



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 403

VINGT-SEPT ANS DE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES DYSTROPHINOPATHIES PAR PCR MULTIPLEX AU MAROC A PROPOS D'UNE SERIE DE 365 CAS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Yassir SELOUANI

Né le 14 Juin 1993 à Taza

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Dystrophinopathie; Duchenne; Becker; PCR multiplex; Délétion

Membres du Jury :

Monsieur Abdelaziz SEFIANI

Professeur de Génétique

Madame Ilham RATBI

Professeur de Génétique

Monsieur Aomar AGADR

Professeur de Pédiatrie

Madame Yamna KRIOUILE

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Rachid ABILKASSEM

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

اللَّهُ
صَدَقَ
الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen	Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général	Mr. Mohamed KARRA

*** Enseignants Militaires**

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique_____

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

*** Enseignants Militaires**

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassis**
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie **Directeur Hôp. My Youssef**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp.Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*** Enseignants Militaires**

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie **Dir.-Adj. HMI Mohammed V**
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie(*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Moncef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid *
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane *
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

*** Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*** Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*** Enseignants Militaires**

Dédicaces

A mes parents

A mon père Ahmed Selouani

Tu as toujours été pour moi un modèle du père fort, honnête, exemplaire et dévoué. Grâce à toi, j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension et surtout pour ton soutien inégalé. Tu as été lumière dans tout mon parcours, et ta présence illumine mon futur. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le respect mais surtout la gratitude que j'ai envers toi. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation.

A ma mère Souaad Kasimi

Aucun mot de gratitude ne résumerait la profondeur de ma reconnaissance. Tu es ma mère, mon amie, ma confidente, ma force, et celle qui a fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui. Tu es ma source de sérénité et de soutien en mes moments les plus difficiles. Ton dévouement durant les tempêtes de la vie éveillait en moi une admiration inexpressible, et jusqu'à aujourd'hui, je m'imprègne de ta force pour avancer. Tu as toujours suscité en moi assurance que tout ira pour le mieux. Grâce à toi, cette assurance ne m'a jamais failli.

A mon frère Hamza

A tous les moments d'enfance et d'affection passés avec toi mon frère. Ces quelques lignes, ne sauraient traduire le profond amour que je te porte. Ta bonté, ton précieux soutien, ton encouragement tout au long de mes années d'études, ont été pour moi l'exemple de persévérance. Je trouve en toi le conseil du frère et le soutien de l'ami. Que ce travail soit l'expression de mon estime pour toi. Je te souhaite une vie longue, heureuse et fructueuse.

A ma sœur Salma

Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de t'avoir comme sœur. Je ne pourrais jamais imaginer la vie sans toi. Tu comptes énormément pour moi et simplement, je t'aime beaucoup. Je n'oublierais jamais ton encouragement et ton soutien le long de mes études. Je te souhaite beaucoup de succès, de prospérité et une vie pleine de joie et de bonheur.

A mes amies fidèles,

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. En témoignage de l'amitié qui nous a toujours unie et des souvenirs des moments inoubliables que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Remerciements

A MON MAITRE ET PRESIDENT DU JURY
PROFESSEUR ABDELAZIZ SEFIANI
PROFESSEUR DE GENETIQUE MEDICALE

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider ce jury. Je vous remercie pour votre gentillesse, vos qualités humaines, et votre modestie qui n'a d'égal que votre compétence. Je vous remercie pour vos encouragements et votre ouverture d'esprit. Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de mes sincères reconnaissances.

A MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

RAPPORTEUR ILHAM RATBI

PROFESSEUR DE GENETIQUE MEDICALE

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils pour la réalisation de cette thèse. Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité une grande admiration et un profond respect. Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple. Veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

A MON MAITRE ET JUGE DE THESE

PROFESSEUR AOMAR AGADR

PROFESSEUR DE PEDIATRIE

Pour le grand honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ce travail. Mon passage en Pédiatrie dans votre service a été d'une grande influence dans mon choix du sujet, mais aussi mes intérêts académiques.

A MON MAITRE ET JUGE DE THESE
PROFESSEUR YAMNA KRIOUILE
PROFESSEUR DE PEDIATRIE

*Pour le grand honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ce
travail, et pour vos encouragements à l'égard de mes projets.*

A MON MAITRE ET JUGE DE THESE
PROFESSEUR RACHID ABILKASSEM
PROFESSEUR DE PEDIATRIE

Pour le grand honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ce travail, et vos enseignements lors de mon stage de pédiatrie.

A DOCTEUR AZIZA SBITI

Je tenais à vous remercier madame du fond du cœur pour le professionnalisme dont vous avez fait preuve dans le cadre de notre collaboration.

Votre professionnalisme, sens de pédagogie, votre rigueur mais aussi votre sérieux en été d'une grande aide dans ce travail.

A L'équipe du Département de Génétique Médicale

Je tiens aussi à remercier toutes les composantes du département de génétique médicale, en particulier pour leur professionnalisme, votre soutien et gentillesse sans fond, et pour les efforts dévoués qu'ils déploient pour réussir ce grand chantier.

Monsieur le Doyen et Monsieur le Vice-Doyen

Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance pour votre soutien, à moi et à tous les étudiants.

Liste des abréviations

Abréviations

ACTH	: Adeno-corticotrope hormone (Hormone Adéno-Corticotrope)
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ARN	: Acide ribonucléique
ARN^{hn}	: Acide ribonucléique nucléaire hétérogène
BMD	: Dystrophinomyopathie de Becker
BMO	: Bone mineral density (densité minérale osseuse)
Cas9	: Protéine 9 associée au CRISPR (CRISPR-associated protein 9)
CDC	: US Center for Disease Control and Prevention
cDNA	: Acide Désoxyribonucléique codant
cffDNA	: Acide Désoxyribonucléique fœtal hors-cellules
CPK	: Créatinine Phosphokinase
CRH	: Corticotropine-releasing hormone (Corticolibérine)
CRISPR	: Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (Courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées)
CVF	: Capacité Vital Forcée
DBMD	: Dystrophinomyopathie de Duchenne et de Becker
DER	: Dépense énergétique de repos
DGC	: Dystrophin Glycoprotein-Complex (Complexe Dystrophine Glycoprotéine)
DGM	: Département de Génétique Médicale
DMD	: Dystrophinomyopathie de Duchenne
Dp	: Dystrophine protein
DPN	: Diagnostic prénatal

DS	: Déviation standard
EDTA	: Ethylène Diamine Tetra Acétique
EMG	: Electromyogramme
FDA	: Food and Drug Administration
GRMD	: Golden Retriever Muscular Dystrophy
HPA	: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien)
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
INH	: Institut National d'Hygiène
JAMA	: Journal of the American Medical Association
LGMD	: Limb-girdle muscular dystrophy (Dystrophie musculaire des ceintures)
MEP	: Maximal Expiratory Pressure (Pression Expiratoire Maximale)
MIP	: Maximal Inspiratory Pressure (Pression Inspiratoire Maximale)
MLPA	: Multiplex ligation-dependent probe amplification (Amplification multiplex de sonde nucléique dépendant des ligatures)
MPCR	: Multiplex Polymerase Chain Reaction (Réaction de polymérase en chaîne multiplexe)
MCR	: UK Medical Research Council
mRNA	: Acide ribonucléique messenger
NGS	: Next Generation Sequencing (Séquençage de nouvelle génération)
nNOS	: Neuronal Nitric Oxide synthase (Oxyde nitrique synthase neuronal)
NO	: Nitric oxide (Oxyde Nitrique)
NYHA	: New York Heart Association
OXA	: Ostéodensitométrie
PCF	: Peak Cough Flow (Débit de toux de pointe)

PCR	: Polymerase Chain Reaction (Réaction de polymérase en chaîne)
PCV13	: Pneumococcal conjugate vaccine 13
PEC	: Prise en Charge
petCO2	: Patient End-Tidal Carbon Dioxide (Pression partielle de CO2 en fin d'expiration)
PHAC	: Public Health Agency of Canada (Agence de santé publique du Canada)
Pm	: Promoteur
PPSV23	: Pneumococcal polysaccharide vaccine 23
PtcCO2	: Transcutaneous partial pressure of Carbon Dioxide (Pression partielle transcutanée de CO2)
rAAV	: Recombinant adenoassociated virus (Virus adénoassociée recombinant)
sgRNA	: Single guide Ribonucleic Acid
snRNA	: Small nuclear Ribonucleic acid (Acide ribonucléique nucléaire petit)
SpO2	: Oxygen saturation (Saturation en O2)
TMSP	: Transmural stain profile (Profile de coloration transmural)
UGC	: Utrophin-Glycoprotein Complex (Complexe Utrophine-Glycoprotéines)
UK	: United Kingdoms (Royaumes unis)
USA	: United States of America (Etats-Unis d'Amérique)
UV	: Ultraviolets



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Fiche d'exploitation des malades	8
Figure 2: Age moyen des patients au moment d'apparition des symptômes et au moment du diagnostic génétique	25
Figure 3: Age d'apparition des symptômes	26
Figure 4: Age des patients au moment du diagnostic.....	26
Figure 5 : Taux de patients issus de mariages consanguins.....	27
Figure 6 : Taux de cas similaires dans la famille	28
Figure 7 : Taux de CPK sériques	29
Figure 8 : Résultats de l'Electromyogramme	29
Figure 9 : Résultats de l'Immunohistochimie.....	30
Figure 10 : Résultats de la PCR multiplex	31
Figure 11 : Distribution des délétions entre les hotspots.....	32
Figure 12 : Différentes combinaisons de délétions du gène <i>DMD</i> retrouvées à la PCR multiplex	33
Figure 13 : Exons délétés par ordre de fréquence.....	34
Figure 14: Recherche de la mutation récurrente c.525delT du gène <i>SGCG</i>	35
Figure 15 : Article du quotidien « Libération » du 24 Avril 1993 a propos du test moléculaire mit au point au Département de Génétique Médicale de l'Institut National d'Hygiène de Rabat pour le diagnostic des dystrophinomyopathie par PCR multiplex	40
Figure 16 : Mode de transmission d'une mutation du gène <i>DMD</i> dans le cas d'une mère conductrice	42
Figure 17: Mode de transmission d'une mutation du gène <i>DMD</i> dans le cas d'un père atteint de la maladie de Becker.....	43
Figure 18 : Schéma montrant les étapes du signe de Gowers chez un garçon myopathe (Modifiée de epomedicine.com)	50
Figure 19 : Image de vue en microscopie optique du tissu musculaire d'un patient atteint de Duchenne	59
Figure 20 : Principes de base de l'immunohistochimie	60
Figure 21 : Forme longue de la Dystrophine	70
Figure 22: Mécanismes de l'épissage alternatif du transcrit pré-ARN du gène <i>DMD</i>	72

Figure 23: Mécanisme de l'épissage du Pre-ARNm et formation de l'ARNm	72
Figure 24 : Les différents isoformes de la Dystrophine	73
Figure 25: Le complexe Dystrophine-Glycoprotéines	75
Figure 26 : Pathophysiologie et thérapeutiques de la dystrophinomyopathie de Duchenne	82
Figure 27 : Considérations relatives aux soins pour l'initiation et l'utilisation des glucocorticoïdes pour les patients atteints de <i>DMD</i> (Adapté de Birnkrant et al.).....	92
Figure 28 : Évaluations et interventions pour les soins respiratoires des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne par stade de la maladie (Adapté de Birnkrant et al.)	97
Figure 29 : Prise en charge cardiovasculaire des malades Duchenne (adapté de Birnkrant et al.)[24]	102
Figure 30 : Algorithme de surveillance, de diagnostic et de traitement de l'ostéoporose pour les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (adaptée de Birnkrant et al.)	103
Figure 31 : Considérations pour les soins orthopédiques et chirurgicaux des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne par stade de la maladie (adaptée de Birnkrant et al.)	104
Figure 32 : Conseils généraux sur la prévention des fractures pour les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne et leurs familles (adaptée de Birnkrant et al.)	105
Figure 33 : Considérations chirurgicales pour les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (adaptée de Birnkrant et al.).....	106
Figure 34: Evaluation et interventions pour la prise en charge nutritionnelle, de la déglutition et gastro-intestinale chez les patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne (adaptée de Birnkrant et al.).....	109
Figure 35: Principes de thérapie génique pour les gènes de grande taille : Minigène et double vecteur (Adaptée de pediatricsnationwide.org)	113
Figure 36 : Expression de la Dystrophine chez les souris wildtype, souris mdx et souris mdx chez lesquelles le mini-gène a été transféré par le rAAV.	114
Figure 37 : Stratégie d'utilisation du saut d'exon pour corriger la mutation non-sens de l'exon 23 chez la souris <i>mdx</i>	115
Figure 38 : Stratégie d'utilisation du saut d'exon pour corriger la mutation non-sens de l'exon 23 chez la souris <i>mdx</i> par l'utilisation du CRISPR/Cas9.	116
Figure 39 : Evolution de l'expression de la Dystrophine dans les myocytes des muscles squelettiques (A) et du cœur (B) après injection retro-orbitaire des AAV9.	116

Liste des tableaux

Tableau I : Données identitaires, généalogiques, cliniques et paracliniques des patients.....	9
Tableau II: Évaluations neuromusculaires suggérées pour les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (Adapté de Bushby et al.)	87
Tableau III: Protocole d'évaluation pour réhabilitation (Adapté de Birnkrant et al.)	93

Liste des annexes

Annexe 1: Stratégie de diagnostic des Dystrophinomyopathies de Duchenne et de Becker	129
---	-----

Sommaire

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES.....	6
I. Cadre de l'étude	7
II. Patients	7
III. METHODES	22
RESULTATS	24
I- Résultats épidémiologiques	25
II- Résultats examens phénotypiques	28
III- Résultats des examens moléculaires	30
DISCUSSION.....	36
I- Historique	37
II- Mode de transmission	41
III- Epidémiologie	44
A- Prévalence	45
1- Myopathie de Duchenne	45
2- Myopathie de Becker	46
IV- Diagnostic Clinique	47
A- Dystrophinopathie de Duchenne	47
1- Age d'apparition des symptômes	47
2- Manifestations musculosquelettiques	48
3- Age de perte de la marche	49
4- Manifestations cardiaques	50
5- Manifestations extra-musculaires	51
6- Age de décès	52
B- Dystrophinopathie de Becker	53
1- Age d'apparition des symptômes	53
2- Manifestations musculosquelettiques	53
3- Manifestations cardiaques	53

C- Les femmes conductrices	54
V- Diagnostic paraclinique	55
A- Créatine kinase sérique (CPK)	55
B- Tests de la fonction hépatique	57
C- Electromyogramme	57
D- Biopsie musculaire	58
1- Microscopie optique	59
2- Immunohistochimie	60
E- Explorations cardiaques	62
1- Echocardiographie	62
2- Imagerie par résonnance magnétique	63
VI- DIAGNOSTIC MOLECULAIRE	63
A- Grands réarrangements : Délétions et duplications	64
B- Petites mutations	66
VII- Diagnostics différentiels	66
A. Dystrophies musculaires des ceintures	66
B. Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss	68
C. Amyotrophies spinales	68
VIII- Bases génétiques et étio-pathogéniques	69
A- Gène de la Dystrophine et sa protéine	69
1- Gène DMD	69
2- Dystrophine et isoformes	70
2.1- Structure	70
2.2- Isoformes	71
2.2-1. Epissage alternatif	71
2.2-2. Isoformes courts	73
3- Complexe Dystrophine-Glycoprotéine (DAPC)	74
3.1- Généralités	74
3.2- Rôles des différentes protéines du DGC	75

3.2-1. Dystroglycane	75
3.2-2. Sarcoglycane	76
3.2-3. Sarcospane	76
3.2-4. Dystrobrevine	76
3.2-5. Syntrophine	76
B- Pathologie moléculaire du gène de la Dystrophine	77
1- Grandes délétions et duplications	77
2- Mutations ponctuelles	77
3- Corrélation Phénotype-Génotype	78
C- De la mutation au phénotype	79
1- Nécrose des fibres musculaires	80
1.1- Hypothèse mécanique	80
1.2- Hypothèse du calcium	80
1.3- Hypothèse vasculaire	81
1.4- Hypothèse de la régulation génique	81
1.5- Hypothèse de la glycosylation	81
2- Remodelage tissulaire	82
2.1- Hypothèse inflammatoire	82
IX- Conseil génétique	83
A- Etude familiale et arbre généalogique	83
B- Analyse de l'ADN chez les femmes à risque	84
C- Risque génétique	84
D- Diagnostic prénatal	85
X- Evaluation et prise en charge	86
A- Neuromusculaire	86
1- Corticothérapie	86
1.1- Evaluation	86
1.1-1. Echelle de l'UK Medical Research Council.....	88
1.1-2. Myométrie quantitative	88

1.1-3. Echelle de Vignos :[59].....	88
1.1-4. Evaluation ambulatoire de North Star.....	89
1.1-5. Echelle de Brookes	89
1.1-6. EgenKlassifikation	90
1.1-7. Echelle motrice de Hammersmith	90
1.1-8. Tests fonctionnels chronométrés :[138]	91
1.2- Protocole de corticothérapie	91
2- Réhabilitation	93
2.1- Evaluation	93
2.2- Prise en charge	94
2.2-1. Traitement direct	94
2.2-2. Prévention de la contracture et de la déformation :[139]	94
2.2-3. Exercice et activité :[139]	95
2.2-4. Prévention et PEC des chutes et des fractures	95
2.2-5. Gestion des différences d'apprentissage, d'attention et de traitement sensoriel.....	96
2.2-6. Technologie d'assistance et équipement adaptatif	96
2.2-7. Participation	96
2.2-8. Prévention et gestion de la douleur	96
B- Pulmonaire	96
C- Cardiaque	100
1- Stade ambulatoire et non-ambulatoire précoce :[24].....	100
2- Stade non-ambulatoire tardif	101
3- Femmes conductrices	102
D- humatologique	103
E- Traumatologique	104
1- Evaluation et PEC traumatologique et chirurgicale	104
2- Prévention des fractures	105
3- Considérations chirurgicales	106
F- Endocrine	107

1- Croissance	107
2- Puberté	107
3- Insuffisance surrénalienne	108
G- Gastrointestinale et Nutritionnelle	108
1- Evaluations et interventions	108
2- Plan nutritionnel général	109
H- Prise de charge de la dystrophie musculaire de Becker	111
XI- Nouvelles thérapeutiques	111
A- Thérapie génique	111
1- Transfert de gène	112
2- Saut d'exon	114
B- Eteplirsén	116
C- Viltolarsén	117
D- Ataluren	118
XII- Modèles animaux	118
A- Souris mdx	118
B- Chien Golden Retriever	119
CONCLUSION	121
RESUMES	124
ANNEXES	128
BIBLIOGRAPHIE	130

INTRODUCTION

Bien que la première description de la dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker ne soit pas évidente à reconnaître, les historiens des sciences s'accordent sur le fait que c'est Edward MERYON, qui, en 1851, a rapporté le premier cas clairement identifié de ce qui sera connu après sous le nom de dystrophie musculaire de Duchenne. Cette dystrophie musculaire, comme plusieurs pathologies de ce groupe, se caractérise par une dégénérescence et faiblesse musculaire progressive dès l'enfance. En ce qui concerne la dystrophie de Becker, cliniquement plus atténuée, elle a été décrite cliniquement en 1955 par Peter Emil BECKER.

En outre, leur transmission récessive liée à l'X explique le fait que la grande majorité des patients atteints sont des garçons et que la consanguinité ne joue aucun rôle dans sa prévalence. De plus, 1/3 des cas sont dus à des mutations de novo, ce qui rend la prévalence mondiale homogène. Cette prévalence est de 1 cas pour 3600 naissances vivantes masculines pour la myopathie de Duchenne et de 1 cas pour 18 518 pour la myopathie de Becker.

Les myopathies de Duchenne et de Becker, causées par une mutation du gène DMD, sont dues à l'absence totale ou partielle respectivement du produit de ce gène qui est la Dystrophine. Le gène *DMD* est le plus grand gène en taille de l'espèce humaine, avec un poids moléculaire de 2,3 Mb, soit 0,1% du génome. Localisé au niveau du chromosome X et plus précisément au niveau de la bande Xp21.2, il est constitué de 99% d'introns. La séquence codante, composée de 79 exons, est très complexe car il existe plusieurs promoteurs à l'origine de cinq isoformes. Le transcrit le plus abondant reste néanmoins la Dystrophine musculaire.

