Genet.*, vol. 2014, p. 248561, 2014, doi: 10.1155/2014/248561.
- [113] I. Dalichaouche *et al.*, « γ -sarcoglycan and dystrophin mutation spectrum in an Algerian cohort: Muscular Dystrophies in Algeria », *Muscle Nerve*, vol. 56, n° 1, p. 129-135, juill. 2017, doi: 10.1002/mus.25443.
- [114] S. Khadilkar, R. Singh, M. Hegde, A. Urtizbera, D. Love, et B. Chong, « Spectrum of mutations in sarcoglycan genes in the Mumbai region of western India: High prevalence of 525del T », *Neurol. India*, vol. 57, n° 4, p. 406, 2009, doi: 10.4103/0028-3886.55603.

- [115] S. A. Al-Zaidy *et al.*, « A slowly progressive form of limb-girdle muscular dystrophy type 2C associated with founder mutation in the SGCG gene in Puerto Rican Hispanics », *Mol. Genet. Genomic Med.*, vol. 3, n° 2, p. 92-98, mars 2015, doi: 10.1002/mgg3.125.
- [116] F. El Kerch, I. Ratbi, A. Sbiti, F.-Z. Laarabi, A. Barkat, et A. Sefiani, « Carrier Frequency of the c.525delT Mutation in the SGCG Gene and Estimated Prevalence of Limb Girdle Muscular Dystrophy Type 2C Among the Moroccan Population », *Genet. Test. Mol. Biomark.*, vol. 18, n° 4, p. 253-256, avr. 2014, doi: 10.1089/gtmb.2013.0326.
- [117] J. Alonso-Pérez *et al.*, « New genotype-phenotype correlations in a large European cohort of patients with sarcoglycanopathy », *Brain*, vol. 143, n° 9, p. 2696-2708, sept. 2020, doi: 10.1093/brain/awaa228.
- [118] R. Guimarães-Costa *et al.*, « Clinical correlations and long-term follow-up in 100 patients with sarcoglycanopathies », *Eur. J. Neurol.*, vol. 28, n° 2, p. 660-669, févr. 2021, doi: 10.1111/ene.14592.
- [119] M. Kefi *et al.*, « Phenotype and sarcoglycan expression in Tunisian LGMD 2C patients sharing the same del521-T mutation », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 13, n° 10, p. 779-787, déc. 2003, doi: 10.1016/S0960-8966(03)00136-6.
- [120] E. Mercuri et F. Muntoni, « Muscular dystrophies », *The Lancet*, vol. 381, n° 9869, p. 845-860, mars 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61897-2.
- [121] C. Nguyen *et al.*, « Scapula alata dynamique d'origine neuromusculaire : diagnostic clinique, électromyographique et à l'imagerie par résonance magnétique », *Presse Médicale*, vol. 44, n° 12, p. 1256-1265, déc. 2015, doi: 10.1016/j.lpm.2015.08.006.

- [122] U. Yiş *et al.*, « Childhood onset limb-girdle muscular dystrophies in the Aegean part of Turkey », *Acta Myol.*, vol. 37, n° 3, p. 210-220, sept. 2018.
- [123] G. Tasca *et al.*, « MRI in sarcoglycanopathies: a large international cohort study », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 89, n° 1, p. 72-77, janv. 2018, doi: 10.1136/jnnp-2017-316736.
- [124] « 10-pcr_et_sequencage.pdf ». Consulté le: déc. 08, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.genethon.fr/app/uploads/2021/04/10-pcr_et_sequencage.pdf
- [125] J. Lamoril, N. Ameziane, J.-C. Deybach, P. Bouizegarène, et M. Bogard, « Les techniques de séquençage de l'ADN : une révolution en marche. Première partie », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 23, n° 5, p. 260-279, oct. 2008, doi: 10.1016/j.immbio.2008.07.016.
- [126] « doc_num.pdf ». Consulté le: déc. 08, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.myobase.org/doc_num.php?explnum_id=17017
- [127] M. Guglieri *et al.*, « Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients », *Hum. Mutat.*, vol. 29, n° 2, p. 258-266, févr. 2008, doi: 10.1002/humu.20642.
- [128] P. B. Winckler *et al.*, « Clinicogenetic lessons from 370 patients with autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy », *Clin. Genet.*, vol. 96, n° 4, p. 341-353, oct. 2019, doi: 10.1111/cge.13597.
- [129] S. J. Kolb et J. T. Kissel, « Spinal Muscular Atrophy », *Neurol. Clin.*, vol. 33, n° 4, p. 831-846, nov. 2015, doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.004.
- [130] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: Amyotrophie spinale proximale ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=70 (consulté le déc. 12, 2021).