Cette protéine, exprimée principalement au niveau des muscles striés, est une des composantes les plus importantes du complexe Dystrophine-glycoprotéine. Ce complexe protéique, localisé au niveau du sarcolemme, permet l'encrage du cytosquelette cellulaire à la matrice extracellulaire entourant le tissu musculaire. En reliant les deux, ce complexe assure la stabilité des muscles striés et leur résistance aux différents stress physiques auxquels ils sont sujet chaque jour. En l'absence complète ou partielle de la protéine, comme dans le cas des dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker, ce complexe est totalement ou partiellement incapable de jouer ce rôle d'encrage. Les myocytes deviennent alors incapables de se fixer fermement à la matrice extracellulaire et le tissu musculaire se décompose

graduellement au cours des contractions. L'apoptose qui suit provoque une inflammation chronique et locale, résultant en un remplacement du tissu musculaire par du tissu fibreux, qui se manifeste cliniquement par une perte de la motricité, par l'installation de contractures et par présence d'une pseudo-hypertrophie. Les muscles respiratoires, structuraux (e.g. Muscles paravertébraux), mais aussi le muscle cardiaque, sont également affectés et les patients peuvent présenter une cardiomyopathie et des difficultés respiratoires qui conditionnent leur pronostic vital.

Décrite comme une forme séparée par Peter Emil BECKER, la dystrophie musculaire du même nom que ce médecin, est une forme allélique plus atténuée de Duchenne, chose qui ne réduit en rien sa sévérité. Chez les patients atteints de Becker, la mutation du gène *DMD* résulte en une protéine tronquée. Ces patients sont symptomatiques car le complexe Dystrophine-glycoprotéine a une structure instable, mais la présentation reste bien plus bénigne que celle des patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne. Cette hétérogénéité clinique retrouvée chez les patients, ainsi que le « chevauchement » de la présentation avec d'autres dystrophies musculaires, rend le diagnostic clinique difficile. L'histoire de la maladie, la présentation clinique et les méthodes de diagnostic phénotypique jouent un rôle important dans l'orientation vers le diagnostic, mais la confirmation reste de l'essor du test moléculaire. Il permet non seulement de confirmer le diagnostic, mais permet aussi le diagnostic des femmes conductrices, élément essentiel dans le conseil génétique des familles. La différenciation entre la dystrophie musculaire de Duchenne et celle de Becker se fait sur un faisceau d'argument clinique et paraclinique chez les patients porteurs d'une mutation du gène *DMD*. Certaines techniques de biologie moléculaire comme la MPCR ne permettent pas de savoir si le cadre de lecture est respecté ou non, contrairement à d'autres techniques. (comme le séquençage de nouvelle génération « NGS »)

Bien que les femmes hétérozygotes, pour une mutation du gène *DMD*, sont pour la majorité asymptomatiques car l'allèle non muté est souvent suffisant pour maintenir la structure cellulaire, certaines sont tout de même symptomatiques par le biais d'inactivation du chromosome X muté. Les études épidémiologiques ont montré que pour les deux myopathies de Duchenne et de Becker, la majorité des mutations du gène *DMD* sont des larges délétions

d'exons localisées au niveau de deux points chauds (hotspots) : La région proximale et la région centrale du gène, au niveau desquels se concentrent 95% des mutations. Les autres mutations peuvent correspondre à des grands réarrangements (des délétions plus rares ou des duplications) et à des mutations ponctuelles.

Le diagnostic moléculaire des dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker a évolué considérablement depuis l'identification du gène causal. Alors qu'au début les investigations diagnostiques étaient limitées à la recherche de délétions par PCR multiplex, technique développée par CHAMBERLAIN en 1988, soit deux ans après l'identification du gène, les décennies suivantes ont vu apparaître d'autres techniques encore plus précises. La MLPA, une technique de diagnostic semi-quantitative, a permis un balayage plus extensif des exons, permettant ainsi l'analyse simultanée des 79 exons, et donc la détection de délétions et duplications souvent non retrouvées en PCR multiplex. Dernièrement, le séquençage de nouvelle génération (« Next Generation Sequencing », NGS) permet un diagnostic plus précis de la maladie. Non seulement il offre la possibilité de recherche simultanée de délétions, duplications et mutations ponctuelles (importantes pour le diagnostic de la maladie de Becker), mais il permet aussi l'analyse parallèle de plusieurs autres gènes dans le but de faire le diagnostic différentiel avec des maladies phénotypiquement similaires.

À l'heure actuelle, aucun traitement curatif n'existe. La prise en charge se base principalement sur le contrôle de l'inflammation, la prévention et le traitement des complications, ainsi que la prévention par le conseil génétique. À cause de la nature dégénérative de la maladie, les dommages accumulés au niveau des tissus musculaires ne sont pas réversibles pour le moment, rendant la prise en charge précoce un élément central pour déterminer le pronostic des patients. En dépit des avancées faites au cours des dernières années, la perte de la fonction musculaire reste inéluctable pour la majorité des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne. En fin de compte, ces patients finissent tous par succomber de complications secondaires à la faiblesse musculaire, comme la défaillance respiratoire et les pneumonies. Les patients atteints de Becker ont, quant à eux, une qualité et durée de vie bien supérieure, certains ayant même une durée de vie égale à celle de la moyenne de la population générale.

Enfin, même si le pronostic reste pour le moment assez mauvais pour les patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne en l'absence de traitement spécifique, le futur s'annonce avec bien plus d'espoir ; Au cours des dernières années, plusieurs thérapeutiques visant à transformer les phénotypes Duchenne en Becker, en manipulant les cellules musculaires pour synthétiser des versions tronquées de la protéine, ont été approuvées pour les essais cliniques de phase 3.

Dans cette étude rétrospective réalisée au sein du Département de Génétique Médicale de l'Institut National d'Hygiène de Rabat, nous présentons une analyse épidémiologique, clinique et moléculaire des cas de dystrophinopathies colligé dans le département sur une période de vingt-sept ans. Nous discutons les résultats de notre cohorte à la lumière des données de la littérature.

***PATIENTS
ET METHODES***

I. Cadre de l'étude :

Notre travail est une étude rétrospective colligeant les cas de Dystrophinopathies au niveau du Département de Génétique Médicale (DGM) de l'Institut National d'Hygiène (INH) de Rabat. Cette étude s'étale sur une période de vingt-sept ans, allant de Novembre 1992 à Janvier 2019. Elle porte sur une population de trois cent soixante-cinq (365) patients marocains issus de trois cent soixante-trois (363) familles non apparentées, dont cent soixante-trois (163) confirmés génétiquement. Les patients de notre cohorte ont tous été référés en consultation de génétique médicale par des pédiatres et des neurologues des secteurs publics et privé de la ville de Rabat et d'autres villes du Royaume. Les dossiers des 365 patients référés pour suspicion de dystrophie musculaire ont été exploités avec l'accord du médecin responsable.

L'objectif de l'étude est de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et surtout génétiques des patients marocains atteints de Dystrophinopathies dans cette grande cohorte.

II. Patients :

L'ensemble des sujets inclus dans cette étude sont des patients d'origine marocaine, issus des différentes régions du royaume, âgés de 2 à 45 ans, et tous de sexe masculin. Ces patients présentaient tous un tableau clinique évocateur d'une dystrophie musculaire de type DMD ou DMB (Tableau I). Ils ont été adressés à la consultation de génétique médicale pour établir un diagnostic moléculaire de dystrophinomyopathie.

Une fiche d'exploitation a été remplie pour chaque patient avant l'analyse moléculaire au cours d'une consultation de génétique (Figure 1). Celle-ci renseigne en particulier sur l'âge de début, les origines ethniques, l'arbre généalogique de la famille recherchant une consanguinité et des cas familiaux similaires, la symptomatologie clinique et son évolution, ainsi que le dosage de CPK, le résultat de l'électromyogramme, de l'histologie et éventuellement de l'immunohistochimie si une biopsie musculaire a été réalisée chez le patient. Les critères en faveur d'une dystrophinopathie étaient au moins le sexe masculin du patient avec l'absence de fille atteinte dans la famille et le syndrome myopathique clinique.

Les arguments en plus recherchés chez les patients lorsqu'ils étaient disponibles étaient le taux de CPK élevé, l'EMG myogène et les anomalies immunohistochimiques si une biopsie musculaire avait été réalisée.

Un prélèvement de sang périphérique sur tube contenant solution d'Ethylène Diamine Tétracétique (tube EDTA) avait été réalisé pour chaque patient en vue de l'analyse moléculaire du gène *DMD*.

Le consentement éclairé de chaque patient ou de son tuteur légal dans le cas où celui-ci est mineur, a été obtenu pour réaliser le prélèvement et l'étude moléculaire.

A noter que dans la présente étude, les patients ont été désignés par la mention « DMD » suivi d'un numéro d'identification.

FICHE CLINIQUE
DYSTROPHIE MUSCULAIRE PROGRESSIVE

Date:
Dossier Hospitalier:

IDENTIFICATION

Nom:
Prénom:
Date de Naissance: Sexe:
Médecin traitant: Service:
Adresse:

Tél D: B:

CRITERES CLINIQUE

- Age de début:
- Age arrêt de la marche:
- Topographie: Proximale ☐ Distale ☐
- Hypertrophie des mollets: Oui ☐ Non ☐
- Atteinte faciale: Oui ☐ Non ☐
- Atteinte oculomotrice: Oui ☐ Non ☐
- Atteinte vélopharyngée: Oui ☐ Non ☐
- Myalgies: Oui ☐ Non ☐
- Atteinte cardiaque: Oui ☐ Non ☐
- Atteinte intellectuelle: Oui ☐ Non ☐

CRITERES PARACLINQUES

- Taux de CPK:
- EMG: Tracé myogène: Oui ☐ Non ☐

CRITERES GENETIQUES

- Origine Géographique du Père: de la Mère:
- Cas familiaux: Oui ☐ Non ☐
- Consanguinité: Oui ☐ Non ☐
- Arbre Généalogique (à joindre)

Département de Génétique et de Biologie Moléculaire, Institut National d'Hygiène
Tél : 77 21 62 / 19 02 Fax : 77 20 67 -Rabat

Figure 1: Fiche d'exploitation des malades

Tableau I : Données identitaires, généalogiques, cliniques et paracliniques des patients

ID	Age à la consultation (en années)	Age de début (en années)	Présence de cas familiaux	Consanguinité	CPK sériques	Electromyogramme	Dystrophine a l'Immunohistochimie	PCR Multiplex	Exons délétés du gène DMD	Mutation c.525delT
DMD 1	10	8	Non	Non	Normales	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 2	Inconnu	Inconnu	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	51	N/A
DMD 3	10	6	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	De 44 à 48	N/A
DMD 4	Inconnu	4	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	44	N/A
DMD 5	9	Inconnu	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	52	N/A
DMD 6	12	5	Non déterminé	Non déterminé	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 7	8	5	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 8	25	14	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 9	5	1	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 45 à 51	N/A
DMD 10	9	6	Non	Oui	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 11	13	7	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 12	6	Inconnu	Oui	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	45	N/A
DMD 13	9	9	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 14	7	6	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 15	11	9	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 51 à 52	N/A
DMD 16	8	5	Oui	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 45 à 50	N/A
DMD 17	7	5	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 46 à 48	N/A
DMD 18	13	10	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 19	15	Inconnu	Non déterminé	Non déterminé	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 20	11	8	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 21	11	7	Non déterminé	Non déterminé	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 22	4	2.5	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 23	6	4	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 3 à 52	N/A
DMD 24	8	5	Oui	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	8	N/A
DMD 25	9	Inconnu	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 26	7	Inconnu	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée

ID	Age à la consultation (en années)	Age de début (en années)	Présence de cas familiaux	Consanguinité	CPK sériques	Electromyogramme	Dystrophine a l'Immunohistochimie	PCR Multiplex	Exons délétés du gène DMD	Mutation c.525delT
DMD 27	8	Inconnu	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	44	N/A
DMD 28	9	Inconnu	Non	Non	Elevées	Normal	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 29	9	5	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 30	6	3	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	Inconnu	N/A
DMD 31	10	6	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 32	7	Inconnu	Oui	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	De 46 à 50	N/A
DMD 33	11	3	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 34	8	2	Oui	Oui	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	De 45 à 47	N/A
DMD 35	5	4	Non	Non	Elevées	Myogène	Absente	Délété	51	N/A
DMD 36	6	Inconnu	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	45	N/A
DMD 37	8	7	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 48 à 52	N/A
DMD 38	6	2	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 39	7	3	Non	Oui	Elevées	Normal	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 40	9	6	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 41	15	6	Oui	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 42	5	3	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 50 à 52	N/A
DMD 43	10	4	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 44	7	2	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 45 à 50	N/A
DMD 45	2	Inconnu	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 46	6	3	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 47	5	5	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 45 à 48	N/A
DMD 48	7	2	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 49	5	3	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 48 à 50	N/A
DMD 50	9	5	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 51	6	5	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 52	5	2	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 46 à 50	N/A
DMD 53	4	2	Oui	Oui	Non fait	Normal	Non faite	Délété	De 3 à 18	N/A
DMD 54	10	4	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée

ID	Age à la consultation (en années)	Age de début (en années)	Présence de cas familiaux	Consanguinité	CPK sériques	Electromyogramme	Dystrophine a l'Immunohistochimie	PCR Multiplex	Exons délétés du gène DMD	Mutation c.525delT
DMD 55	4	4	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	60	N/A
DMD 56	8	5	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	45	N/A
DMD 57	8	3	Non	Oui	Non fait	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 58	6	2	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 45 à 50	N/A
DMD 59	Inconnu	4	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 60	8	4	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	45	N/A
DMD 61	7	3	Non	Non	Non fait	Myogène	Non faite	Délété	De 45 à 50	N/A
DMD 62	7	3	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 4 à 44	N/A
DMD 63	13	12	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 64	20	5	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 3 à 60	N/A
DMD 65	19	15	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 66	8	7	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 67	7	3	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 51 à 52	N/A
DMD 68	9	6	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 46 à 48	N/A
DMD 69	28	9	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 70	15	13	Non	Non	Elevées	Normal	Non faite	Délété	De 45 à 47	N/A
DMD 71	7	5	Non	Oui	Non fait	Myogène	Non faite	Délété	50	N/A
DMD 72	18	17	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	De 45 à 48	N/A
DMD 73	9	9	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 74	10	7	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 3 à 19	N/A
DMD 75	8	5	Oui	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	44	N/A
DMD 76	7	Inconnu	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 77	10	6	Non	Non	Normales	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 78	4	4	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 3 à 19	N/A
DMD 79	25	Néonatal	Non	Oui	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 80	10	4	Non déterminé	Non déterminé	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 81	13	12	Non	Non	Non fait	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 82	7	5.5	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 17 à 19	N/A

ID	Age à la consultation (en années)	Age de début (en années)	Présence de cas familiaux	Consanguinité	CPK sériques	Electromyogramme	Dystrophine a l'Immunohistochimie	PCR Multiplex	Exons délétés du gène DMD	Mutation c.525delT
DMD 83	15	Néonatal	Non	Oui	Normales	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 84	2	1.5	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 85	9	6	Non	Oui	Normales	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 86	4	3	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	8	N/A
DMD 87	9	4	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 88	5	4	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 48 à 50	N/A
DMD 89	9	8	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 90	16	7	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 48 à 50	N/A
DMD 91	5	3	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 92	10	7	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 43 à 52	N/A
DMD 93	10	8	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 94	6	2	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 95	9	4	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 96	6	4	Non	Non	Non fait	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 97	19	Inconnu	Non déterminé	Non déterminé	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	De 45 à 52	N/A
DMD 98	6	5	Oui	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 8 à 12	N/A
DMD 99	6	6	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 46 à 48	N/A
DMD 100	26	8	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 101	10	6	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 102	14	Inconnu	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 103	15	6	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 104	13	10	Non	Oui	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	12	N/A
DMD 105	23	19	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 45 à 48	N/A
DMD 106	18	14	Oui	Oui	Non fait	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 107	11	6	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	50	N/A
DMD 108	40	17	Oui	Oui	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 109	11	5	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 48 à 52	N/A
DMD 110	10	5	Non	Oui	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Présente

ID	Age à la consultation (en années)	Age de début (en années)	Présence de cas familiaux	Consanguinité	CPK sériques	Electromyogramme	Dystrophine a l'Immunohistochimie	PCR Multiplex	Exons délétés du gène DMD	Mutation c.525delT
DMD 111	8	7	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 50 à 52	N/A
DMD 112	30	9	Non	Non	Non fait	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 113	11	5	Non	Oui	Normales	Myogène	Normale	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 114	14	10	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 115	8	3	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 45 à 52	N/A
DMD 116	4	4	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 117	7.5	6	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 118	27	7	Oui	Non	Non fait	Myogène	Non faite	Délété	De 45 à 48	N/A
DMD 119	9	6	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	44	N/A
DMD 120	6	2	Oui	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 6 à 13	N/A
DMD 121	7	6	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 122	13	5	Non	Non	Normales	Myogène	Normale	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 123	6	5	Oui	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 124	3	2	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 3 à 6	N/A
DMD 125	7.5	5	Non	Non	Non fait	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 126	7	2	Non	Non	Elevées	Normal	Non faite	Délété	50	N/A
DMD 127	13	10	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 128	10	5	Oui	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 129	4	3	Oui	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 130	7	3	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 8 à 12	N/A
DMD 131	Inconnu	Néonatal	Non déterminé	Non déterminé	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	De 45 à 48	N/A
DMD 132	3	Inconnu	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 133	7	6	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	45	N/A
DMD 134	22	12	Oui	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 135	9.5	6	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 136	4	Inconnu	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 48 à 52	N/A
DMD 137	9	5	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 138	8	5	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 8 à 44	N/A

ID	Age à la consultation (en années)	Age de début (en années)	Présence de cas familiaux	Consanguinité	CPK sériques	Electromyogramme	Dystrophine a l'Immunohistochimie	PCR Multiplex	Exons délétés du gène DMD	Mutation c.525delT
DMD 139	9	6	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 46 à 52	N/A
DMD 140	7	Inconnu	Oui	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 50 à 52	N/A
DMD 141	8	3	Oui	Oui	Non fait	Non fait	Diminuée	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 142	8	5	Non	Non	Non fait	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 143	10	8.5	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 3 à 44	N/A
DMD 144	12	Néonatal	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 145	10	2	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 146	7	6	Non	Oui	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 147	7	1.5	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 46 à 47	N/A
DMD 148	Inconnu	Inconnu	Non déterminé	Non déterminé	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 149	2	1.5	Non	Non	Elevées	Normal	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 150	7	3	Oui	Non	Non fait	Normal	Non faite	Délété	51	N/A
DMD 151	9	9	Non	Non	Non fait	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 152	11	6	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 153	6	3	Oui	Non	Non fait	Myogène	Non faite	Délété	De 45 à 50	N/A
DMD 154	10	9	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 155	14	8	Non	Non	Non fait	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 156	12	10	Oui	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 3 à 4	N/A
DMD 157	7	Inconnu	Oui	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 158	9	8	Oui	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 159	10	3	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 160	9	7	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 161	9	5	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 3 à 13	N/A
DMD 162	7	Inconnu	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 163	8	4	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 48 à 50	N/A
DMD 164	11	Inconnu	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 165	10	1.5	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 45 à 52	N/A
DMD 166	6	4	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 48 à 52	N/A

ID	Age à la consultation (en années)	Age de début (en années)	Présence de cas familiaux	Consanguinité	CPK sériques	Electromyogramme	Dystrophine a l'Immunohistochimie	PCR Multiplex	Exons délétés du gène DMD	Mutation c.525delT
DMD 167	6	3	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 46 à 47	N/A
DMD 168	5	3	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 3 à 44	N/A
DMD 169	32	24	Non	Non	Elevées	Myogène	Diminuée	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 170	12	6	Non	Oui	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 171	7	5	Non	Non	Non fait	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 172	7	4	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 173	9	5	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 174	5	3	Non	Non	Non fait	Myogène	Non faite	Délété	De 48 à 52	N/A
DMD 175	7	3.5	Oui	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 176	9	9	Non déterminé	Non déterminé	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 177	31	5	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 178	10	8	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 179	11	5	Oui	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 180	10	7	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 8 à 13	N/A
DMD 181	7	5	Oui	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 46 à 50	N/A
DMD 182	Inconnu	Inconnu	Non déterminé	Non déterminé	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	45	N/A
DMD 183	Inconnu	Inconnu	Non déterminé	Non déterminé	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	De 43 à 50	N/A
DMD 184	8	7	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 45 à 48	N/A
DMD 185	10	Inconnu	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 186	11	9	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 187	6	1.5	Non	Oui	Non fait	Myogène	Non faite	Délété	De 46 à 52	N/A
DMD 188	10	3	Oui	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 189	6	5	Oui	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 190	8	4	Non	Non	Non fait	Non fait	Absente	Délété	De 3 à 44	N/A
DMD 191	7	5	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	44	N/A
DMD 192	7	5	non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 48 à 50	N/A
DMD 193	5	Inconnu	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 50 à 52	N/A
DMD 194	25	4	non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée

ID	Age à la consultation (en années)	Age de début (en années)	Présence de cas familiaux	Consanguinité	CPK sériques	Electromyogramme	Dystrophine a l'Immunohistochimie	PCR Multiplex	Exons délétés du gène DMD	Mutation c.525delT
DMD 195	13	1	Oui	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 45 à 47	N/A
DMD 196	9	7	Non	Oui	Non fait	Non fait	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 197	6	3	Oui	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 198	6	3	Non	Non	Elevées	Myogène	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 199	9	4	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	De 8 à 13	N/A
DMD 200	4	3	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	50	N/A
DMD 201	5	3	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 50 à 51	N/A
DMD 202	10	7	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 45 à 51	N/A
DMD 203	33	15	Non	Oui	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 204	6	3	Non	Oui	Non fait	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 205	8	5	Oui	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	8	N/A
DMD 206	12	4	Oui	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 207	9	4	Oui	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 208	10	Inconnu	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 209	9	5	Oui	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 210	5	3	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 211	15	13	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	De 46 à 48	N/A
DMD 212	9	3	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	8	N/A
DMD 213	8	4	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 214	5	Inconnu	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 45 à 52	N/A
DMD 215	6	3	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	De 48 à 50	N/A
DMD 216	4	3	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 48 à 50	N/A
DMD 217	45	Inconnu	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 218	24	1	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 219	7	2	Non	Non	Non fait	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 220	3.5	Inconnu	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 221	Inconnu	Inconnu	Non déterminé	Non déterminé	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	De 45 à 50	N/A
DMD 222	7	4	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	43	N/A

ID	Age à la consultation (en années)	Age de début (en années)	Présence de cas familiaux	Consanguinité	CPK sériques	Electromyogramme	Dystrophine a l'Immunohistochimie	PCR Multiplex	Exons délétés du gène DMD	Mutation c.525delT
DMD 223	8	Inconnu	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 224	6	2.5	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	50	N/A
DMD 225	11	3	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 226	7	4	Non	Oui	Non fait	Myogène	Absente	Délété	Promoteur	N/A
DMD 227	12	2	Non	Non	Normales	Non fait	Non faite	Délété	De 8 à 17	N/A
DMD 228	5	3	Oui	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 229	8	Inconnu	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 46 à 47	N/A
DMD 230	9	Inconnu	Oui	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 45 à 46	N/A
DMD 231	7	N	Oui	Non	Non fait	Non fait	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 232	9	5	Oui	Non	Non fait	Non fait	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 233	6	Inconnu	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 3 à 19	N/A
DMD 234	6	3	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 235	9	Inconnu	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 236	6	Inconnu	Oui	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 50 à 52	N/A
DMD 237	19	9	Non	Oui	Non fait	Non fait	Normale	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 238	5	2	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 239	6	6	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 240	4	3	Oui	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 241	9	5	Oui	Non	Non fait	Non fait	Diminuée	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 242	6	4.5	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	6	N/A
DMD 243	8	4	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 50 à 52	N/A
DMD 244	10	Néonatal	Non	Non	Normales	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 245	12	3	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 246	3	3	Oui	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 50 à 52	N/A
DMD 247	9	7	Oui	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 248	9	Inconnu	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Absente
DMD 249	9	Inconnu	Oui	Oui	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 250	10	Inconnu	Non déterminé	Non déterminé	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	De 46 à 47	N/A

ID	Age à la consultation (en années)	Age de début (en années)	Présence de cas familiaux	Consanguinité	CPK sériques	Electromyogramme	Dystrophine a l'Immunohistochimie	PCR Multiplex	Exons délétés du gène DMD	Mutation c.525delT
DMD 251	10	Inconnu	Non déterminé	Non déterminé	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	De 46 à 50	N/A
DMD 252	6	Inconnu	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 253	8	5	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 254	8	3	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 255	7	4	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 3 à 19	N/A
DMD 256	8	2.5	Non	Non	Normales	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 257	13	10	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 258	8	2	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 46 à 52	N/A
DMD 259	3.5	3	Oui	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 260	12	7	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 3 à 6	N/A
DMD 261	5	3.5	Non	Non	Elevées	Myogène	Absente	Délété	50	N/A
DMD 262	8	5	Non	Non	Elevées	Non fait	Absente	Délété	44	N/A
DMD 263	14	9	Non	Non	Elevées	Myogène	Diminuée	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 264	31	Inconnu	Oui	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 265	10	Inconnu	Oui	Oui	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 266	9	7	Oui	Non	Non fait	Non fait	Diminuée	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 267	7	3	Non	Non	Elevées	Myogène	Absente	Délété	De 3 à 44	N/A
DMD 268	10	2	Non	Non	Elevées	Myogène	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 269	9	3	Non	Non	Elevées	Myogène	Absente	Délété	De 43 à 48	N/A
DMD 270	9	3	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	Inconnus	N/A
DMD 271	8	5	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 272	9	3	Oui	Non	Non fait	Non fait	Absente	Délété	De 45 à 52	N/A
DMD 273	36	Inconnu	Oui	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	De 45 à 46	N/A
DMD 274	13	Inconnu	Non	Non	Non fait	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 275	Inconnu	9	Non	Oui	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 276	10	7	Oui	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 277	10	8	Non	Non	Elevées	Myogène	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 278	Inconnu	7	Oui	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée

ID	Age à la consultation (en années)	Age de début (en années)	Présence de cas familiaux	Consanguinité	CPK sériques	Electromyogramme	Dystrophine a l'Immunohistochimie	PCR Multiplex	Exons délétés du gène DMD	Mutation c.525delT
DMD 279	Inconnu	Inconnu	Oui	Non	Non fait	Non fait	Normale	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 280	Inconnu	3	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	45	N/A
DMD 281	Inconnu	2.5	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 282	Inconnu	3	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 283	Inconnu	7	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 284	7	3	Non	Non	Non fait	Non fait	Absente	Délété	De 48 à 50	N/A
DMD 285	9	5	Non	Non	Elevées	Non fait	Diminuée	Délété	De 3 à 6	N/A
DMD 286	8	5	Non	Oui	Non fait	Non fait	Absente	Délété	45	N/A
DMD 287	8	3	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 12 à 48	N/A
DMD 288	8	6	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 48 à 50	N/A
DMD 289	8	Inconnu	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 45 à 50	N/A
DMD 290	6	1.5	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 291	7	3	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 292	12	8	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 293	12	4	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 43 à 50	N/A
DMD 294	13	9	Non	Non	Non fait	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 295	10	5	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	51	N/A
DMD 296	10	5	Oui	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 297	10	2	Oui	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 298	12	7	Non	Non	Normales	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 299	8	7	Non	Non	Elevées	Myogène	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 300	7	2	Non	Non	Elevées	Myogène	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 301	3	2	Oui	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	47	N/A
DMD 302	4	2	Non	Non	Elevées	Myogène	Absente	Délété	De 48 à 50	N/A
DMD 303	13	6	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	50	N/A
DMD 304	5	Inconnu	Non	Non	Elevées	Myogène	Absente	Délété	De 8 à 12	N/A
DMD 305	11	8	Non	Non	Elevées	Myogène	Absente	Délété	43	N/A
DMD 306	8	5	Non	Non	Elevées	Myogène	Diminuée	Délété	45	N/A

ID	Age à la consultation (en années)	Age de début (en années)	Présence de cas familiaux	Consanguinité	CPK sériques	Electromyogramme	Dystrophine a l'Immunohistochimie	PCR Multiplex	Exons délétés du gène DMD	Mutation c.525delT
DMD 307	11	5	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	52	N/A
DMD 308	10	2	Non	Non	Non fait	Myogène	Absente	Délété	De 46 à 48	N/A
DMD 309	10	Inconnu	Non	Non	Non fait	Non fait	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 310	11	Inconnu	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 48 à 50	N/A
DMD 311	7	Inconnu	Non	Oui	Elevées	Non fait	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 312	2	2	Non	Non	Elevées	Non fait	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 313	13	Inconnu	Non	Non	Elevées	Non fait	Normale	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 314	11	5	Non	Oui	Elevées	Myogène	Absente	Délété	43	N/A
DMD 315	11	8	Oui	Non	Elevées	Myogène	Absente	Délété	De 50 à 52	N/A
DMD 316	11	8	Oui	Non	Elevées	Myogène	Absente	Délété	De 50 à 52	N/A
DMD 317	8	8	Non	Non	Elevées	Myogène	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 318	8	6	Non	Non	Elevées	Myogène	Absente	Délété	Promoteur	N/A
DMD 319	8.5	7	Non	Non	Elevées	Myogène	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 320	8	6	Non	Non	Elevées	Myogène	Absente	Délété	De 51 à 52	N/A
DMD 321	12	1	Non	Non	Elevées	Non fait	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 322	20	3.5	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	De 45 à 49	N/A
DMD 323	4	2	Oui	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	De 45 à 46	N/A
DMD 324	11	6	Non	Non	Non fait	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 325	17	7	Non	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	45	N/A
DMD 326	3	Inconnu	Non	Non	Non fait	Non fait	Normale	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 327	38	28	Oui	Non	Elevées	Myogène	Normale	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 328	10	4	Non	Non	Elevées	Non fait	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 329	8	3.5	Non	Non	Elevées	Myogène	Absente	Délété	De 46 à 50	N/A
DMD 330	10	7	Non	Non	Non fait	Myogène	Non faite	Délété	De 50 à 51	N/A
DMD 331	7	2	Oui	Non	Elevées	Myogène	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 332	9	5	Oui	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	50	N/A
DMD 333	8	5	Non	Non	Elevées	Myogène	Absente	Délété	De 47 à 50	N/A
DMD 334	7	10	Non	Non	Normales	Myogène	Diminuée	Non-délété	Non-délété	Non recherchée

ID	Age à la consultation (en années)	Age de début (en années)	Présence de cas familiaux	Consanguinité	CPK sériques	Electromyogramme	Dystrophine a l'Immunohistochimie	PCR Multiplex	Exons délétés du gène DMD	Mutation c.525delT
DMD 335	7	7	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 336	24	5	Non	Non	Non fait	Myogène	Diminuée	Délété	De 45 à 52	N/A
DMD 337	9	4	Non	Non	Non fait	Non fait	Absente	Délété	De 51 à 52	N/A
DMD 338	7	Inconnu	Non	Oui	Elevées	Non fait	Diminuée	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 339	30	21	Non	Non	Elevées	Non fait	Diminuée	Délété	48	N/A
DMD 340	7	Inconnu	Non	Non	Elevées	Non fait	Normale	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 341	7	Inconnu	Oui	Non	Elevées	Non fait	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 342	16	7	Non	Non	Elevées	Non fait	Diminuée	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 343	23	5	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 344	6	2	Oui	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Délété	8	N/A
DMD 345	8	3	Oui	Non	Elevées	Myogène	Absente	Délété	8	N/A
DMD 346	8	4	Non	Non	Elevées	Myogène	Absente	Délété	De 48 à 50	N/A
DMD 347	19	11	Oui	Oui	Elevées	Non fait	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 348	14	7	Non	Oui	Elevées	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 349	8	2	Oui	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 350	10	8	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 351	7	4	Non	Non	Non fait	Myogène	Non faite	Délété	De 3 à 11	N/A
DMD 352	12	6	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	50	N/A
DMD 353	9	8	Oui	Non	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 354	32	12	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	De 3 à 7	N/A
DMD 355	7	3	Non	Non	Non fait	Non fait	Non faite	Délété	De 46 à 49	N/A
DMD 356	8	4	Non	Non	Non fait	Non fait	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 357	8	Inconnu	Oui	Non	Non fait	Non fait	Absente	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 358	9	3.5	Oui	Oui	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 359	5	2	Non	Non	Elevées	Non fait	Non faite	Délété	De 46 à 49	N/A
DMD 360	10	6	Non	Non	Elevées	Myogène	Normale	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 361	10	9	Oui	Oui	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 362	10	5	Non	Oui	Elevées	Myogène	Non faite	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 363	10	Inconnu	Non déterminé	Non déterminé	Non fait	Non fait	Non faite	Non-délété	Non-délété	Non recherchée
DMD 364	10	7	Oui	Oui	Non fait	Myogène	Normale	Non-délété	Non-délété	Présente
DMD 365	10	Inconnu	Non	Non déterminé	Non fait	Non fait	Normale	Non-délété	Non-délété	Absente

III. METHODES :

Au niveau du Département de Génétique Médicale de Rabat, à l'Institut National d'Hygiène, le diagnostic moléculaire des dystrophies musculaires de Duchenne et Becker, fait l'objet d'une stratégie diagnostique consistant à rechercher les délétions d'exons les plus fréquentes du gène *DMD* par PCR multiplex, étant donné que les délétions d'exons sont responsables de 60% à 68% des mutations du gène *DMD*. La technique commence par une extraction de l'ADN du sang total prélevé dans un tube EDTA en utilisant diverses techniques et protocoles au laboratoire au fil des années, à savoir le phénol/chloroforme dans les années 90, puis l'extraction au NaCl, et par kit commercial dans les années 2000. La concentration et la qualité de l'ADN sont ensuite été déterminées pour chaque échantillon, par spectrophotométrie, avant le diagnostic moléculaire.

De 1992 à la fin de 2012, les amplifications de l'ADN du gène de la Dystrophine par Multiplex PCR ont été faites en utilisant la technique de Chamberlain et al. et Beggs et al.. Cette technique permet la recherche des délétions de 19 exons, identifiant ainsi 98% des délétions retrouvées chez les patients atteints de Duchenne et de Becker. Les exons amplifiés sont distribués le long de deux hotspots, dans la région proximale 5' du gène *DMD* (Du promoteur à l'exon 19) et dans la moitié distale du domaine central (de l'exon 43 à l'exon 52).

En 2013, le laboratoire a modifié la PCR multiplex traditionnelle pour l'adapter au kit PCR multiplex (QIAGEN® Multiplex PCR Kit) en utilisant 3 mélanges d'amorces. Le premier mélange contient 6 exons (3, 4, 6, 8, 12 et 13), en plus du promoteur du gène *DMD*, le deuxième mélange contient 7 exons (17, 19, 43, 44, 45, 46 et 47) et le troisième mélange contient 5 exons (48, 50, 51, 52 et 60).

Après amplification, les produits de PCR sont séparés sur un gel 2% Nusieve + 1% Agarose. Les bandes de PCR sont ensuite révélées par lumière UV après coloration par l'éthidium Bromide, et puis comparés à des marqueurs de taille de l'ADN et à l'ADN d'un individu contrôle.

Pour résumer, la technique de MPCR pratiquée au laboratoire depuis 2013 recherche les délétions des exons suivants en 3 mélanges :

Mélange 1	Mélange 2	Mélange 3
Promoteur du gène DMD	Exon 17	Exon 48
Exon 3	Exon 19	Exon 50
Exon 4	Exon 43	Exon 51
Exon 6	Exon 44	Exon 52
Exon 8	Exon 45	Exon 60
Exon 12	Exon 46	
Exon 13	Exon 47	

Dans la stratégie du Département de Génétique Médicale (DGM), la prise en charge diagnostique des dystrophies musculaires (DM) compatibles avec une transmission récessive liée à l’X, consiste en la recherche en 1er lieu d’une dystrophinopathie. La suspicion du diagnostic se fait sur la base d’éléments cliniques, +/- biologiques (mesure des CPK), +/- électromyographiques (électromyogramme « EMG »). Le diagnostic se fait alors par une PCR multiplexe. Si cette dernière est négative, l’hypothèse d’une dystrophie musculaire des ceintures, de transmission autosomique récessive, est envisagée. La forme la plus fréquente au Maroc est celle dite LGMD2C. Dans ce sens, 61 patients parmi 202 négatifs pour une mutation du gène *DMD* dans l’examen par MPCR, ont bénéficiés de la recherche de la mutation récurrente due à la mutation c.252delT, du gène *SGCG*, par PCR-séquençage selon le protocole en vigueur au DGM.[1]



RESULTATS

I- Résultats épidémiologiques :

Dans cette étude, les 365 cas de dystrophinomyopathie de Duchenne et de Becker répertoriés au niveau du Département de Génétique Médicale sont rapportés.

L'âge d'apparition des premiers symptômes de la maladie est compris entre 1 et 28 ans, avec une médiane de 5 ans [3-7] et un âge moyen de 5,46 ans. L'âge de début des symptômes est inconnu pour 16,6%, soit 60/365, et 1,37% des patients avaient un début au stade néonatal de vie, soit 5/365. (Figure 2 et 3)

Quant à l'âge au moment du test génétique, il était compris entre 2 et 45 ans, avec une médiane de 9 ans [7-11] et un âge moyen 9.97 ans. L'âge au diagnostic est inconnu pour 4,11% des patients, soit 15/365. (Figure 2 et 4)

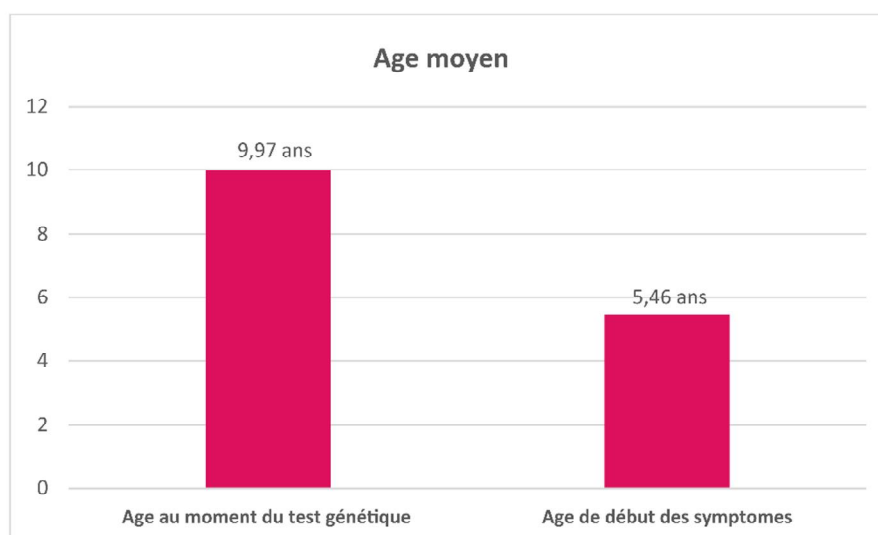


Figure 2: Age moyen des patients au moment d'apparition des symptômes et au moment du diagnostic génétique

Comparaison entre la moyenne de l'âge des patients au moment du diagnostic moléculaire et à l'apparition des symptômes

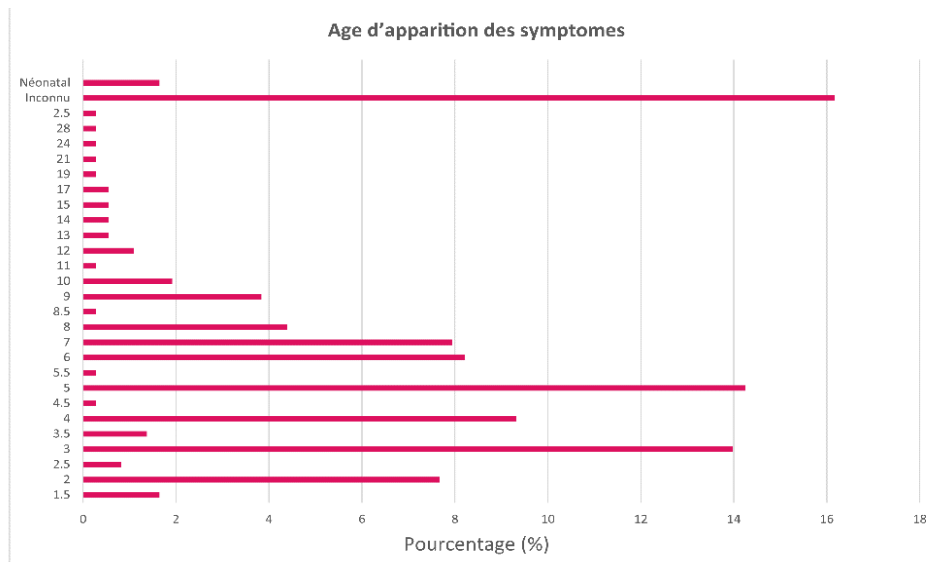


Figure 3: Age d'apparition des symptômes

Figure illustrant la distribution des patients de notre cohorte par âge auquel les symptômes ont débuté. Ce diagramme montre une distribution asymétrique, avec un intervalle de confiance (CI = 95%) de la médiane entre 3 et 7 ans.

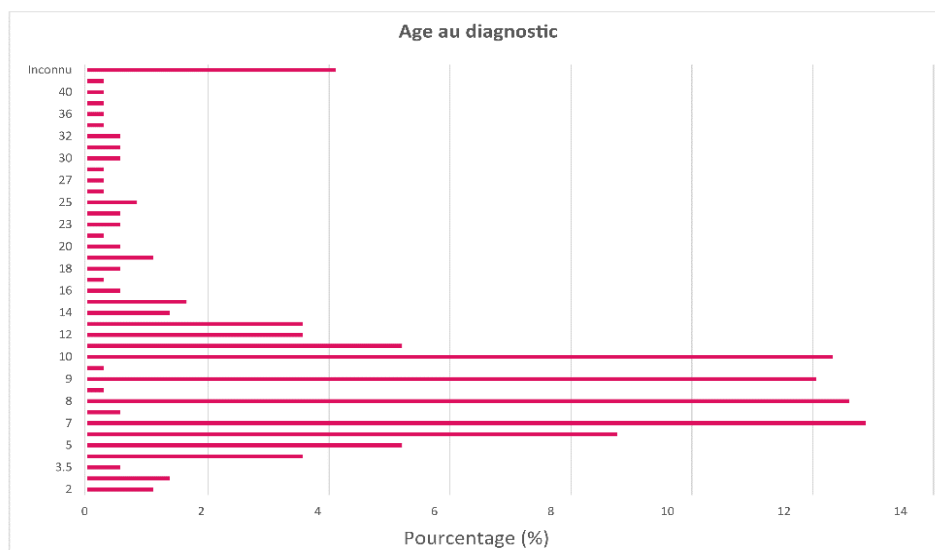


Figure 4: Age des patients au moment du diagnostic

Figure illustrant la distribution des patients de notre cohorte par âge au moment du diagnostic moléculaire, en pourcentage. Ce diagramme montre une distribution asymétrique, avec un intervalle de confiance (CI = 95%) de la médiane entre 7 et 11 ans.

En ce qui est de la consanguinité, 95 patients sur 365 étaient issus d'un mariage consanguin, soit 26%. L'information était indisponible pour 15 patients, soit 4,1%. Parmi les patients porteurs d'une délétion du gène *DMD*, 28/163 étaient issus d'un mariage consanguin, soit 17,18%. (Figure 5)

Des cas similaires familiaux sont retrouvés chez 73 patients sur 365, soit 20% des cas. Ce nombre diminue à 29/163, soit 17,8% chez les patients chez qui une délétion du gène *DMD* a été retrouvée. (Figure 6)

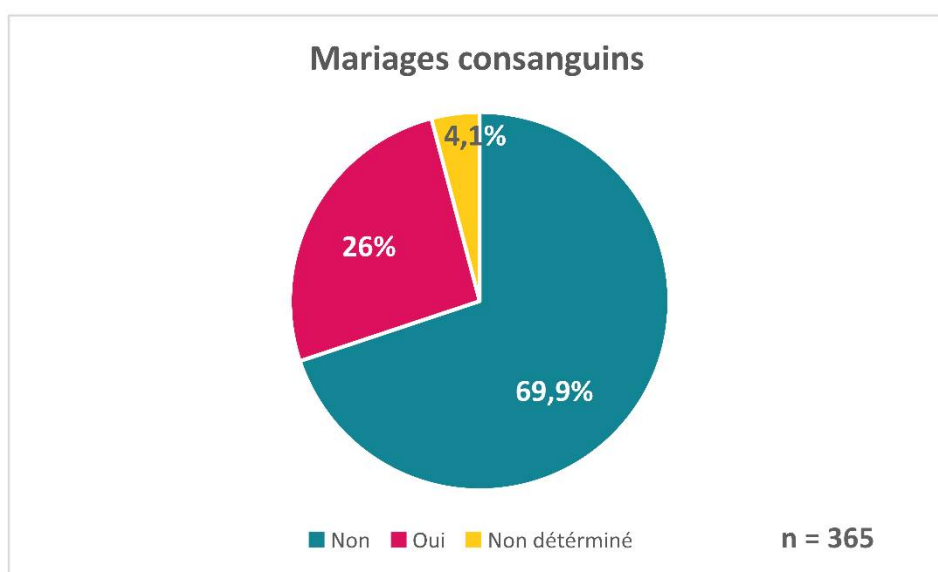


Figure 5 : Taux de patients issus de mariages consanguins

Diagramme circulaire montrant le taux de patients issus d'un mariage consanguin dans notre cohorte. La couleur jaune représente les patients pour qui cette information était indisponible.

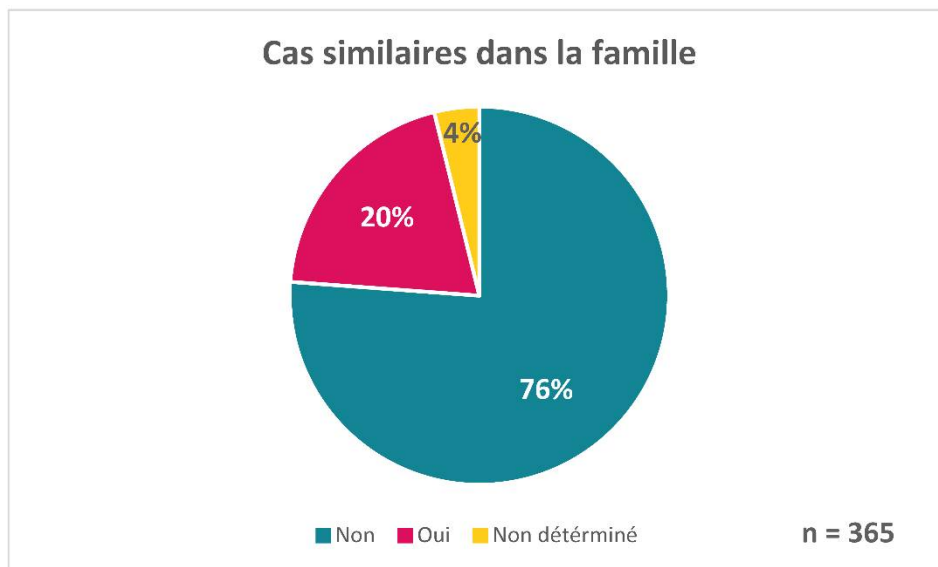


Figure 6 : Taux de cas similaires dans la famille

Diagramme circulaire montrant le taux de patients ayant des membres de la famille présentant une symptomatologie similaire dans notre cohorte. La couleur jaune représente les patients pour qui cette information était indisponible.

II- Résultats examens phénotypiques :

Les taux de CPK ont été mesurés chez 259 sur les 365 patients dans notre cohorte, soit 70,96%. Parmi eux, 248/259 avaient un taux de CPK élevé, soit 95,75%, et 11/259 avaient un taux de CPK normal, soit 4,25%. (Figure 7)

L'électromyogramme a été réalisé chez 197 sur les 365 patients dans notre cohorte, soit 53,97%. Parmi eux, 190/197, soit 96,45%, avaient un électromyogramme myogène. 7/197, soit 3,55%, avaient un électromyogramme normal. (Figure 8)

Uniquement 67 sur les 365 patients de notre cohorte avaient bénéficiés de l'examen immunohistochimique à la recherche de la Dystrophine sur biopsie musculaire, soit 18,35%. Chez 44/67 patients, soit 65,67%, la Dystrophine était absente, et 12/67 patients, soit 17,91%, avaient un aspect caractéristique d'une baisse de la Dystrophine. (Figure 9)

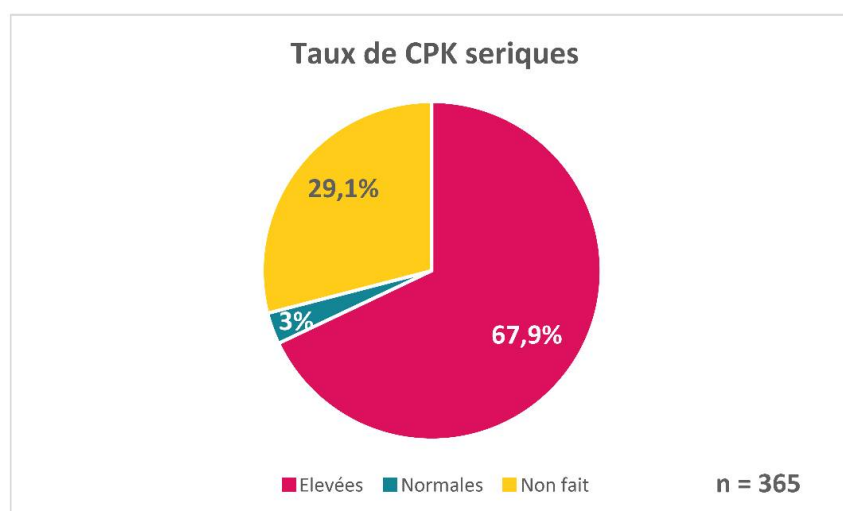


Figure 7 : Taux de CPK sériques

Diagramme circulaire montrant le taux de patients ayant un taux de CPK sériques élevés ou normal, ainsi que le taux de patients n'ayant pas bénéficiés d'un dosage des CPK sériques dans notre cohorte. La couleur jaune représente les patients ayant bénéficiés du diagnostic moléculaire sans dosage des CPK sériques au préalable

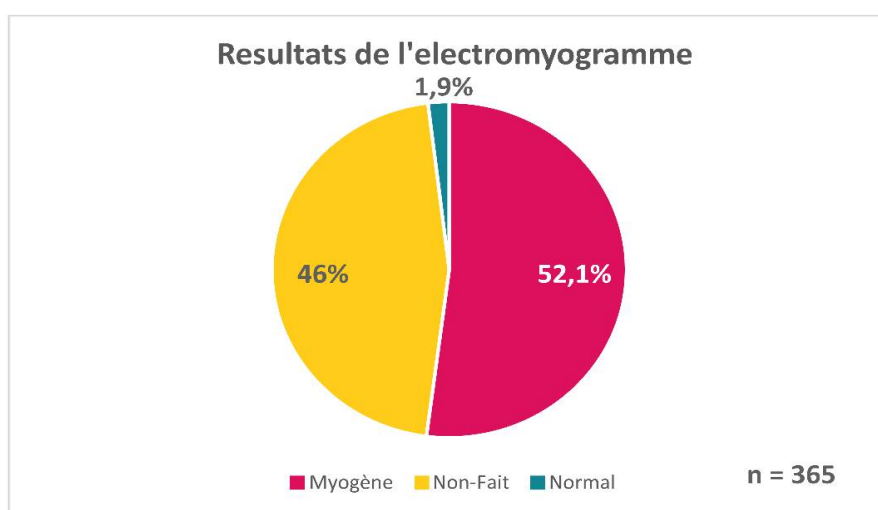


Figure 8 : Résultats de l'Electromyogramme

Diagramme circulaire montrant le taux de patients ayant un électromyogramme myogène ou normal, ainsi que le taux de patients n'ayant pas bénéficiés d'un électromyogramme dans notre cohorte. La couleur jaune représente les patients ayant bénéficiés du diagnostic moléculaire sans l'électromyogramme au préalable.

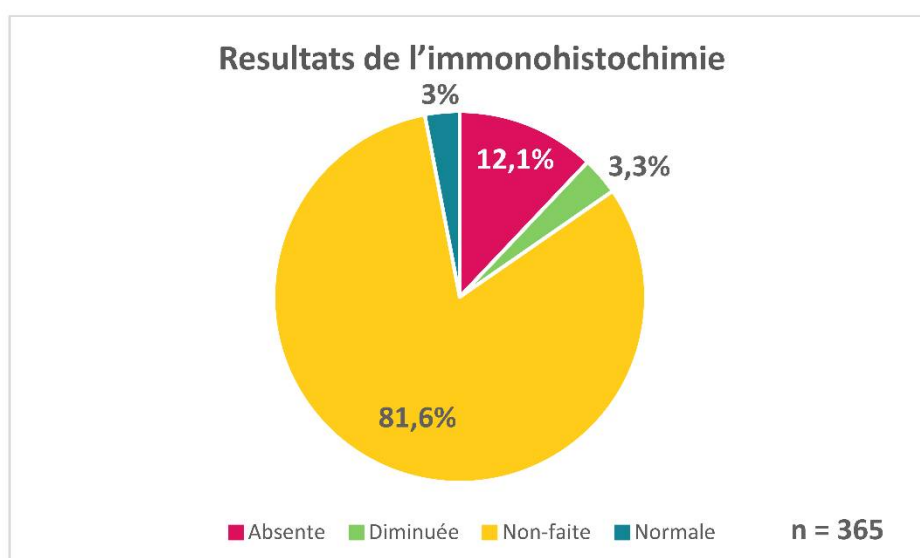


Figure 9 : Résultats de l'Immunohistochimie

Diagramme circulaire montrant le taux de patients chez qui la Dystrophine était absente, diminuée ou présente en taux normal à l'immunohistochimie, ainsi que le taux de patients n'ayant pas bénéficiés de l'immunohistochimie dans notre cohorte. La couleur jaune représente les patients ayant bénéficiés du diagnostic moléculaire sans l'immunohistochimie au préalable.

Au total : Parmi les 365 patients dans notre cohorte testés

- 23 positifs sur la clinique uniquement 6,3% de la cohorte (14,11% des 163 positifs)
- 122 positifs sur la clinique + biologie 33,42% de la cohorte (74,84% des 163 positifs)
- 129 positifs sur la clinique + bio + IHC 12,33% de la cohorte (12,27% des 163 positifs)

III- Résultats des examens moléculaires :

Dans notre cohorte, sur 365 patients testés par PCR multiplex, 163 étaient porteurs d'au moins une délétion du gène *DMD* comprenant 1 ou plusieurs des 19 exons amplifiés, soit 44,66%. (Figure 10)

Cent-dix-neuf patients, soit 73%, avaient une délétion concernant la région centrale du gène DMD, hotspot situé entre l'exon 43 et l'exon 52. Vingt-huit patients, soit 17,18%, avaient une délétion localisée dans la région proximale du gène, hotspot entre l'exon 3 et l'exon 19. Enfin, 13 patients, soit 7,97%, avaient une large délétion comprenant les 2 hotspots. Un patient avait une délétion de l'exon 60 seul (mélange 3), une large délétion couvrant la région de l'exon 3 à l'exon 60, et 2 patients avaient une délétion du promoteur du gène *DMD* uniquement (mélange 1). (Figure 11)

50 combinaisons de délétions différentes ont été identifiées dans notre cohorte. La plus courante était la délétion qui s'étendait de l'exon 48 à l'exon 50, présente chez 12 patients, soit 7,36%. Suivie par la délétion de l'exon 45, présent chez 10 patients, soit 6,13%. (Figure 12)

L'exon 46 était l'exon le plus fréquemment délété, chez 64 patients, soit 39,26%. Suivi des exons 47 et 48, délétés chez 63 patients, soit 38,65% respectivement. (Figure 13)

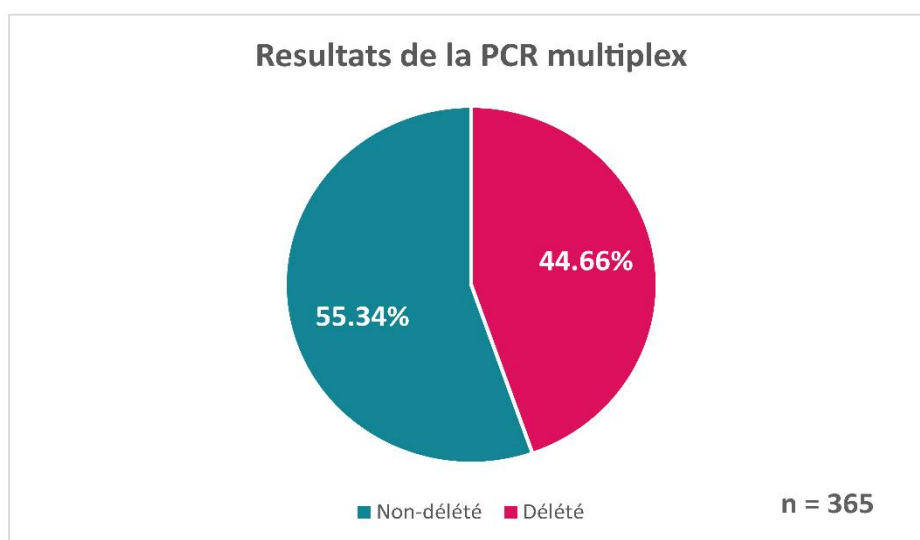


Figure 10 : Résultats de la PCR multiplex

Diagramme circulaire montrant le taux de patients ayant une délétion du gène DMD à l'examen par PCR multiplex dans notre cohorte. La distribution est donnée en pourcentage du nombre de patients dans la cohorte.

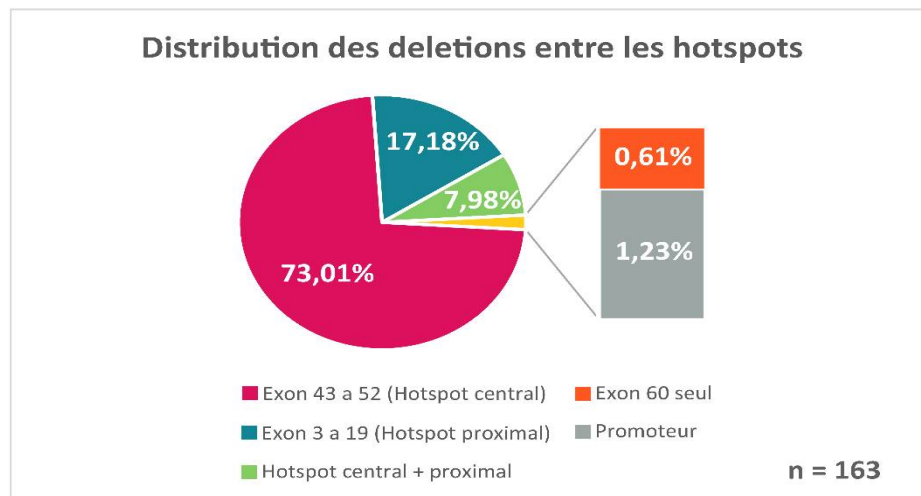


Figure 11 : Distribution des délétions entre les hotspots

Diagramme circulaire illustrant la distribution des délétions entre les hotspots du gène DMD chez les patients ayant une PCR multiplex positive. La distribution des délétions est donnée en pourcentage du nombre total des patients chez qui une ou plusieurs délétions du gène DMD a ou ont été retrouvées.