- [131] M. Parks *et al.*, « Non-invasive prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy by relative haplotype dosage », *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 25, n° 4, p. 416-422, avr. 2017, doi: 10.1038/ejhg.2016.195.
- [132] C. Cifuentes-Diaz, T. Frugier, et J. Melki, « Spinal muscular atrophy », *Semin. Pediatr. Neurol.*, vol. 9, n° 2, p. 145-150, juin 2002, doi: 10.1053/spen.2002.33801.
- [133] « 0097F.pdf ». Consulté le: déc. 13, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0097F.pdf>
- [134] T. L. Munsat et K. E. Davies, « International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany) », *Neuromuscul. Disord. NMD*, vol. 2, n° 5-6, p. 423-428, 1992, doi: 10.1016/s0960-8966(06)80015-5.
- [135] K. Zerres et K. E. Davies, « 59th ENMC International Workshop: Spinal Muscular Atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria 17-19 April 1998, Soestduinen, The Netherlands », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 9, n° 4, p. 272-278, juin 1999, doi: 10.1016/S0960-8966(99)00016-4.
- [136] B. S. Russman, « Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity », *J. Child Neurol.*, vol. 22, n° 8, p. 946-951, août 2007, doi: 10.1177/0883073807305673.
- [137] T. W. Prior, M. E. Leach, et E. Finanger, « Spinal Muscular Atrophy », in *GeneReviews®*, M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, G. Mirzaa, et A. Amemiya, Éd. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Consulté le: déc. 20, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>

- [138] T. O. Crawford et C. A. Pardo, « The neurobiology of childhood spinal muscular atrophy », *Neurobiol. Dis.*, vol. 3, n° 2, p. 97-110, avr. 1996, doi: 10.1006/nbdi.1996.0010.
- [139] T. Zaldívar *et al.*, « Evidence of reduced frequency of spinal muscular atrophy type I in the Cuban population », *Neurology*, vol. 65, n° 4, p. 636-638, août 2005, doi: 10.1212/01.wnl.0000172860.41953.12.
- [140] F. M, S. V, W. R, W. Tf, et W. B, « Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 70, n° 2, févr. 2002, doi: 10.1086/338627.
- [141] B. C. Hendrickson *et al.*, « Differences in SMN1 allele frequencies among ethnic groups within North America », *J. Med. Genet.*, vol. 46, n° 9, p. 641-644, sept. 2009, doi: 10.1136/jmg.2009.066969.
- [142] J. X. Chong, A. A. Oktay, Z. Dai, K. J. Swoboda, T. W. Prior, et C. Ober, « A common spinal muscular atrophy deletion mutation is present on a single founder haplotype in the US Hutterites », *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 19, n° 10, p. 1045-1051, oct. 2011, doi: 10.1038/ejhg.2011.85.
- [143] R. Majumdar, Z. Rehana, M. A. Jumah, et N. Fetaini, « Spinal Muscular Atrophy Carrier Screening by Multiplex Polymerase Chain Reaction using Dried Blood Spot on Filter Paper: SMA Carrier Detection using Dried Blood Spot », *Ann. Hum. Genet.*, vol. 69, n° 2, p. 216-221, nov. 2005, doi: 10.1046/j.1469-1809.2004.00149.x.
- [144] M. Sangaré *et al.*, « Genetics of low spinal muscular atrophy carrier frequency in sub-Saharan Africa », *Ann. Neurol.*, vol. 75, n° 4, p. 525-532, avr. 2014, doi: 10.1002/ana.24114.

- [145] E. A. Sugarman *et al.*, « Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72 400 specimens », *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 20, n° 1, p. 27-32, janv. 2012, doi: 10.1038/ejhg.2011.134.
- [146] B. Wirth *et al.*, « Quantitative Analysis of Survival Motor Neuron Copies: Identification of Subtle SMN1 Mutations in Patients with Spinal Muscular Atrophy, Genotype-Phenotype Correlation, and Implications for Genetic Counseling », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 64, n° 5, p. 1340-1356, mai 1999, doi: 10.1086/302369.
- [147] A. Sbiti, I. Ratbi, Y. Kriouile, et A. Sefiani, « L'amyotrophie spinale infantile : cause fréquente des hypotonies congénitales au Maroc », *Arch. Pédiatrie*, vol. 18, n° 12, p. 1261-1264, déc. 2011, doi: 10.1016/j.arcped.2011.09.025.
- [148] J. H. Pearn, D. Gardner-Medwin, et J. Wilson, « A clinical study of chronic childhood spinal muscular atrophy », *J. Neurol. Sci.*, vol. 38, n° 1, p. 23-37, août 1978, doi: 10.1016/0022-510X(78)90242-3.
- [149] A. Barois *et al.*, « [Spinal muscular atrophy. A 4-year prospective, multicenter, longitudinal study (168 cases)] », *Bull. Acad. Natl. Med.*, vol. 189, n° 6, p. 1181-1198; discussion 1198-1199, juin 2005.
- [150] « AMYOTROPHIES SPINALES PROGRESSIVES », vol. 1, p. 4, 2009.
- [151] A. Amara *et al.*, « Correlation of SMN2, NAIP, p44, H4F5 and Occludin genes copy number with spinal muscular atrophy phenotype in Tunisian patients », *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, vol. 16, n° 2, p. 167-174, mars 2012, doi: 10.1016/j.ejpn.2011.07.007.
- [152] R. M. Shawky et N. S. El-Sayed, « Clinico-epidemiologic characteristics of spinal muscular atrophy among Egyptians », *Egypt. J. Med. Hum. Genet.*, vol. 12, n° 1, p. 25-30, mai 2011, doi: 10.1016/j.ejmhg.2011.02.015.

- [153] M. S. Weaver *et al.*, « A Prospective, Crossover Survey Study of Child- and Proxy-Reported Quality of Life According to Spinal Muscular Atrophy Type and Medical Interventions », *J. Child Neurol.*, vol. 35, n° 5, p. 322-330, avr. 2020, doi: 10.1177/0883073819900463.
- [154] D. Osredkar *et al.*, « Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen », *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, vol. 30, p. 1-8, janv. 2021, doi: 10.1016/j.ejpn.2020.11.004.
- [155] S. Al Rajeh *et al.*, « A Community Survey of Neurological Disorders in Saudi Arabia: The Thugbah Study », *Neuroepidemiology*, vol. 12, n° 3, p. 164-178, 1993, doi: 10.1159/000110316.
- [156] Y. Sifi *et al.*, « Clinical and Genetic Study of Algerian Patients with Spinal Muscular Atrophy », *J. Neurodegener. Dis.*, vol. 2013, p. 903875, 2013, doi: 10.1155/2013/903875.
- [157] K. Kekou *et al.*, « Evaluation of Genotypes and Epidemiology of Spinal Muscular Atrophy in Greece: A Nationwide Study Spanning 24 Years », *J. Neuromuscul. Dis.*, vol. 7, n° 3, p. 247-256, doi: 10.3233/JND-190466.
- [158] J. Montes *et al.*, « SMA CLINICAL DATA: EP.253 The international spinal muscular atrophy registry (ISMAR): baseline characteristics », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 31, p. S126, oct. 2021, doi: 10.1016/j.nmd.2021.07.278.
- [159] M. Ito *et al.*, « Epidemiological investigation of spinal muscular atrophy in Japan », *Brain Dev.*, vol. 44, n° 1, p. 2-16, janv. 2022, doi: 10.1016/j.braindev.2021.08.002.
- [160] N. Kahloul *et al.*, « P-325 - Aspects cliniques et génétiques de l'amyotrophie spinale infantile », *Arch. Pédiatrie*, vol. 22, n° 5, p. 316, mai 2015, doi: 10.1016/S0929-693X(15)30505-4.