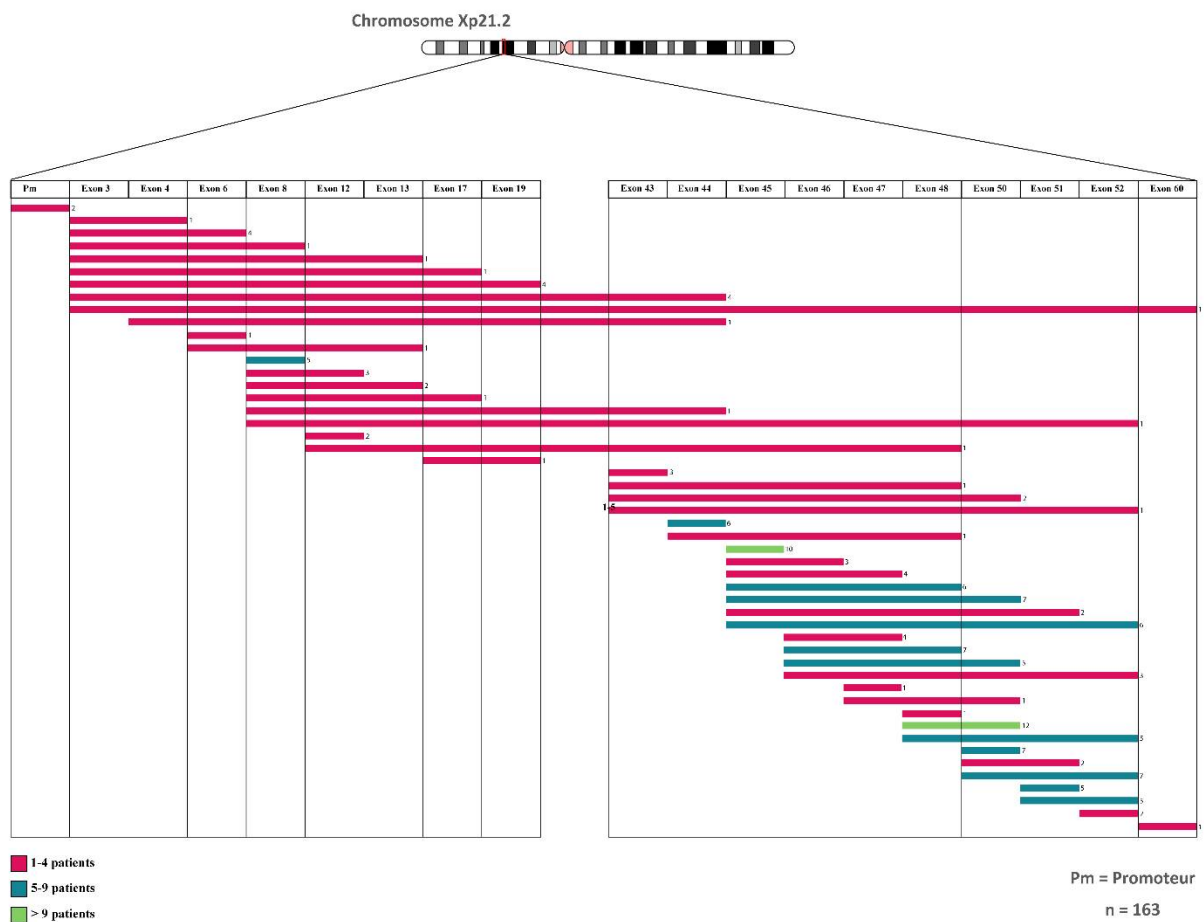


Figure 12 : Différentes combinaisons de délétions du gène *DMD* retrouvées à la PCR multiplex

Modèles de délétions minimales d'exons dans le gène DMD détectés par PCR multiplex. Les barres représentent l'emplacement des exons supprimés. L'axe horizontal montre le nombre d'exons. Le nombre à la fin de chaque barre représente le nombre de cas avec une suppression identique. Délétions du gène DMD chez les patients atteints de la dystrophinopathie de Duchenne et de Becker montrant deux hotspots majeurs.

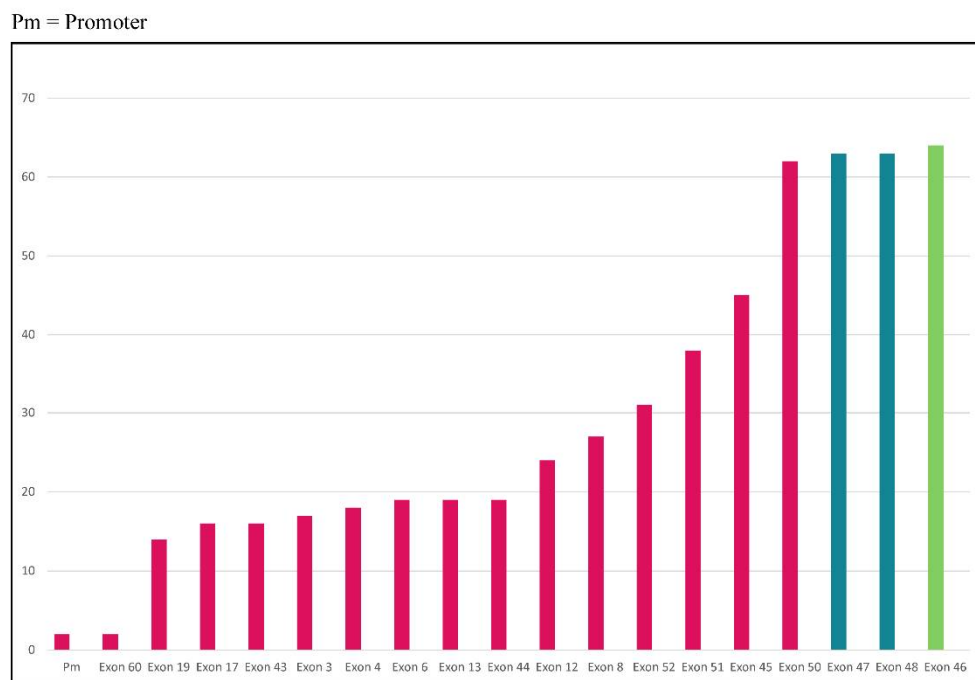


Figure 13 : Exons délétés par ordre de fréquence

Diagramme en bâtons illustrant la fréquence de délétions des exons du gène DMD retrouvées chez les patients ayant une PCR multiplexe positive.

Parmi les patients chez qui la PCR multiplex était négative, soit 202 patients, la mutation récurrente c.525delT du gène SGCG a été recherchée chez 59 patients, soit 29,21% des cas. La mutation a été retrouvée chez 22/59 patients, soit 37,29%. (Figure 14)

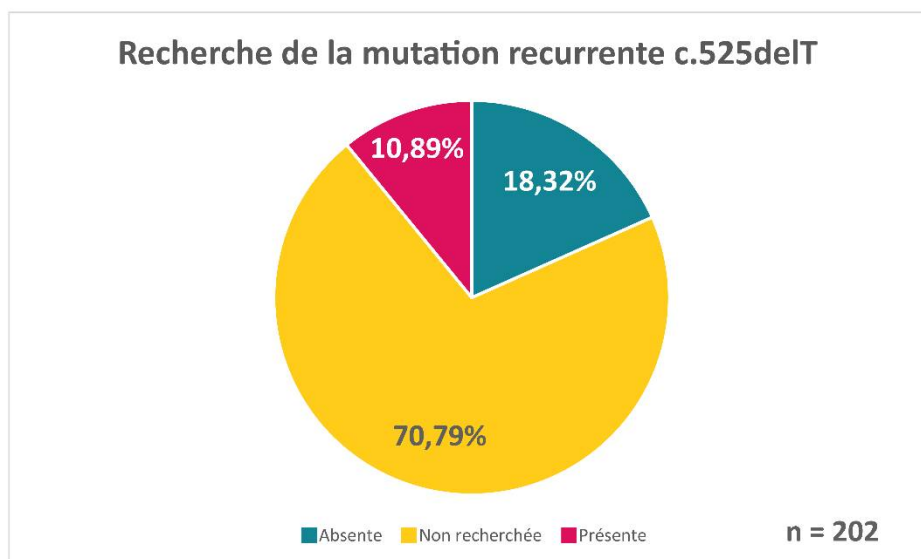


Figure 14: Recherche de la mutation récurrente c.525delT du gène SGCG

Diagramme circulaire montrant le taux de patients chez qui la mutation c.525delT du gène SGCG a été recherchée et retrouvée. La couleur jaune représente les patients chez qui la mutation c.525delT du gène SGCG n'a pas été recherchée après qu'aucune délétion du gène DMD n'a été retrouvée.

DISCUSSION

I- Historique :

Les dystrophies musculaires constituent un groupe hétérogène de maladies génétiques, ayant en commun l'évolution clinique, caractérisée par une perte progressive du tissu musculaire. La première description de ce groupe de pathologies a été publiée en 1830 par Charles BELL dans son ouvrage « The Nervous System of the Human Body », mais BELL a considéré que la cause était neurologique.[2]

Le premier clinicien à avoir reconnu l'atteinte comme étant musculaire fut Gaetano CONTE qui a, en 1836, décrit deux frères ayant un tableau de dystrophie musculaire dont l'évolution était progressive. CONTE a rapporté que l'un des frères avait un « [...] Muscles hypertrophiés [qui] avaient perdu la [sensation à la] palpation caractéristique de leurs fibres, mais semblaient être envahis par une substance dure, terreuse, et hétérogène dans leur structure. »[2]

La première description macroscopique d'une dystrophie musculaire a été réalisée presque une décennie plus tard, en 1847, par Richard PARTRIDGE. Cette année-là, il a présenté à la « Pathological Society of London » le rapport d'une autopsie sur un enfant de 14 ans, décédé d'une rougeole, et ayant souffert d'une perte musculaire et une faiblesse progressive dès l'âge de 9 ans. L'autopsie démontra alors une « dégénérescence lipidique » des muscles deltoïdes, sterno-cléido-mastoïdien et gastrocnémiens (dont la dégénérescence était la plus prononcée). Aucune atteinte nerveuse ou tendineuse n'avait été retrouvée. Une description microscopique peu détaillée fut rapporté par William J. LITTLE.[2]

La première description clinique détaillée de ce qui semble être une dystrophie musculaire de Duchenne, a été présentée le 9 décembre 1851 à la « Royal Medical and Chirurgical Society » et publiée dans « The Lancet ». Edward MERYON a présenté le cas de neuf garçons issus de 3 familles différentes. Les familles étaient caractérisées par le fait que les sœurs des patients étaient toutes saines. La faiblesse musculaire était progressive, débutant à l'enfance, et l'examen clinique retrouvait une hypertrophie des mollets chez tous les patients. Chez deux familles, les patients avaient une perte de la marche entre l'âge de 10 et 14 ans. La troisième famille avait une présentation plus bénigne, avec un âge de début à 12 ans et le maintien de la marche au-delà de 20 ans, suggérant une dystrophie musculaire de Becker.[2]

MERYON a aussi rapporté une description de l'aspect microscopique des muscles des patients atteints, qui fut publié en 1852. La description, assez détaillée pour l'époque, montrait une atteinte pathologique caractéristique de Duchenne, avec une destruction du cytosquelette musculaire, une perte des fibres musculaires, accompagnée d'une infiltration par du tissu fibreux et lipidique. Par la suite, MERYON a décrit quatorze patients de sexe masculin, avec un tableau compatible avec la myopathie de Duchenne. Un seul de ces patients avait une sœur atteinte, mais elle ne présentait qu'une faiblesse musculaire sans hypertrophie des mollets.[2]

En 1864, MERYON publia alors ces cas dans un monographe intitulé « Practical and Pathological Research on the Various Forms of Paralysis » dans lequel il a recensé au total quinze patients avec ce tableau clinique, faisant partie de six familles. Il conclut dans cet ouvrage que la maladie est non seulement héréditaire, mais aussi de transmission maternelle.[2]

En 1868, Guillaume DUCHENNE DE BOULOGNE publia treize cas de ce qui serait appelé plus tard « Dystrophie Musculaire de Duchenne ». Bien qu'il ne soit pas le premier à publier une description claire de la maladie, ses rapports sur la présentation clinique et l'aspect microscopique étaient plus détaillés que ceux de MERYON. En plus des descriptions, DUCHENNE publia un certain nombre de dessins et photographies démontrant les aspects caractéristiques de la maladie : Pseudo-hypertrophie des mollets et lordose. DUCHENNE publia aussi un certain nombre de dessins démontrant l'aspect microscopique du tissu musculaire de ses patients. Cependant, la plus grande contribution de DUCHENNE reste l'invention de la biopsie « emporte-pièce histologique ». Cette amélioration, prouesse technique pour l'époque, de la biopsie par seringue de MIDDELDORPF, lui a permis d'étudier le tissu musculaire des patients en vie, avec moins de morbidité.[2]

En 1876 et 1840, Ernst VON LEYDEN et Paul MOBIUS ont proposé que les patients décrits par DUCHENNE fussent un groupe de pathologies hétérogènes. Ils ont ainsi établi la première tentative de classification des dystrophies musculaires, en distinguant la dystrophie musculaire des ceintures et la dystrophie musculaire de Duchenne. Wilhelm Heinrich ERB, quant à lui, a raffiné la définition encore plus en déterminant que les cas de DUCHENNE et de MERYON chez lesquels une atteinte faciale a été retrouvée étaient différents du reste, et similaire à un certain cas rapporté par LANDOUZY et DEJERINE, groupés ainsi sous le nom de dystrophie facio-scapulo-humérale.[2]

Le tableau clinique ainsi que les critères diagnostiques de la dystrophie musculaire de Duchenne (maladie de Meryon), ont été fixés par William GOWERS. Entre 1879 et 1909, ce médecin anglais, amis de MERYON et DUCHENNE, publia près de 202 cas de la maladie. GOWERS a déterminé que la maladie était en effet héréditaire, de transmission maternelle, et que la consanguinité ne jouait aucun rôle dans la transmission. Ces données ont été utilisées par la suite par William BATESON dans son ouvrage « Mendel's Principles of Heredity » dans lequel il a noté que la nature récessive chez les femmes était non-universelle. GOWERS a aussi établi l'évolution de la maladie, avec un âge de début, de perte de la marche et de décès similaires aux données cliniques connues aujourd'hui.[2]

En 1955, Peter Emil BECKER, a été le premier à déterminer que les formes bénignes décrites par MERYON et DUCHENNE étaient en fait des pathologies distinctes. Cela dit, Helen KINGSTON a rapporté dans les années 80 que les deux pathologies étaient alléliques.[2]

Durant les années 50s, la transmission récessive liée à l'X de la dystrophie musculaire de Duchenne était bien établie. Cependant, le diagnostic paraclinique de la maladie, ainsi que le diagnostic prédictif du statut des femmes conductrices était encore problématique. Ce problème fut partiellement réglé en 1958 par Hideo SUGITA et Setsuro EBASHI qui ont rapporté dans une série de publications que le dosage de CPK sériques est non seulement sensible pour la maladie de Duchenne, mais leur taux peut être aussi élevé chez les femmes conductrices. Onze années plus tard, en 1969, Edmond A. (Tony) MURPHY a établi une méthode de diagnostic des femmes conductrices en appliquant des calculs Bayésiens aux données de l'arbre généalogique et leur taux de CPK.[2]

En 1986, une prestigieuse publication signée par près de 76 auteurs a déterminé que la majorité des cas de dystrophies de Duchenne et de Becker étaient due à une délétion. Eric P. HOFFMAN a identifié en 1987 le produit du gène, le nommant ainsi « Dystrophine ». Devant la nature des mutations retrouvées un an auparavant, A. P. MONACO a proposé l'hypothèse « du cadre de lecture » comme facteur expliquant la corrélation génotype-phénotype. En 1988, l'ARN messenger ainsi que le cDNA du gène *DMD* ont été séquencés, et la séquence totale du gène *DMD* détaillée dans les années qui suivent. Plusieurs groupes ont ensuite localisé ladite

protéine au niveau du sarcolemme musculaire. Kevin. P. CAMPBELL a identifié le rôle de la protéine, en 1989, comme faisant partie du complexe Dystrophine-glycoprotéine et son rôle dans la structure des myocytes striés.[2]

Le diagnostic moléculaire des dystrophinopathies a évolué parallèlement au développement technologique de la biologie moléculaire depuis les années 90.

Au Maroc, le premier test génétique par PCR, dans le but de diagnostiquer la dystrophie musculaire de Duchenne, a été réalisé en 1993 au sein du Département de Génétique Médicale de l'Institut National d'Hygiène de Rabat. Ce début, marquant l'inauguration de ce service au profit des patients marocains, fut immortalisé dans une dépêche du quotidien « Libération » durant le mois d'Avril de la même année. (Figure 15)

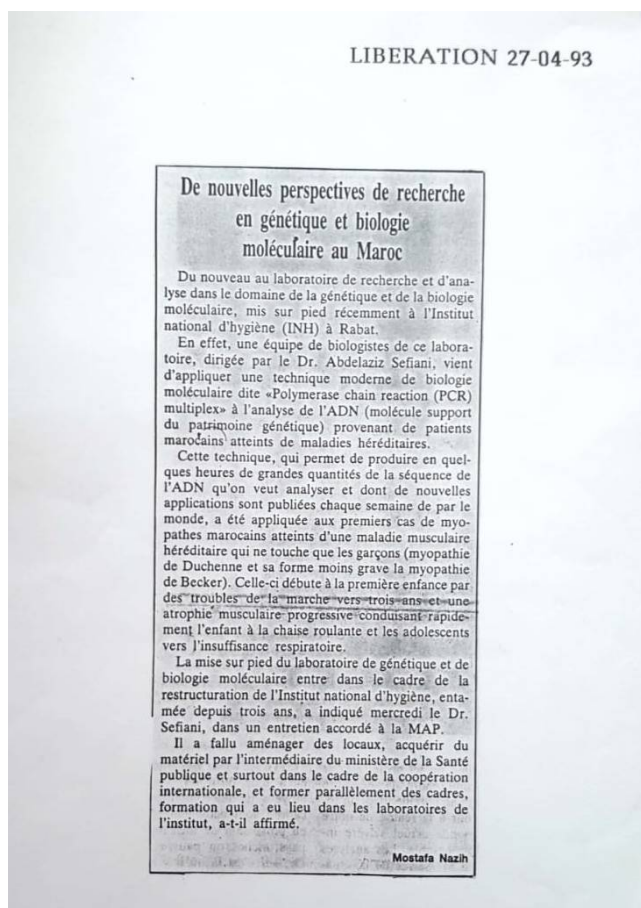


Figure 15 : Article du quotidien « Libération » du 24 Avril 1993 à propos du test moléculaire mis au point au Département de Génétique Médicale de l'Institut National d'Hygiène de Rabat pour le diagnostic des dystrophinomyopathies par PCR multiplex

II- Mode de transmission :

Composé de 79 exons, le gène de la Dystrophine est un des gènes les plus larges connus chez l'Homme (Environ 1.2 millions de paires de bases). Localisé sur le bras court du chromosome X en Xq28,[3, 4]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 et Becker résultant de nouvelles mutations spontanées, dites de novo.[5]Les 2/3 autres cas, sont transmis sur un mode récessif liés à l'X.

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 saint). 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 DMB, ou se manifester cliniquement par des myalgies, voir par une cardiopathie.[6, 7]

En contrepartie, les hommes porteurs d'un gène *DMD* muté, sous forme hémizygote, 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.

		Père	
		X	Y
Mère	X	XX	YX
	X_M	XX_M	YX_M

Figure 16 : 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.

La figure 16 résume le mode de transmission des dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker, avec un père sain et une mère conductrice saine.

Pour présenter un phénotype « Maladie de Duchenne » ou « Maladie de Becker », un individu doit porter 1 seul allèle muté (X_M = 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 XX_M . 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.[6]

		Père	
		X_M	Y
Mère	X	$X_M X$	YX
	X	$X_M X$	YX

Figure 17: Mode de transmission d'une mutation du gène *DMD* dans le cas d'un père atteint de la maladie de Becker

Echiquier de Punnett illustrant la distribution du gène DMD muté parmi la descendance d'un homme atteint de Becker. Un homme atteint de Becker a une probabilité de 50% d'avoir une fille conductrice et une probabilité de 50% d'avoir un garçon sain. La probabilité d'avoir un garçon atteint de la dystrophie musculaire de Becker est de 0%.

X_M : Chromosome X contenant le gène *DMD* muté.

La figure 17 résume le mode de transmission de la dystrophie musculaire de Becker, dans le cas d'un père malade et une mère non porteuse de l'allèle muté. Il est à noter que le fitness de la dystrophie musculaire de Duchenne est égal à 0, c'est-à-dire que les garçons malades ne survivent pas jusqu'à l'âge de la reproduction, et donc n'ont pas de descendance. Ceci a pour conséquence le fait que la transmission de la maladie se fait exclusivement par voix maternelle. Après revue exhaustive de la littérature, nous n'avons trouvé qu'un seul cas exceptionnel de parenté par un homme atteint de Duchenne.[8] Ceci n'est en revanche pas le cas chez les patients atteints de Becker, qui eux survivent à l'âge adulte et peuvent transmettre le gène muté à leur descendance. Soulignons que dans notre cohorte, 4 patients sur les 163 porteurs d'une délétion du gène *DMD*.

Dans ce cas de figure, on note que tous les garçons issus de ce couple sont sains, et ne portent donc aucune mutation. En contrepartie, on note que 50% des filles sont des conductrices, ce qui fait que dans ce couple, la probabilité d'avoir une fille conductrice est de 25%, alors que la probabilité d'avoir un garçon malade est de 0%, étant donné que les maladies récessives liées à l'X ne peuvent être transmises de père en fils.[9]

Il est nécessaire de noter que ces règles de transmission ne s'appliquent qu'à 70% des cas. Ainsi, 30% des cas de dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker sont dues à des mutations de novo.

Autre conséquence du mode de transmission récessif liée à l'X, est que la consanguinité ne joue aucun rôle dans la probabilité de transmettre la maladie. En effet, des parents consanguins auraient le même risque d'avoir un garçon phénotype Duchenne ou Becker, que des parents non-consanguins. Ainsi, on peut s'attendre à ce que la consanguinité chez les patients atteints de Dystrophinopathie ne soit pas plus représentée que celle dans la population générale. En analysant nos données, la prévision s'avère correcte : le taux de consanguinité dans notre cohorte était de 17,18%, soit 28 patients sur 163, chiffre assez proche des 15,25%, taux de consanguinité rapporté par Cherkaoui et al. dans la population générale marocaine.

III- Epidémiologie :

En théorie, et en raison du taux élevé des cas dus à des mutations de novo et à l'absence de sélection biaisée des formes hémizygotés, les prévalences de la maladie de Duchenne et de Becker à la naissance sont égales dans toutes les ethnies. Ceci est confirmé par des prévalences proches retrouvées par Mendell et al. et Moat et al. aux Etats-Unis d'Amérique et au Royaume Uni respectivement.[10, 11] Cela dit, les études épidémiologiques montrent que les prévalences ponctuelles, contrairement à ce qu'on pourrait prédire, diffèrent de manière importante d'un pays à l'autre. Cette disparité entre les pays pourrait s'expliquer notamment par la disparité du niveau du système sanitaire qui conditionne le pronostic et l'espérance de vie des patients. Nous n'avons toutefois pas trouvé, malgré une revue exhaustive de la littérature, d'étude qui traite la variation de la prévalence ponctuelle par pays et ses causes.

A- Prévalence :

1- Myopathie de Duchenne :

La myopathie de Duchenne est une maladie récessive liée à l’X, avec une incidence estimée à 1 cas pour 3600 naissances vivantes masculines (27.77 par 100 000 habitants). C’est l’une des myopathies héréditaires les plus fréquentes et les plus sévères.[3]

On retrouve dans la littérature huit études épidémiologiques qui traitent de la prévalence de la dystrophie musculaire de Duchenne, dont deux sur la prévalence à la naissance, et cinq études qui traitent de la prévalence ponctuelle, qui est définie comme le nombre de cas dans la population à un moment donné.

Pour ce qui est de la prévalence à la naissance, Mendell a rapporté en 2012 avoir retrouvé 6 cas sur 37,649 nouveau-nés mâles, avec une prévalence estimée à 15.9 par 100 000 habitants à Ohio, USA. De son côté, Moata a rapporté en 2013, 56 cas diagnostiqués par génotypage sur une cohorte de 343 170 nouveau-nés males étalée sur 20 ans, avec une prévalence moyenne de 19.5 par 100 000 naissances vivantes masculines à Wales, Royaume Unis.[10, 11]

En 2010, Romitti a rapporté une prévalence ponctuelle de 10.2 par 100 000 sujets males, avec un nombre total de 389 sujets males entre 5 et 24 ans.[12]

Romitti a rapporté 117 cas sur une population de 778 716 personnes, entre 1991 et 1995, avec une prévalence de 14.3 par 100 000 habitants ; 127 cas sur une population de 869 321 personnes, entre 1996 et 2000, avec une prévalence de 14.6 par 100 000 habitants ; 141 cas sur une population de 879 300 personnes, entre 2001 et 2005, avec une prévalence de 16 par 100 000 habitants et enfin, 111 cas sur une population de 942 791 personne, entre 2006 et 2010, avec une prévalence de 11.8 par 100 000 habitants.[12]

Quatre des études majeures ont déterminé que la prévalence ponctuelle la plus large étant celle de Bladen, publiée en 2013, couvrant quatre pays qui sont la France, les Etats Unis d’Amérique, le Royaume Unis et le Canada, avec un total de 7856 sujets atteints de myopathie de Duchenne et de Becker tous âges confondus. La prévalence ponctuelle de chaque pays était de 10.9, 1.8, 2.2 et 6.1 respectivement.[13]

Pour les trois autres études, Mah a rapporté en 2011 une prévalence ponctuelle de 10.3 malades sur 100 000, chez les sujets entre 0 et 24 ans. Résultat comparable à la prévalence ponctuelle rapporté par Romitti pour les sujets âgés en 5 et 24 ans. Cependant, elle est inférieure au résultat de 16.2 par 100 000 rapporté par Rasmussen en 2012 pour les sujets âgés moins de 18 ans, et qui est le double de la prévalence rapportée par Norwood FL en 2009, qui était de 8.3 pour 100 000, chez des sujets males tout âge confondu. Cette différence s'explique par les critères d'inclusion des patients dans chaque étude. Tandis que Romitti, Mah et Norwood ont retenu les patients confirmés par le diagnostic moléculaire (la PCR multiplexe, l'amplification multiplex de sonde nucléique dépendant des ligatures (Multiplex ligation-dependent probe amplification « MLPA »), ou séquençage de nouvelle génération (Next Generation Sequencing « NGS »)), Rasmussen et al. ont retenu le diagnostic de la maladie de Duchenne sur la base du diagnostic moléculaire ou immunohistochimique. Comme plusieurs autres myopathies que Duchenne, peuvent se présenter par une immunohistochimie anormale, Rasmussen et al. ont probablement retenu des patients non-Duchenne dans leur calcul de la prévalence, ce qui expliquerait leur chiffre plus élevé.[13-16]

2- Myopathie de Becker :

La myopathie de Becker est une forme moins sévère et plus variée cliniquement que la myopathie de Duchenne, avec une incidence globale de 1 cas pour 18 518 naissances vivantes masculines (5.4 par 100 000 habitants) selon l'Agence de Santé Publique du Canada (PHAC).[17]

On retrouve dans la littérature dix études estimant la prévalence de la myopathie de Becker, couvrant l'Europe, l'Afrique et l'Asie du Sud-Est. Ces études peuvent être divisées en 3 catégories : Quatre d'entre elles calculent la prévalence dans la population globale, quatre autres calculent la prévalence dans la population masculine tout âge confondu, et enfin deux études calculent la prévalence parmi les jeunes garçons.[18-21]

Pour ce qui est de la prévalence dans la population générale, les 3 études les plus larges ont été conduites en Europe : Bushby a rapporté en 1991 une prévalence de 2.38 par 100 000 habitants en Angleterre. De l'autre côté de la Mer d'Irlande, en Irlande du Nord, Hughes a

rapporté en 1996 une prévalence inférieure, de 1.59 par 100 000 habitants. Siciliano a rapporté en 1999 une prévalence de 2.47 par 100 000 habitants en Italie.[18-20]

Les deux plus grandes études sur la prévalence de la maladie de Becker dans la population mâle, tous les âges confondus, viennent aussi des Iles Britanniques. En Angleterre, Norwood rapporte en 2009 une prévalence de 7.29 par 100 000 garçons, le double de Hughes en Irlande, qui l'estime à 3.06 par 100 000 en 1996. Deux autres études pertinentes concernant les enfants de sexe masculin rapportent une prévalence de 1.62 par 100 000 garçons en Chine en 2003 et une prévalence de 1.27 par 100 000 garçons en Suède en 2000.[16, 19]

Au Maroc, à notre connaissance, un total de 520 cas de myopathies a été rapporté, les prévalences des maladies de Duchenne et de Becker étant inconnues.

IV- Diagnostic Clinique :

A- Dystrophinopathie de Duchenne :

La dystrophie musculaire de Duchenne est une maladie génétique caractérisée sur le plan histologique par l'absence totale de la Dystrophine. Bien que cette protéine joue principalement un rôle dans le maintien de la structure des muscles striés, en conséquence de son rôle central dans le complexe Dystrophine-glycoprotéines, elle joue aussi des rôles divers dans le fonctionnement de plusieurs tissus, comme les muscles lisses vasculaires, les reins, la rétine et le cerveau. De ce fait, cette variabilité d'expression de la protéine, se traduit par un tableau clinique dont l'élément central est la perte de la fonction musculaire, à laquelle peut s'associer des atteintes extra-musculaires.[22-25]

1- Age d'apparition des symptômes :

Dans une étude faisant le suivi de 275 patients atteints de myopathie de Duchenne de 1998 à 2014 en Inde, Singh RJ a rapporté que l'âge moyen d'apparition des symptômes était de 3.7 ± 1.9 ans, dont 41% avec un âge de début inférieur à 3 ans.[26] La série de Ciafaloni et al., portant sur 156 patients, a rapporté un âge moyen d'apparition des symptômes de 2.5

ans.[27] Dans notre série, l'âge moyen de l'apparition des symptômes chez les patients confirmés atteints de Duchenne et de Becker, chez qui la délétion était retrouvée au diagnostic moléculaire, était de 4,5 ans. Ce retard dans notre cohorte peut s'expliquer par 2 points : 1) La nature hétérogène de notre cohorte, constituée d'un mélange de patients atteints de Duchenne et de Becker. En effet, les symptômes de la dystrophie musculaire de Becker peuvent apparaître pour la première fois chez des sujets âgés de 5 à 60 ans, ce qui peut causer une élévation de la moyenne. Ce point est d'autant plus renforcé par le fait que l'âge d'apparition le plus avancé était de 21 ans. 2) le manque d'informations chez les parents, qui remarquent tardivement les symptômes.

2- Manifestations musculosquelettiques :

Les premiers symptômes de la maladie de Duchenne commencent avant l'âge de 5 ans, après un développement moteur normal, par l'apparition d'une faiblesse musculaire symétrique progressive, touchant les muscles proximaux plus que distaux. Au début, elle se manifeste par une incapacité de courir, puis progressivement s'installe une difficulté à monter les escaliers, une tendance à la chute, une marche dandinante puis enfin une difficulté à se relever, secondaire à l'atteinte des muscles de la ceinture et des cuisses. Cette dernière se manifeste par le signe de Gowers, qui désigne un enfant obligé de se servir de ses mains et de ses bras, suivant des étapes précises, pour passer de la position couchée ou agenouillée à la position debout (Figure 18).[22]

L'âge moyen de la marche rapporté pour les enfants atteint de DMD est de 18 mois (intervalle de 12-24 mois), avec un intervalle libre où le patient ne présente aucun symptôme.[28] Dans leurs études concernant 67 patients avec un diagnostic moléculaire de la maladie de Duchenne, Rall et Grimm rapportent que l'âge de la marche était de 15.5 mois (9-48).[27] Dans notre cohorte, nous n'avons pas cette information sur nos patients.

A l'inspection, les patients se présentent avec une pseudo-hypertrophie bilatérale des mollets et une hyperlordose, voir une scoliose. Bien que cliniquement, les mollets apparaissent élargis, il ne s'agit pas ici d'une hypertrophie, mais d'un remplacement du tissu musculaire par un mélange de tissu adipeux et de fibrose, à la suite de la nécrose des fibres musculaires striées (pseudo-hypertrophie). Ce phénomène évolue éventuellement en une

contracture musculaire, affectant principalement les mollets, résultant en une marche sur la pointe des pieds. La scoliose apparaît chez presque tous les patients DMD après la perte de la marche. Elle a pour principale conséquence la réduction de la capacité vitale pulmonaire, avec comme complication une insuffisance respiratoire chronique.

Dans notre cohorte, tous les patients (365/365) avaient une pseudo-hypertrophie des mollets. La scoliose était non relevée dans notre série.

3- Age de perte de la marche

Historiquement, l'âge de la perte de la marche chez les enfants atteints de DMD est de 12 ans.[28, 29] Singh RJ rapporte aussi que pour 124 enfants (45%), l'âge moyen de perte de la marche était de 10.3 ($\pm$ 1.6) ans, dont 24 enfants ont été alités à l'âge moyen de 11.8 ($\pm$ 2.1) ans.[26] Annexstad et al. rapportent un chiffre comparable, de 10.7 ($\pm$ 2) ans.[30] Et enfin, Rall et Grimm rapportent un âge moyen de 10 ans (6-15 ans), avec une corrélation entre l'âge de perte de la marche et l'espérance de vie.[31] L'évolution de la maladie culmine en la perte totale de la marche, en moyenne vers de l'âge de 9,7-13 ans.[32-34]

Les patients de notre cohorte ont été vus de manière ponctuelle pour le diagnostic génétique par le médecin généticien. Nous n'avons ainsi pas d'informations sur leur évolution clinique et notamment l'éventuelle perte de la marche et son âge de survenue.

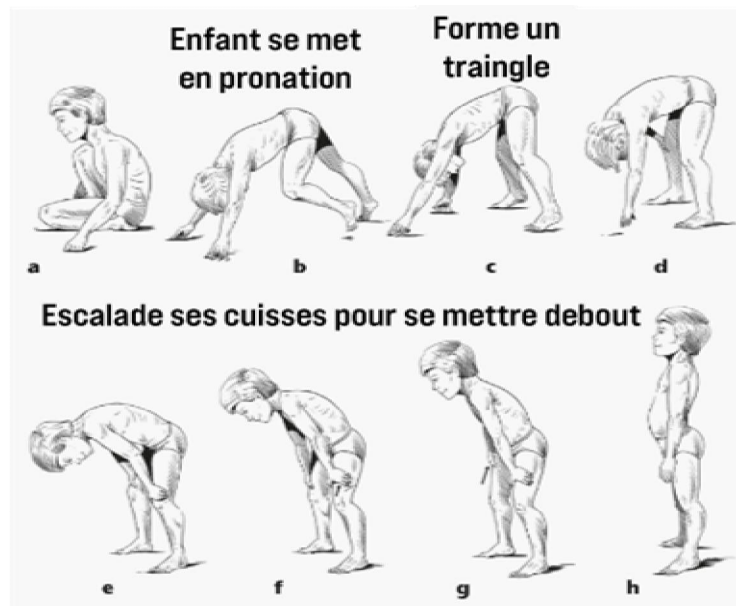


Figure 18 : Schéma montrant les étapes du signe de Gowers chez un garçon myopathe (Modifiée de epomedicine.com[35])

Illustration explicative de la séquence constituant le signe de Gowers. La séquence commence en haut à gauche et se termine en bas à droite.

4- Manifestations cardiaques :

Parmi les enfants atteints de DMD, l'incidence de la cardiomyopathie dilatée augmente de manière régulière durant l'adolescence, avec approximativement 1/3 des patients atteints vers l'âge de 14 ans, la moitié des patients vers l'âge de 18 ans, et 100% des individus après l'âge de 18 ans.[36]

L'augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de Duchenne, est corrélé avec une augmentation de la prévalence de la cardiomyopathie. Avec une prise en charge plus efficace des complications respiratoires chez ces patients, notamment grâce à la ventilation nocturne et la stabilisation spinale, la cardiomyopathie dilatée est devenue une cause de mortalité plus importante chez ces patients.[37] Dans notre cohorte, aucun patient parmi les 365 testés ne présentait d'atteinte cardiaque connue. Comme les patients sont vus de manière ponctuelle pour le diagnostic moléculaire, nous ne savons pas si certains ont développé la cardiopathie par la suite.

5- Manifestations extra-musculaires :

Malgré le fait que la dystrophie musculaire de Duchenne a longtemps été considérée comme étant une maladie musculaire, elle est en effet multi-systémique dans sa nature. En conséquence de la présence des isoformes de la Dystrophine dans différents organes (voir notre chapitre VIII) et principalement le système nerveux central, la rétine et les reins ; la maladie de Duchenne peut se manifester à des degrés différents par des atteintes extra-musculaires, selon les organes atteints. Le système nerveux central, et plus spécifiquement le cerveau, est le tissu le plus affecté après le tissu musculaire strié. Non seulement, un grand nombre d'isoformes de la Dystrophine sont exprimés au niveau du système nerveux central, mais il s'agit aussi du seul organe, outre les muscles striés et le cœur, où l'isoforme long de la Dystrophine, Dp427 est exprimé. D'un point de vue moléculaire, un déficit cognitif et développemental plus sévère a été corrélé avec des mutations qui perturbent l'isoforme Dp140.[30, 31]

Même si un déficit cognitif associé à la myopathie de Duchenne a été rapporté dans les premières descriptions de la maladie, la description de cette atteinte est mal documentée. Cependant, un grand nombre d'études d'observation et rapports de cas soutiennent l'incorporation de cette constatation dans le cadre de la sémiologie de la maladie. Dans la plus grande revue systématique de la littérature réalisée pour tenter de dresser le portrait sémiologique de l'atteinte cognitive, Nardes et al. ont déterminé que les patients de Duchenne présentent trois symptômes cognitifs principaux à savoir un retard de l'apprentissage moteur, un retard du langage et un QI inférieur à la moyenne. Une méta-analyse, réalisée par Cotton et al., et rapportée par Nardes et al., a révélé que 30% des patients atteints de myopathie de Duchenne avaient un QI inférieur à la moyenne, avec 79% parmi eux ayant un QI entre 50 et 70. En plus de confirmer le retard de langage et le retard verbal chez ces patients, les tests d'intelligence effectués ont également corroboré les conclusions selon lesquelles ces patients souffraient également de déficit d'attention et de mémoire. Il est estimé que ces troubles cognitifs affectent 38,4% des patients.[29, 30, 38] Aucun des 365 patients testés dans notre cohorte ne présentait de déficience intellectuelle.

Outre les retards neurocognitifs, la dystrophie musculaire de Duchenne affecte également plusieurs organes, comme les reins et la rétine. Bien qu'il existe plusieurs rapports de cas d'association entre la myopathie de Duchenne et différents dysfonctionnements d'organes, comme la néphrolithiase, l'insuffisance rénale ou la rétinopathie proliférative ; aucune méta-analyse ou revue systématique déterminant la fréquence ou une description plus précise de ces associations n'a été publiée à notre connaissance.[39-45] Ces atteintes n'ont pas été relevées dans les fiches d'exploitation des 365 patients de notre série.

6- Age de décès :

La majorité des patients atteints de la maladie de Duchenne ne survivent pas au-delà de 30 ans.[28] Les causes de décès sont diverses, mais peuvent être regroupées dans quatre groupes de complications : Cardiovasculaires, 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.[24, 46-48]

Rall et Grimm rapportent que la probabilité de survie à l'âge de 24 ans pour des patients atteints de la maladie de Duchenne est de 67%. L'âge de 24 ans étant aussi l'âge moyen de survie de ces patients, une corrélation significative entre l'introduction de la ventilation et l'espérance de vie prolongée des patients a aussi été rapportée.[31] Bushby K et al. quant à eux rapportent que l'âge moyen de décès est de 19 ans en l'absence d'interventions thérapeutiques.[49]

Dans la cohorte de Singh RJ, le taux de mortalité était de 2.54%, avec l'âge moyen de décès déterminé à 15.2 ($\pm$ 2.4) ans. Singh RJ rapporte que la majorité des décès étaient à domicile ou dans des centres hospitaliers non spécialisés. Ceci pourrait corroborer l'importance d'une prise en charge spécialisée dans la survie des patients atteints de la maladie de Duchenne.[26] L'âge de décès explique en grande partie que les patients atteints de Duchenne ont un fitness théoriquement nul, et donc pas de descendance, et que 100% des cas de Duchenne sont dus à une transmission maternelle ou une mutation De Novo.

En raison du non-suivi des patients vus dans notre laboratoire, nous n'avons pas de données sur le devenir des patients dans notre cohorte, en particulier la survenue de complications et/ou le décès.