- [161] C. Castiglioni *et al.*, « [Clinical, electrophysiological and molecular study of 26 Chilean patients with spinal muscular atrophy] », *Rev. Med. Chil.*, vol. 139, n° 2, p. 197-204, févr. 2011, doi: /S0034-98872011000200009.
- [162] E. Vaidla *et al.*, « Descriptive Epidemiology of Spinal Muscular Atrophy Type I in Estonia », *Neuroepidemiology*, vol. 27, n° 3, p. 164-168, 2006, doi: 10.1159/000096128.
- [163] « Menier-Soulier.indd », p. 8.
- [164] G. D. Eng, H. Binder, et B. Koch, « Spinal muscular atrophy: experience in diagnosis and rehabilitation management of 60 patients. », *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 65, n° 9, p. 549-553, 1984.
- [165] P. T. Dorsher, M. Sinaki, D. W. Mulder, W. J. Litchy, et D. M. Ilstrup, « Wohlfart-Kugelberg-Welander syndrome: serum creatine kinase and functional outcome », *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 72, n° 8, p. 587-591, 1991.
- [166] T. L. Munsat, « International SMA Collaboration », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 1, n° 2, p. 81, 1991.
- [167] D. Chkhartishvili et G. Natriashvili, « 102. The role of electromyography in children with spinal muscular atrophy phenotype », *Clin. Neurophysiol.*, vol. 119, n° 3, p. e58, mars 2008, doi: 10.1016/j.clinph.2007.11.152.
- [168] J. J. Han et C. M. McDonald, « Diagnosis and Clinical Management of Spinal Muscular Atrophy », *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.*, vol. 19, n° 3, p. 661-680, août 2008, doi: 10.1016/j.pmr.2008.02.004.
- [169] « Explorations EMG Delmont E Centre de rfrence maladies ». <https://slidetodoc.com/explorations-emg-delmont-e-centre-de-rfrence-maladies-2/> (consulté le déc. 14, 2021).

- [170] A. Vila, G. Chauplannaz, et B. Bady, « Interet de la biopsie neuro-musculaire chez l'enfant. Etude des correlations cliniques, electrophysiologiques et histopathologiques de 97 cas », *Rev. DaposElectroencéphalographie Neurophysiol. Clin.*, vol. 13, n° 3, p. 289-293, déc. 1983, doi: 10.1016/S0370-4475(83)80040-9.
- [171] R. Korinthenberg *et al.*, « Congenital axonal neuropathy caused by deletions in the spinal muscular atrophy region: Congenital SMA with Axonal Neuropathy », *Ann. Neurol.*, vol. 42, n° 3, p. 364-368, sept. 1997, doi: 10.1002/ana.410420314.
- [172] M. Hergersberg *et al.*, « Deletions in the spinal muscular atrophy gene region in a newborn with neuropathy and extreme generalized muscular weakness », *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, vol. 4, n° 1, p. 35-38, janv. 2000, doi: 10.1053/ejpn.1999.0258.
- [173] M. R. Lunn et C. H. Wang, « Spinal muscular atrophy », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 371, n° 9630, p. 2120-2133, juin 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60921-6.
- [174] M. Miskovic, T. Lalic, D. Radivojevic, S. Cirkovic, S. Ostojic, et M. Guc-Scekic, « Ten years of experience in molecular prenatal diagnosis and carrier testing for spinal muscular atrophy among families from Serbia », *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.*, vol. 124, oct. 2013, doi: 10.1016/j.ijgo.2013.07.025.
- [175] « Amyotrophie spinale proximale (ANPGM).pdf ». Consulté le: déc. 19, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://anpgm.fr/media/documents/anpgm_004-v2_amyotrophie_spinale_proximale.pdf