B- Dystrophinopathie de Becker :

1- Age d'apparition des symptômes :

Contrairement à la myopathie de Duchenne, l'âge d'apparition des symptômes chez les patients atteints de myopathie de Becker varie de manière importante. Les symptômes peuvent ainsi apparaître entre l'âge de 5 et 60 ans. Cette variabilité expliquerait aussi la variabilité importante de l'espérance de vie de ces patients, avec certains ayant une espérance de vie égale à la moyenne de la population.[23, 39]

2- Manifestations musculosquelettiques :

La dystrophie musculaire de Becker est une dystrophie musculaire secondaire à une mutation du gène *DMD*. Il s'agit d'une forme plus atténuée que la dystrophie musculaire de Duchenne. La dystrophie musculaire de Becker diffère de celle de Duchenne par un tableau clinique moins sévère, un âge de début plus tardif et une progression plus lente. La distinction clinique entre les deux entités se fait par l'âge de perte de la marche, ou le type de mutation. Dans la maladie de Becker, l'âge de perte de la marche est au-delà de 16 ans contre 12 ans au maximum pour le Duchenne. Les phénotypes intermédiaires cliniques sont alors définis par la perte de la marche entre l'âge de 13 et 16 ans. Ces phénotypes sont nommés « maladie de Becker sévère » ou « maladie de Duchenne modérée. »[23, 50] Cette variabilité d'expression clinique s'expliquerait par l'effet de gènes modificateurs et/ou des facteurs environnementaux.

La maladie de Becker se caractérise par une grande variabilité clinique. Certains individus peuvent ainsi garder la capacité de marcher jusqu'à leurs trentaines voire quarantaines, voir même jusqu'à l'âge de 70 ans dans de rares cas. Parfois, les seuls signes cliniques sont des crampes et des douleurs musculaires.[51]

3- Manifestations cardiaques :

Chez les patients atteints de la myopathie de Becker, 60% à 70% des patients développent une cardiomyopathie au cours de leur vie. L'âge de début moyen est de 28,7 ans. Les formes sévères de cardiomyopathie dilatée apparaissent rarement avant l'âge de 20 ans. Contrairement à la dystrophie musculaire de Duchenne, l'atteinte cardiaque est la principale cause de mortalité chez les patients atteints de Becker.[51]

La plupart des cas de dystrophie musculaire de Becker ont une atteinte cardiaque asymptomatique. Seulement 1/3 d'entre eux développent une cardiomyopathie dilatée, avec des symptômes d'insuffisance cardiaque. Il convient de noter que la cardiomyopathie peut précéder les manifestations musculosquelettiques de la dystrophie musculaire de Becker.[37, 52]

Dans notre cohorte, nous n'avons pas relevé de cardiomyopathie dilatée, même chez les patients les plus âgés.

C- Les femmes conductrices :

Malgré le fait que les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker soient des maladies récessives liées à l'X, il est estimé que 2,5% à 7,8% des femmes conductrices sont symptomatiques. Cette symptomatologie peut se manifester de différentes manières, avec un âge de début estimé entre 30,6 et 33,6 ans. En plus d'une faiblesse musculaire légère à modérée, retrouvée chez près de 17% des femmes conductrices, certaines d'entre elles peuvent également présenter des myalgies dans 5% des cas, une cardiomyopathie dans 8%, avec un âge moyen de début à 39,6 ans. Le dépistage de ces patientes se fait devant le tableau d'une femme avec un historique familial de dystrophie musculaire présentant une symptomatologie musculaire.[6, 7, 53] Dans notre cohorte, 20% des cas, soit 33/163, étaient une forme familiale de Duchenne ou de Becker, et donc fils d'une mère conductrice. 71,2%, soit 116/163, étant des cas sporadiques et 3,8%, soit 14/163, avec histoire familiale inconnue.

En raison de la variabilité de l'expression clinique et de l'âge de début plus tardif chez les femmes conductrices (estimé à 24.5 ans) par rapport aux garçons atteints, le suivi à vie de ces patientes est recommandé. Certaines conductrices peuvent, en raison de la l'inactivation biaisée de l'X asymétrique, présenter un tableau plus sévère. Ces patientes ont alors un tableau plus proche de celui des hommes, avec un âge de début plus jeune, une évolution plus sévère et des complications similaires.[6, 51]

V- Diagnostic paraclinique :

Bien que le seul diagnostic de certitude reste le diagnostic moléculaire, plusieurs tests paracliniques peuvent permettre d'orienter le diagnostic ou rechercher d'autres étiologies pouvant expliquer la symptomatologie clinique d'une dystrophie musculaire.

A- Créatine kinase sérique (CPK) :

En 1958, professeur Setsuro Ebashi avait déterminé que le taux de CPK était plus élevé chez les patients atteints de dystrophies musculaires, et plus spécialement la DMD, en comparaison avec la population générale.[54]

La CPK est une enzyme intracellulaire retrouvée principalement dans les cellules musculaires squelettiques, les cellules myocardiques et le cerveau. La destruction de la membrane cellulaires dans ces tissus provoque un largage de cette enzyme dans la circulation. Ainsi, son dosage est depuis longtemps considéré comme un marqueur sensible, mais non spécifique, de différentes maladies provoquant la destruction des cellules musculaires striées.[55]

Plusieurs études ont rapporté les valeurs retrouvées chez les patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker. En 2008, Zatz et al. ont rapporté dans leur cohorte de 40 patients DMD, que le taux moyen de CPK sérique était de 2 595- 45 495 U/L (8 à 150 fois la valeur normale). Le pic moyen retrouvé dans la cohorte était de 27750-31173 U/L (90 à 100 fois la valeur normale).[56-58]

Depuis, plusieurs études ont été établies pour déterminer l'utilité des CPK sériques dans le diagnostic de ces patients. En 1991, Zatz et al. ont rapporté la corrélation entre l'âge, l'évolution clinique et le taux de CPK chez une cohorte DMD/BMD de 536 (456 de DMD, et 80 de BMD). Ils ont ainsi retrouvé que le taux des CPK sériques atteint son pic entre l'âge de 2 à 5 ans, avec un taux de déclin, par rapport à l'âge de 18%, et un déclin de 27 à 29% par rapport à la sévérité clinique selon le stade à l'échelle Vignos, développée dans le but d'estimer la sévérité clinique de l'atteinte des membres inférieurs chez un patient atteint de la maladie de Duchenne et de Becker. Pour les patients atteints de la dystrophie de Becker, le taux de CPK sériques atteint son maximum à l'âge de 10-15 ans, et le taux de déclin par

rapport à l'âge était estimé à 6%. Sun et al., dans leur cohorte de 40 patients DMD, notèrent la même tendance quand il s'agissait des taux sériques, avec un maximum atteint entre l'âge de 3 et 5 ans, mais le déclin retrouvé était de 8,7%, soit 2 fois moins rapide que la cohorte de Zatz et al. Ce déclin s'explique principalement par l'installation de l'amyotrophie et la perte progressive de tissu musculaire.[56-59]

Le taux sérique de CPK garde une fonction de suspicion diagnostique chez les patients dystrophiques. En effet, le taux de CPK est en général élevé dans différentes pathologies de l'appareil musculosquelettique, rendant le test peu spécifique pour le diagnostic de dystrophies musculaires.

Dans notre cohorte, 67,9%, soit 248/365 patients, avaient un taux de CPK élevé (âgés entre 2 et 45 ans), 3%, soit 11/365 patients, avaient un taux de CPK normal (âgés entre 7 et 15 ans), et chez 29,1% des patients, soit 106/365 et âgés entre 3 et 36 ans, ce taux était indéterminé ; Tous ont bénéficié de l'analyse moléculaire, indépendamment du taux des CPK ou de sa disponibilité, et cela pour 2 raisons.

La première est que le taux de CPK se normalise avec l'âge chez un certain nombre de patients à cause de la perte du tissu musculaire. En effet, parmi les 11 patients ayant un taux de CPK normal (3%), un patient âgé de 12 ans, avait une délétion du gène *DMD* à l'analyse PCR (9.9%). La 2^{ème} raison est que parfois, le test était inaccessible pour des patients ayant un tableau clinique franc de dystrophie musculaire.

Parmi les 163 patients avec PCR multiplex positive sur les 365 testés, 121/163 avaient un taux de CPK élevé, soit 74,23%. Un patient sur 163 avait un taux CPK normal, soit 0,62%. Et enfin, 41/163 n'avaient pas bénéficié d'un dosage des CPK sériques, soit 25,15%.

Il est à noter que 121/248 des patients ayant des CPK sériques élevés, soit 49.1%, étaient porteur d'une délétion DMD. Ceci pourrait s'expliquer par une sensibilité réduite de la PCR, chose peu probable car d'après la littérature, la recherche de délétions dans les 2 hotspots devrait détecter 98% des cas. L'hypothèse la plus probable est que certains patients sont atteints de dystrophies musculaires autres que celle de Duchenne ou de Becker. Ceci est appuyé par le fait que 37,29% des patients non porteurs de la délétion du gène *DMD* chez qui on a recherché la mutation récurrente de LGMD2C, soit la c.525delT, étaient positifs.

B- Tests de la fonction hépatique :

Les transaminases peuvent être augmentées chez les enfants atteints de Dystrophinomyopathie de Duchenne, car bon nombre de ces enzymes sont également synthétisées par les myocytes. Lorsque les fibres musculaires sont détruites chez ces patients, ces enzymes sont relâchées dans le sang. 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. Cela dit, il n'y a pas d'indication au bilan hépatique devant un syndrome myopathique ou suspicion de la maladie de Duchenne et de Becker.[60-62] Aucun de nos patients n'avait bénéficié de bilan hépatique au moment du test génétique

C- Electromyogramme :

L'électromyogramme (EMG) est un appareil permettant de recueillir et d'analyser des signaux électriques musculaires par l'intermédiaire de fines aiguilles-électrodes implantées dans le muscle étudié. Il permet ainsi de déterminer si les troubles moteurs ont une origine neuropathique (atteinte neurogène) ou sont dus à une atteinte du tissu musculaire (atteinte myogène).[63]

Dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker, l'électromyogramme révèle un tracé de type myogène c'est-à-dire une absence d'activité musculaire au repos et une diminution de la durée des potentiels d'action d'unité motrice et des potentiels polyphasiques.[64]

Cela dit, à l'électromyogramme, ces signes restent généralisables à toute pathologie affectant le tissu musculaire, faisant de cet examen un test non discriminatif. Pour cela, il n'est indiqué qu'en cas de suspicion d'une atteinte nerveuse ou devant un tableau atypique.

Dans notre cohorte, 190/365 testés par PCR multiplex, soit 52,1% des patients, avaient un EMG de type myogène ; 7/365 patients, soit 1,9%, avaient un EMG normal, et 168/365 patients, soit 46,03%, n'avaient pas bénéficié d'un EMG pour des raisons matérielles et/ou de difficulté d'accès à un centre spécialisé. Ils ont toutefois été testés par PCR multiplex devant leur tableau clinique évocateur plus ou moins associé à des CPK élevés.

Nous relevons que parmi les 163 patients avec PCR multiplex positive, la proportion de ceux avec EMG normal est de 2.45% (4/163).

D- Biopsie musculaire :

La biopsie musculaire suivie d'une analyse immunohistochimique est un examen permettant d'orienter le diagnostic vers une dystrophie musculaire de Duchenne (absence totale de marquage) ou de Becker (marquage atténué, profil en mosaïque), et a été pendant longtemps le test Gold Standard pour le diagnostic de ces maladies.[65] Cela dit, la différence entre les deux maladies reste basée sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques. Principalement indiquée en l'absence de confirmation moléculaire avec forte suspicion clinique et paraclinique, ou préalablement à l'analyse moléculaire pour identifier le/les gène(s) probablement en cause ; elle consiste à prélever un fragment de muscle, généralement dans une zone peu altérée. Habituellement, le prélèvement se fait au niveau du muscle deltoïde ou quadriceps.[66, 67]

Deux types d'études diagnostiques sont réalisées à partir des fragments de tissu musculaire prélevés, et ce en fonction du contexte clinique, mais aussi des moyens disponibles et de l'expertise de l'anatomopathologiste. De plus, contrairement aux biopsies des autres tissus, le prélèvement musculaire doit être congelé dans de l'azote liquide, à 80°C, pour être conservé en vue de l'examen microscopique.[68]

- Analyse histologique classique permettant de visualiser la morphologie et la structure des fibres musculaires.[69] Elle informe que l'atteinte est dystrophique mais sans orientation plus précise sur le type de dystrophie (DMD, BMD, LGMD). De façon pratique, elle est à peu d'intérêt seule, et certains auteurs réfutent même sa réalisation si un examen immunohistochimique n'est pas prévu.

- Analyse immunohistochimique, étude basée sur le marquage du tissu musculaire congelé par différents anticorps correspondant aux différentes régions de la Dystrophine.[67] Elle permet de confirmer le diagnostic de DMD ou DMB. Cette analyse dépend non seulement de l'expérience de l'examineur, mais aussi des anticorps et marquages de fluorescence utilisés. Correctement réalisée, elle permettrait de diagnostiquer une DMD ou DMB ou autre type de dystrophie musculaire des ceintures.

1- Microscopie optique :

L'étude histologique classique est une méthode diagnostique importante, utilisée en routine pour le diagnostic des maladies musculaires. Permettant de différencier la nature dégénérative, infectieuse ou inflammatoire des troubles, elle offre un moyen efficace pour orienter le diagnostic différentiel.[70]

Dans la maladie de Duchenne, la microscopie optique se fait après coloration du tissu musculaire fixée par Hématine - éosine ou Trichrome de Gomori. Cet examen permet ainsi de visualiser certaines anomalies orientant vers la maladie en question : Nécrose myophagocytaire des fibres musculaires (Figure 19).[70]

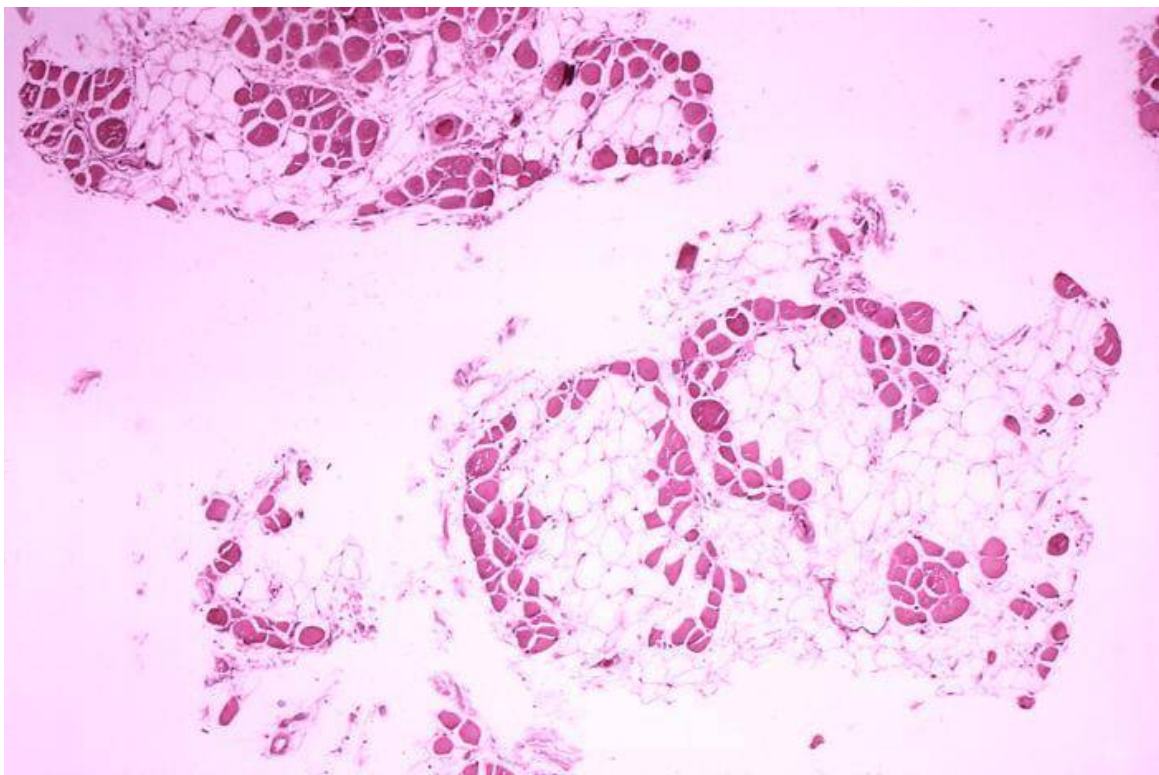


Figure 19 : Image de vue en microscopie optique du tissu musculaire d'un patient atteint de Duchenne

Image de l'aspect en microscopie optique du tissu musculaire d'un patient atteint de la dystrophie musculaire de Duchenne, prélevé par biopsie. L'image illustre les changements caractéristiques de l'atteinte musculaire[71]

2- Immunohistochimie :

L'immunohistochimie est une technique d'analyse en anatomopathologie permettant la visualisation et localisation de protéines spécifiques sur une coupe d'un tissu donné. Le principe de l'immunohistochimie se base sur le fait qu'un anticorps se fixe spécifiquement à un antigène (protéine) dans un tissu. Le couple anticorps-antigène est alors visualisé par couplage d'une enzyme colorimétrique ou d'un fluorochrome.[67]

Cela dit, la technique classique d'immunohistochimie comporte l'utilisation de 2 anticorps. Un anticorps dit primaire, qui a une grande spécificité pour la protéine qu'on veut détecter, et un anticorps dit secondaire, spécifique à l'anticorps primaire. L'anticorps primaire se fixe sur la protéine cible (dite épitope), avant d'être lui-même fixé par l'anticorps secondaire. Ce dernier est en général attaché à une enzyme qui une fois le couple anticorps-antigène est formé, provoque une réaction chimique causant la précipitation d'un colorant (ou de lumière dans le cas d'un fluorochrome) (Figure 20).[67]

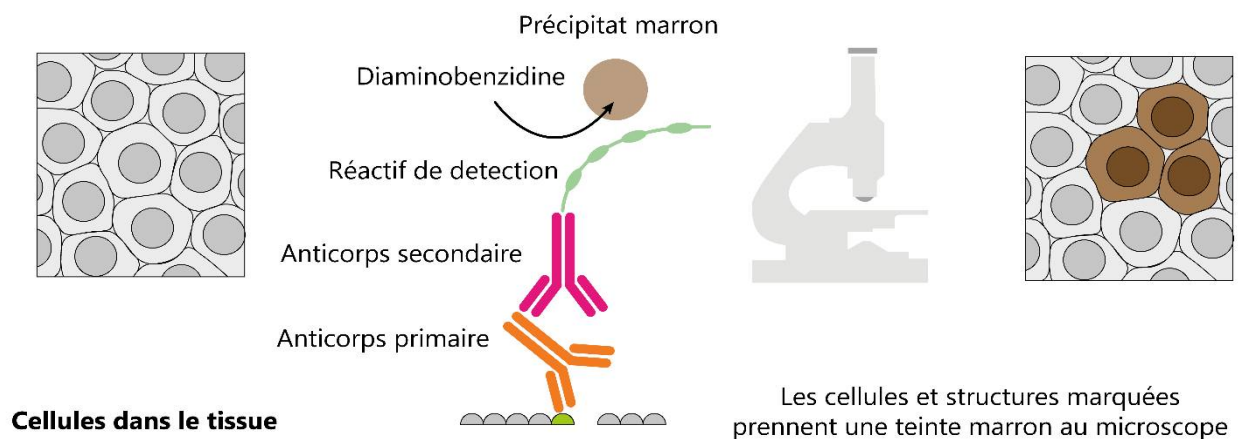


Figure 20 : Principes de base de l'immunohistochimie

Schémas illustrant les principes de base de l'immunohistochimie. Pour visualiser une protéine spécifique (ici antigène), l'examineur ajoute au mix un anticorps spécifique à cette protéine. Un second anticorps spécifique au complexe antigène-anticorps est alors rajouté au mix, joint à un réactif de détection. Ce dernier oxide alors le Diaminobenzidine (DAB) dans le mix, qui prend alors un couleur brunâtre qui apparait en microscopie optique (The Human Protein Atlas[67])

La localisation de la Dystrophine au niveau des myocytes fut déterminée en 1988 par Bonilla et al. en utilisant l'immunohistochimie. Cette étude a permis aussi de caractériser l'aspect immunohistochimique dans la maladie de Duchenne. En effet, l'immunomarquage était complètement absent dans les myocytes de souris *mdx*, et absent ou diminué chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne. En contraste, les patients atteints de dystrophie musculaire de Becker avaient une immunohistochimie normale. Même si des études en microscopie plus précise montrent une coloration inégale le long du sarcolemme, dite en mosaïque « mosaic pattern », contrairement à la coloration continue chez les sujets sains, il est difficile dans certain cas de poser le diagnostic.[72, 73]

En plus de permettre le diagnostic des dystrophies musculaires, l'immunohistochimie aide à la différenciation entre la dystrophie musculaire de Duchenne et de celle de Becker. L'immunohistochimie pour le diagnostic de Duchenne utilise des anticorps contre le C-terminus, Rod domain et N-terminus. Alors que le C-terminus est toujours absent, et donc l'IHC avec anti-C-terminus est négative chez les patients Duchenne. Arahata et al. rapportent que cette partie de la protéine est présente (et donc détectable par immunohistochimie) chez les patients Becker.[73, 74]

Osorio et al. ainsi que le «US Center for Disease Control and Prevention» recommandent que l'immunohistochimie ne doit pas être utilisée avant le diagnostic moléculaire, en raison de la nature invasive de la biopsie musculaire. L'indication de l'immunohistochimie se limite dans la maladie de Duchenne aux patients où le diagnostic moléculaire a été incapable de trancher.[24, 73, 75, 76]

Dans notre cohorte, 298/365 des patients, soit 81,64% avaient bénéficié du diagnostic moléculaire sans immunohistochimie au préalable. Rappelons que dans notre pays, les centres spécialisés qui offrent ce test sont rarissimes. Afin de court-circuiter cette problématique et de contribuer au diagnostic, à grande échelle des patients marocains myopathes, le Département de Génétique Médicale a développé depuis plus d'une vingtaine d'années une stratégie de diagnostic moléculaire de santé publique avec le meilleur rapport coût-bénéfice basé sur la recherche des délétions fréquentes du gène de la Dystrophine par PCR multiplex pour tout garçon myopathe et ce sur des critères cliniques plus moins associés à des arguments

biologiques (taux de CPK élevé) et/ou électriques (EMG myogène) quand ils disponibles. Si aucune délétion fréquente n'est identifiée, une recherche de la mutation récurrente c.525delT dans le cadre d'une LGMD2C, deuxième cause fréquente de myopathies au Maroc, est proposée par PCR-séquençage Sanger. Effectivement, 22/59 patients de notre cohorte avec PCR multiplex négative ayant bénéficiés d'une recherche de la mutation récurrente c.521delT, soit 37.3%, étaient homozygotes pour cette mutation.