- [176] M. Calucho *et al.*, « Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases », *Neuromuscul. Disord. NMD*, vol. 28, n° 3, p. 208-215, mars 2018, doi: 10.1016/j.nmd.2018.01.003.
- [177] N. Roy *et al.*, « The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy », *Cell*, vol. 80, n° 1, p. 167-178, janv. 1995, doi: 10.1016/0092-8674(95)90461-1.
- [178] « Correlation of SMNt and SMNc gene copy number with age of onset and survival in spinal muscular atrophy – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9801871/> (consulté le déc. 14, 2021).
- [179] G. E. Oprea *et al.*, « Plastin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy », *Science*, vol. 320, n° 5875, p. 524-527, avr. 2008, doi: 10.1126/science.1155085.
- [180] S. Hosseinibarkooie *et al.*, « The Power of Human Protective Modifiers: PLS3 and CORO1C Unravel Impaired Endocytosis in Spinal Muscular Atrophy and Rescue SMA Phenotype », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 99, n° 3, p. 647-665, sept. 2016, doi: 10.1016/j.ajhg.2016.07.014.
- [181] M. Riessland *et al.*, « Neurocalcin Delta Suppression Protects against Spinal Muscular Atrophy in Humans and across Species by Restoring Impaired Endocytosis », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 100, n° 2, p. 297-315, févr. 2017, doi: 10.1016/j.ajhg.2017.01.005.
- [182] E. Janzen *et al.*, « CHP1 reduction ameliorates spinal muscular atrophy pathology by restoring calcineurin activity and endocytosis », *Brain J. Neurol.*, vol. 141, n° 8, p. 2343-2361, août 2018, doi: 10.1093/brain/awy167.

- [183] D. Gozal, « Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy », *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 29, n° 2, p. 141-150, févr. 2000, doi: 10.1002/(SICI)1099-0496(200002)29:2<141::AID-PPUL9>3.0.CO;2-Y.
- [184] B. J. Boland, P. L. Silbert, R. V. Groover, P. C. Wollan, et M. D. Silverstein, « Skeletal, cardiac, and smooth muscle failure in Duchenne muscular dystrophy », *Pediatr. Neurol.*, vol. 14, n° 1, p. 7-12, janv. 1996, doi: 10.1016/0887-8994(95)00251-0.
- [185] J. R. Bach, J. O'Brien, R. Krotenberg, et A. S. Alba, « Management of end stage respiratory failure in Duchenne muscular dystrophy », *Muscle Nerve*, vol. 10, n° 2, p. 177-182, févr. 1987, doi: 10.1002/mus.880100212.
- [186] D.-N. Wang *et al.*, « Clinical and mutational characteristics of Duchenne muscular dystrophy patients based on a comprehensive database in South China », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 27, n° 8, p. 715-722, août 2017, doi: 10.1016/j.nmd.2017.02.010.
- [187] F. J. Samaha *et al.*, « Pulmonary Function in Spinal Muscular Atrophy », *J. Child Neurol.*, vol. 9, n° 3, p. 326-329, juill. 1994, doi: 10.1177/088307389400900321.
- [188] C. H. Wang *et al.*, « Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy », *J. Child Neurol.*, vol. 22, n° 8, p. 1027-1049, août 2007, doi: 10.1177/0883073807305788.
- [189] A. Fayssoil *et al.*, « Natural History of Cardiac and Respiratory Involvement, Prognosis and Predictive Factors for Long-Term Survival in Adult Patients with Limb Girdle Muscular Dystrophies Type 2C and 2D », *PLoS ONE*, vol. 11, n° 4, p. e0153095, avr. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0153095.

- [190] S. J. Goldberg, L. Z. Stern, L. Feldman, H. D. Allen, D. J. Sahn, et L. M. Valdes-Cruz, « Serial two-dimensional echocardiography in Duchenne muscular dystrophy », *Neurology*, vol. 32, n° 10, p. 1101-1105, oct. 1982, doi: 10.1212/wnl.32.10.1101.
- [191] J. Himbert, R. Benrubi, et J. Demos, « [THE ELECTROCARDIOGRAM IN PROGRESSIVE MUSCULAR DYSTROPHY] », *Arch. Mal. Coeur Vaiss.*, vol. 57, p. 998-1018, sept. 1964.
- [192] J. Finsterer, C. Stöllberger, et C. Maeztu, « Sudden cardiac death in neuromuscular disorders », *Int. J. Cardiol.*, vol. 203, p. 508-515, janv. 2016, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.176.
- [193] M. Mukoyama, K. Kondo, K. Hizawa, et H. Nishitani, « Life spans of Duchenne muscular dystrophy patients in the hospital care program in Japan », *J. Neurol. Sci.*, vol. 81, n° 2-3, p. 155-158, nov. 1987, doi: 10.1016/0022-510x(87)90092-x.
- [194] D. Verhaert, K. Richards, J. A. Rafael-Fortney, et S. V. Raman, « Cardiac Involvement in Patients with Muscular Dystrophies: Magnetic Resonance Imaging Phenotype and Genotypic Considerations », *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 4, n° 1, p. 67-76, janv. 2011, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.960740.
- [195] L. Politano *et al.*, « Evaluation of cardiac and respiratory involvement in sarcoglycanopathies », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 11, n° 2, p. 178-185, mars 2001, doi: 10.1016/S0960-8966(00)00174-7.
- [196] C. L. Lorson, H. Rindt, et M. Shababi, « Spinal muscular atrophy: mechanisms and therapeutic strategies », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 19, n° R1, p. R111-R118, avr. 2010, doi: 10.1093/hmg/ddq147.

- [197] S. Rudnik-Schoneborn *et al.*, « Congenital heart disease is a feature of severe infantile spinal muscular atrophy », *J. Med. Genet.*, vol. 45, n° 10, p. 635-638, juin 2008, doi: 10.1136/jmg.2008.057950.
- [198] J. R. Bach, « Medical Considerations of Long-Term Survival of Werdnig-Hoffmann Disease », *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 86, n° 5, p. 349-355, mai 2007, doi: 10.1097/PHM.0b013e31804b1d66.
- [199] N. Takahashi *et al.*, « Cardiac Involvement in Kugelberg-Welander Disease: A Case Report and Review », *Am. J. Med. Sci.*, vol. 332, n° 6, p. 354-356, déc. 2006, doi: 10.1097/00000441-200612000-00009.
- [200] M. Elkohen, G. Vaksman, M. R. Elkohen, C. Francart, C. Foucher, et C. Rey, « Cardiac involvement in Kugelberg-Welander disease. A prospective study of 8 cases », *Arch. Mal. Coeur Vaiss.*, vol. 89, n° 5, p. 611-617, 1996.
- [201] A. Palladino *et al.*, « P3.8 Cardiac involvement in patients with spinal muscular atrophies », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 21, n° 9-10, p. 684, oct. 2011, doi: 10.1016/j.nmd.2011.06.902.
- [202] F. Bianco *et al.*, « Cardiac Function in Types II and III Spinal Muscular Atrophy: Should We Change Standards of Care? », *Neuropediatrics*, vol. 46, n° 01, p. 033-036, déc. 2014, doi: 10.1055/s-0034-1395348.
- [203] A. Mesfin, P. D. Sponseller, et A. I. Leet, « Spinal Muscular Atrophy: Manifestations and Management »:, *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, vol. 20, n° 6, p. 393-401, juin 2012, doi: 10.5435/JAAOS-20-06-393.
- [204] A. Fujak et G. Haaker, « Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective », *Appl. Clin. Genet.*, p. 113, nov. 2013, doi: 10.2147/TACG.S53615.

- [205] A. J. Skalsky et C. M. McDonald, « Prevention and Management of Limb Contractures in Neuromuscular Diseases », *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.*, vol. 23, n° 3, p. 675-687, août 2012, doi: 10.1016/j.pmr.2012.06.009.
- [206] H. Graveline, « Évolution des patients atteints de dystrophinopathie de Duchenne de Boulogne du centre de référence des maladies neuromusculaires du CHRU de Lille de 1975 à 2019 », p. 93.
- [207] Y.-A. Choi, S.-M. Chun, Y. Kim, et H.-I. Shin, « Lower extremity joint contracture according to ambulatory status in children with Duchenne muscular dystrophy », *BMC Musculoskelet. Disord.*, vol. 19, n° 1, p. 287, août 2018, doi: 10.1186/s12891-018-2212-6.
- [208] E. Mercuri, E. Bertini, et S. T. Iannaccone, « Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges », *Lancet Neurol.*, vol. 11, n° 5, p. 443-452, mai 2012, doi: 10.1016/S1474-4422(12)70061-3.
- [209] G. Fernández-Eulate, F. Leturcq, P. Laforêt, I. Richard, et T. Stojkovic, « Les sarcoglycanopathies: État des lieux et perspectives thérapeutiques », *médecine/sciences*, vol. 36, p. 22-27, déc. 2020, doi: 10.1051/medsci/2020243.
- [210] « Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Dystrophie musculaire de Duchenne ». Consulté le: déc. 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/pnds_duchenne_vlongue_final_20_nov_2019_.pdf
- [211] L. Martigne *et al.*, « P060 Expérience de la nutrition entérale par gastrostomie dans la maladie de Duchenne de Boulogne », *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol. 21, p. 75, nov. 2007, doi: 10.1016/S0985-0562(07)78862-3.

- [212] P. Ma *et al.*, « Comprehensive genetic characteristics of dystrophinopathies in China », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 13, n° 1, p. 109, déc. 2018, doi: 10.1186/s13023-018-0853-z.
- [213] E. Ciafaloni *et al.*, « Delayed Diagnosis in Duchenne Muscular Dystrophy: Data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet) », *J. Pediatr.*, vol. 155, n° 3, p. 380-385, sept. 2009, doi: 10.1016/j.jpeds.2009.02.007.
- [214] V. Ricotti *et al.*, « Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations », *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 58, n° 1, p. 77-84, janv. 2016, doi: 10.1111/dmcn.12922.
- [215] S. Cotton, N. J. Voudouris, et K. M. Greenwood, « Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: full-scale, verbal, and performance intelligence quotients », *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 43, n° 7, p. 497-501, juill. 2001, doi: 10.1017/s0012162201000913.
- [216] A. von Gontard *et al.*, « Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy », *Neuromuscul. Disord. NMD*, vol. 12, n° 2, p. 130-136, févr. 2002, doi: 10.1016/s0960-8966(01)00274-7.
- [217] R. Masson, C. Brusa, M. Scoto, et G. Baranello, « Brain, cognition, and language development in spinal muscular atrophy type 1: a scoping review », *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 63, n° 5, p. 527-536, mai 2021, doi: 10.1111/dmcn.14798.
- [218] G. J. Polido *et al.*, « Cognitive performance of children with spinal muscular atrophy: A systematic review », *Dement. Neuropsychol.*, vol. 13, n° 4, p. 436-443, déc. 2019, doi: 10.1590/1980-57642018dn13-040011.

- [219] G. J. Polido *et al.*, « Matching pairs difficulty in children with spinal muscular atrophy type I », *Neuromuscul. Disord. NMD*, vol. 27, n° 5, p. 419-427, mai 2017, doi: 10.1016/j.nmd.2017.01.017.
- [220] L. Wahlgren, A.-K. Kroksmark, M. Tulinius, et K. Sofou, « One in five patients with Duchenne muscular dystrophy dies from other causes than cardiac or respiratory failure », *Eur. J. Epidemiol.*, nov. 2021, doi: 10.1007/s10654-021-00819-4.
- [221] D. J. Birnkrant *et al.*, « Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management », *Lancet Neurol.*, vol. 17, n° 4, p. 347-361, avr. 2018, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5.
- [222] A. Le Divenah, C. Barnerias, S. David, M.-L. Viallard, et I. Desguerre, « Évolution des enfants atteints d'amyotrophie spinale de type 1: synthèse de la littérature et démarche palliative », *Médecine Palliat. Soins Support-Accompagnement-Éthique*, vol. 12, n° 3, p. 141-151, 2013.
- [223] K. Zerres, « Natural History in Proximal Spinal Muscular Atrophy: Clinical Analysis of 445 Patients and Suggestions for a Modification of Existing Classifications », *Arch. Neurol.*, vol. 52, n° 5, p. 518, mai 1995, doi: 10.1001/archneur.1995.00540290108025.
- [224] M. Zatz, R. de C. M. Pavanello, M. Vainzof, et M. R. Passos-Bueno, « Steroids in duchenne muscular dystrophy », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 2, n° 1, p. 59, janv. 1992, doi: 10.1016/0960-8966(92)90028-5.
- [225] E. Matthews, R. Brassington, T. Kuntzer, F. Jichi, et A. Y. Manzur, « Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy », *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2016, n° 5, p. CD003725, mai 2016, doi: 10.1002/14651858.CD003725.pub4.

- [226] L. C. McADAM, A. L. MAYO, B. A. ALMAN, et W. D. BIGGAR, « The Canadian experience with long term deflazacort treatment in Duchenne muscular dystrophy », *Acta Myol.*, vol. 31, n° 1, p. 16-20, mai 2012.
- [227] B. Balaban, D. J. Matthews, G. H. Clayton, et T. Carry, « Corticosteroid Treatment and Functional Improvement in Duchenne Muscular Dystrophy: Long-Term Effect », *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 84, n° 11, p. 843-850, nov. 2005, doi: 10.1097/01.phm.0000184156.98671.d0.
- [228] W. D. Biggar, V. A. Harris, L. Eliasoph, et B. Alman, « Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 16, n° 4, p. 249-255, avr. 2006, doi: 10.1016/j.nmd.2006.01.010.
- [229] W. M. King *et al.*, « Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy », *Neurology*, vol. 68, n° 19, p. 1607-1613, mai 2007, doi: 10.1212/01.wnl.0000260974.41514.83.
- [230] S. Houde *et al.*, « Deflazacort Use in Duchenne Muscular Dystrophy: An 8-Year Follow-Up », *Pediatr. Neurol.*, vol. 38, n° 3, p. 200-206, mars 2008, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.11.001.
- [231] D. J. Birnkrant *et al.*, « Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management », *Lancet Neurol.*, vol. 17, n° 3, p. 251-267, mars 2018, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
- [232] R. Porcher *et al.*, « Association between prophylactic angiotensin-converting enzyme inhibitors and overall survival in Duchenne muscular dystrophy—analysis of registry data », *Eur. Heart J.*, vol. 42, n° 20, p. 1976-1984, mai 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab054.

- [233] D. Israeli *et al.*, « An AAV-SGCC Dose-Response Study in a γ -Sarcoglycanopathy Mouse Model in the Context of Mechanical Stress », *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.*, vol. 13, p. 494-502, mai 2019, doi: 10.1016/j.omtm.2019.04.007.
- [234] O. of the Commissioner, « FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality », *FDA*, mars 24, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovative-gene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease> (consulté le déc. 14, 2021).
- [235] R. Mahajan, « Onasemnogene Abeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: The Costlier Drug Ever », *Int. J. Appl. Basic Med. Res.*, vol. 9, n° 3, p. 127-128, 2019, doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR_190_19.
- [236] C. Long *et al.*, « Postnatal genome editing partially restores dystrophin expression in a mouse model of muscular dystrophy », *Science*, vol. 351, n° 6271, p. 400-403, janv. 2016, doi: 10.1126/science.aad5725.
- [237] M. Parks *et al.*, « Non-invasive prenatal diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophies by relative haplotype dosage », *Prenat. Diagn.*, vol. 36, n° 4, p. 312-320, avr. 2016, doi: 10.1002/pd.4781.



أطروحة رقم 22/008

سنة 2022

الأمراض العصبية العضلية ذات الأصل الجيني

(تجربة وحدة علم الوراثة بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/01/04

من طرف

السيدة عبابو سلمى

المزداة في 10 أكتوبر 1996 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

ضمور العضلات - ضمور العمود الفقري - دراسة وراثية - ارتباط النمط الظاهري بالنمط الجيني
- استشارة وراثية

اللجنة

الرئيس	السيد المصطفى حيدة أستاذ في طب الأطفال
المشرف	السيدة بوكوش ليلي أستاذة مبرزة في علم الوراثة
أعضاء	السيدة سناء شوكي أستاذة في طب الأطفال
	السيدة سناء بنيس أستاذة مؤهلة في علم البيولوجيا الخلية