Le développement récent et encore timide du séquençage à haut débit dans notre pays, ne permet pas à ce jour son application dans notre système de santé en routine et à grande échelle pour l'analyse de panels de gènes incluant le gène *DMD* et d'autres gènes de myopathies. Avec la baisse croissante du coût de cette technologie qui la rendra plus accessible à un grand nombre de patients myopathes de notre pays, nous présageons une révolution de l'approche de diagnostic des myopathies au Maroc dans les années à venir.

Nous relevons que 20/44 patients et 8/12 parmi 56 patients chez lesquels la Dystrophine était respectivement absente ou diminuée à l'IHC soit 45.45% et 66.66% n'étaient porteurs d'aucune délétion récurrente du gène *DMD* à la MPCR. Ceci peut s'expliquer par i) le fait qu'ils seraient porteurs d'une délétion plus rare non comprise dans le hotspot ou d'une mutation ponctuelle, ii) le fait qu'une mutation de n'importe quel gène codant pour une protéine du complexe DGC altère tout le complexe et peut donner un marquage anormal (réduit voire absent) de la Dystrophine.

E- Explorations cardiaques :

1- Echocardiographie :

En considérant le fait que les complications cardiaques restent parmi les causes de morbi-mortalité les plus importantes, le dépistage précoce et le diagnostic de la cardiomyopathie dilatée liée à la maladie de Duchenne et de Becker reste un élément central du diagnostic phénotypique. Ainsi, le « DMD Care Considerations Working Group » recommande que tout patient diagnostiqué comme un Duchenne ou un Becker doit bénéficier d'une échocardiographie à partir de l'âge de 6 ans ou au moment du diagnostic s'il est fait après cet âge. Le manque de données d'échocardiographie dans notre étude s'explique donc

par le fait que cet examen n'est indiqué qu'après la confirmation du diagnostic par test moléculaire, et le retour des patients vers leur médecin traitant.[27, 48]

D'autres techniques plus modernes, comme l'échocardiographie par profil de coloration transmural (« Transmural Strain Profile », TMSP) permet aussi la détection d'une insuffisance cardiaque subclinique, mais elle n'est pas recommandée en routine.[48]

2- Imagerie par résonnance magnétique :

L'imagerie par résonnance magnétique par contraste au Gadolinium reste à ce jour le moyen de diagnostic le plus sensible pour la détection de la fibrose du tissu cardiaque chez les patients Duchenne et Becker. Elle permet ainsi la détection précoce des remaniements du tissu myocardique, et une prise en charge précoce permettant un meilleur pronostic cardiaque.[48]

VI- DIAGNOSTIC MOLECULAIRE :

Les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker se caractérisent par une grande variabilité génétique. Malgré le fait que le Duchenne est généralement dû à des mutations plus sévères que le Becker, il n'y a aucune corrélation entre la taille de la mutation et le phénotype exprimé. Ainsi, on peut retrouver différents types de mutations chez les patients atteints par une des deux entités cliniques. Il est à noter cependant que le taux des différentes mutations diffère d'une pathologie à l'autre.[77, 78]

En effet, les mutations retrouvées peuvent être catégorisées en 2 groupes. Le premier, qui est celui des grands réarrangements, comprend les délétions et les duplications, et constitue la majorité des mutations. Le deuxième groupe, estimé entre 20% et 35% des cas de Dystrophie musculaire de Duchenne et Becker, comprend des petites mutations ponctuelles. Dans 2% des cas, le phénotype de Duchenne et Becker peut résulter de réarrangements complexes et changements introniques profonds.[77, 78]

A- Grands réarrangements : Délétions et duplications

Groupées, les délétions et duplications constituent les mutations les plus fréquemment retrouvées dans le gène *DMD*. Mesurées séparément, les délétions constituent une majorité et se retrouvent ainsi dans 60% à 68% des cas de Dystrophie musculaire de Duchenne, et 85% des cas de Dystrophie musculaire de Becker. Les duplications, quant à elles, sont beaucoup moins fréquentes, concernant uniquement 5% à 15% des cas.[77-79]

Il existe 2 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. Décrite pour la première fois par Chamberlain et al. en 1988, elle a évolué à travers les années en sa forme actuelle, permettant cette couverture. C'est la technique principalement utilisée dans notre laboratoire depuis 1993, en raison de sa relative simplicité et son bon rapport cout-bénéfice. De plus, elle ne nécessite pas de plateforme de séquençage et peut être mise en place dans des laboratoires de génétique aux ressources modestes.[80, 81]

Dans notre cohorte, parmi les 365 patients testés par PCR multiplex, 163 (44,66%) avaient une délétion hémizygote minimale d'un ou plusieurs exons parmi les 19 exons amplifiés. Ce taux de délétions est comparable à celui d'autres cohortes analysées par MPCR dans différentes populations, dont les égyptiens (51,3%), les iraniens (51%), les chinois (50,41%), les syriens (49%), les saoudiens (46,7%) et les espagnols (46%). Le taux légèrement plus faible de délétions dans notre cohorte peut s'expliquer par les critères d'inclusion de nos patients principalement sur une base clinique sans arguments immunohistochimiques.

La MLPA (Multiplex ligation probe amplification) est une technique moléculaire semi-quantitative permettant 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*. Un autre avantage important par rapport à la MPCR est la possibilité de l'utiliser pour diagnostiquer les femmes conductrices.

Dans leur étude pour déterminer l'efficacité de la MLPA dans le diagnostic et la détection des conductrices de mutation de *DMD*, Crashant et al. ont rapporté que la MLPA a permis la détection de mutations dans 5.6% de cas supplémentaires que la PCR multiplex a été incapable d'identifier. Dans la même étude, la MLPA a permis d'identifier deux mères conductrices dans les formes familiales de DMD et six conductrices sur huit mères de patients sporadiques. Dans une autre étude comparant la MLPA à la PCR multiplex et la PCR en temps réel, Janssen et al. ont démontré que la MLPA reste plus sensible, tout en étant avantagée sur les deux autres techniques quand il s'agit de la détection des délétions, duplications et des femmes conductrices.[82, 83] Cela dit, notre laboratoire a opté, après la MPCR, pour l'installation et l'utilisation d'une plateforme PGM de séquençage à haut débit plutôt que la MLPA pour optimiser le diagnostic des dystrophinopathies. Ce choix a été motivé par deux principaux faisceaux d'arguments : Les limites de la MLPA d'une part, et les avantages du Séquençage de Nouvelle Génération (« Next Generation Sequencing », NGS) d'autre part.

En effet, la MLPA possède deux principaux inconvénients : Le coût de revient par patients élevé dans notre contexte et le fait qu'elle ne détecte pas les mutations ponctuelles. En contrepartie, le NGS est non seulement capable de détecter les mutations ponctuelles aussi bien que les grands réarrangements (délétions et duplications), mais permet aussi d'analyser plusieurs gènes de myopathies en plus du gène *DMD* en une seule manipulation, ce qui est très utile pour le diagnostic lorsqu'il n'y a pas d'immunohistochimie faite chez les patients. En effet, 81,6% des patients vus dans notre laboratoire se sont présentés sans immunohistochimie, rendant le diagnostic différentiel sans séquençage très laborieux.[84] Certes, le coût du NGS est également très encore élevé, mais les prix en sont en baisse et de plus en plus de patients pourront en bénéficier dans l'avenir.

Au final, le choix de l'une des trois techniques par chaque laboratoire dépend de son expertise et de ses moyens.[79]

B- Petites mutations:

Les petites mutations ponctuelles constituent 20% à 35% des mutations détectées dans le gène *DMD* chez les patients atteints de Dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker. Il s'agit de petites délétions, duplications, insertions ou substitutions concernant 1 à 10 nucléotides.[77-79]

Ces mutations sont recherchées en deuxième intention chez les patients suspects de Dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker uniquement si la PCR multiplex et/ou la MLPA sont négatifs selon les moyens et protocoles de chaque laboratoire. Les 2 principales techniques permettant la recherche des petites mutations sont le séquençage Sanger, qui reste très laborieux à cause de la grande taille du gène *DMD* (79 exons) et à cause de l'absence de points chauds de mutations ponctuelles récurrentes, et le Séquençage de Nouvelle Génération (NGS). 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 de notre cohorte dont la MPCR était négative, soit 2.47% (5/202).[79, 84]

VII- Diagnostics différentiels :

A. Dystrophies musculaires des ceintures :

Les dystrophies musculaires des ceintures sont un groupe de maladies musculaires cliniquement et génétiquement hétérogènes, caractérisées par une atteinte des ceintures musculaires. Ce groupe englobe un large nombre de maladies génétiques dues à des mutations de différentes protéines interagissant avec la Dystrophine. Pour cette raison, leur symptomatologie et phénotype, peuvent être extrêmement similaires aux DBMD, rendant parfois le diagnostic moléculaire la seule manière de les différencier. Leur classification suit depuis 2018 la nomenclature suivante : "LGMD, mode de transmission (R pour récessif ou D pour dominant, anciennement 2 ou 1), ordre de découverte (nombre), protéine atteinte". Exemple : LGMD2C (la gamma-sarcoglycanopathie) devient LGMD R5 γ -Sarcoglycane.[23, 85]

Cliniquement, cette hétérogénéité rend le diagnostic difficile, malgré que dans la majorité des cas, la faiblesse musculaire se concentre sur les membres, avec une prédilection pour les muscles proximaux plus que distaux, épargnant les muscles bulbaires, il existe une grande variabilité et un nombre important d'exceptions, rendant ce tableau peu sensible. Cette hétérogénéité devient encore plus importante quand on compare le début, la progression et la distribution de cette faiblesse musculaire entre les différents sous-types.[23, 85, 86]

Les sarcoglycanopathies constituent un groupe important en termes de fréquence, constituant ainsi 68% des cas sévères de dystrophies musculaires des ceintures selon Vainzof et al., en 1999. Les sarcoglycanopathies sont un sous-groupe caractérisé par une mutation d'une des Sarcoglycanes. En raison du rôle structurel que jouent les Sarcoglycanes dans le complexe Dystrophine-Glycoprotéines, le phénotype clinique des sarcoglycanopathies peut souvent être difficile à distinguer de la DBMD. En plus de leur symptomatologie presque identique (au point que certains auteurs proposent comme principal critère de diagnostic que le patient doit avoir les symptômes DMD-like), la principale différence clinique entre les deux est la nature autosomique de la transmission des sarcoglycanopathies, contrairement à la transmission gonosomique des DBMD. Pour cette raison, il est recommandé de penser à une sarcoglycanopathie devant un patient présentant des symptômes DMD-like, mais chez qui le test moléculaire n'a pas identifié de mutation du gène *DMD*. [87, 88]

Dans cet esprit, les patients de notre cohorte présentant des symptômes de DMD/BMD chez lesquels l'analyse moléculaire était négative, ont bénéficié d'une recherche de la mutation récurrente c.525delT (dite aussi c.521T) du gène de la gamma-Sarcoglycane *SGCG* (LGMD2C avant et « LGMD R5 γ -Sarcoglycan-related » sous la nouvelle nomenclature). La raison de notre choix de rechercher cette mutation de manière ciblée était supportée par le fait que la gamma-sarcoglycanopathie est la forme de dystrophie musculaire des ceintures autosomique récessive la plus fréquente en Afrique du Nord. En effet, El Kerch et al. avaient estimé que la prévalence de la LGMD2C serait de 1/20492. La mutation c.525delT avait été retrouvée à l'état homozygote chez 65% de leurs patients avec des critères de LGMD-AR.[1, 89, 90]

Aujourd'hui, le NGS permet de contourner la problématique de similarité phénotypique des myopathies des ceintures et les dystrophies musculaires liées à l'X en offrant des panels « muscle », permettant un balayage des différents gènes incriminés dans ces maladies, en une seule manipulation.

B. Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss :

La dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss est une maladie génétique musculaire progressive caractérisée par la triade suivante : 1) Contractures articulaires, débutant durant l'enfance. 2) Faiblesse musculaire progressant lentement et affectant en premier les muscles distaux, puis proximaux. Et 3) Une atteinte cardiaque qui se manifeste par des présentations diverses. L'atteinte cardiaque se caractérise aussi par une variabilité importante de l'âge d'apparition, de l'évolution et de la sévérité.[91] Les modes de transmission sont liés au sexe (gène *EMD* codant pour l'émerine et plus rarement gène *FHL1*), autosomique dominant ou récessif (gène *LMNA*).

L'association de troubles cardiaques, l'atteinte musculaire progressive et la possibilité d'une transmission récessive liée à l'X rend cette maladie un diagnostic différentiel important à évoquer devant une suspicion de la maladie de Duchenne ou de Becker. Cela dit, les contractures et les troubles du rythme cardiaque ne sont pas retrouvés dans la maladie de Duchenne et Becker.[91]

C. Amyotrophies spinales :

Les amyotrophies spinales, contrairement aux dystrophies musculaires, sont un groupe de maladies neurologiques héréditaires, caractérisées par une destruction des neurones de la corne antérieure de la moelle épinière. L'entité est constituée d'un groupe de pathologies de sévérité variable, caractérisées cliniquement par une faiblesse et une atrophie musculaire progressive, affectant les muscles distaux, puis proximaux. Ces pathologies sont secondaires à une mutation de perte de fonction du gène *SMN1*. Les différences phénotypiques peuvent s'expliquer quant-à-elles par le nombre de copies du gène *SMN2* que le patient possède.[91, 92]

La différenciation entre l'amyotrophie spinale et les Dystrophies musculaires se fait par la recherche de signes d'atteinte neurologique non retrouvées chez les patients atteints de Duchenne et Becker. Ces signes sont l'atrophie musculaire, la baisse, voir absence des reflex tendineux, un EMG neurogène, mais aussi l'absence de signes auxquels on s'attend dans les atteintes musculaires comme un taux de CPK sériques qui est souvent élevés dans les Dystrophies musculaires.[92]

VIII-Bases génétiques et étio-pathogéniques

A- Gène de la *Dystrophine* et sa protéine :

1- 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.[93, 94] L'analyse du produit protéique chez les patients permet enfin d'élucider la physiopathologie moléculaire de la maladie.[72, 95]

Le gène *DMD* est le plus grand gène parmi les gènes codant pour une protéine, avec une taille de plus de 2.3 Mb.[96, 97] Il est constitué de 79 exons, avec plus que 99% du gène formé par des introns,[78, 97] et code principalement pour la Dystrophine ; une protéine structurelle des cellules musculaires. Grâce à l'épissage alternatif, il peut coder d'autres isoformes, en fonction du tissu où le gène est exprimé.

Les mutations délétères du gène *DMD* causent les deux Dystrophies musculaires : de Duchenne et de Becker.

2- Dystrophine et isoformes :

2.1- Structure :

La Dystrophine est une protéine de 427 kD, exprimée principalement au niveau du muscle strié.[98] 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 (Figure 24). La principale isoforme de la Dystrophine trouvée dans les cellules musculaires striés est l'isoforme longue, aussi nommée Dp427 (Figure 21).[99]

Cette isoforme est une protéine composée de 4 domaines. 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 interagit 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.[98, 100]

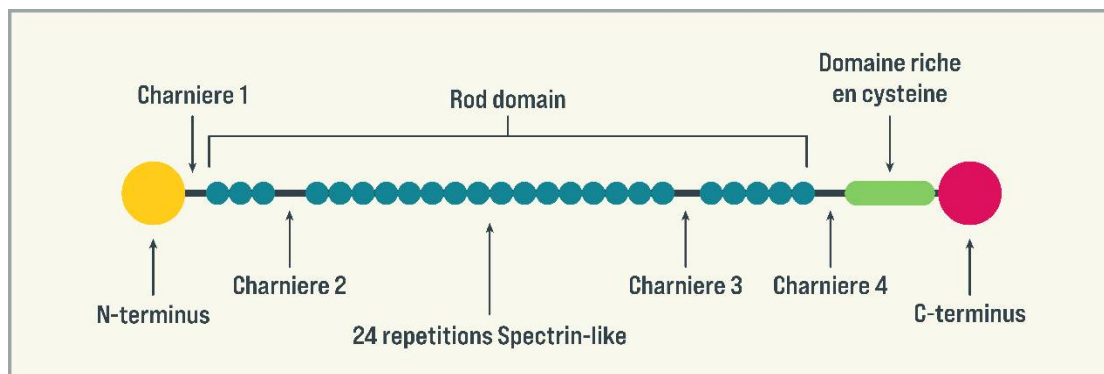


Figure 21 : Forme longue de la Dystrophine

Schéma montrant la structure de la Dystrophine avec ses différents domaines

2.2- Isoformes :

2.2-1. Epissage alternatif :

L'épissage alternatif est un mécanisme régulateur omniprésent de l'expression des gènes. Il permet la création de plusieurs ARN messagers (mRNA), ayant des séquences différentes, à partir de la même séquence d'ADN. Il s'agit d'un mécanisme dont le but est la création de multiples variants de la protéine donnée (aussi appelés isoformes). Il élargi non seulement le protéasome d'un organisme, mais permet aussi la régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes.

L'épissage constitutif est un phénomène dont le but est d'enlever les introns, en préparation à la translation de l'ARNm en protéine, les introns sont enlevés par épissage et par une machine moléculaire complexe appelée le spliceosome. Ce complexe de 80 protéines et de snRNA a pour but de ne laisser que les exons faisant partie de la séquence finale (Figure 23).[101-103]

L'épissage alternatif est un sous-groupe de l'épissage constitutif, où des exons situés entre certains introns sont retirés par épissage (Figure 22).[101, 104]

En résumé, l'épissage alternatif est un phénomène où des exons sont enlevés de l'ARN pré-messager, pour créer un ARNm codant pour un isoforme spécifique.

Finalement, la Dystrophine possède 5 isoformes grâce au phénomène d'épissage alternatif. Ces isoformes sont identifiées par un code composé de « Dp » (abréviation de « Dystrophin protein »), suivi de leur taille en kiloDalton. Ainsi, les isoformes se regroupent en une isoforme longue, la protéine complète, aussi nommée Dp427, et 4 isoformes courtes : La Dp260, Dp140, Dp116 et Dp71 (Figure 24).

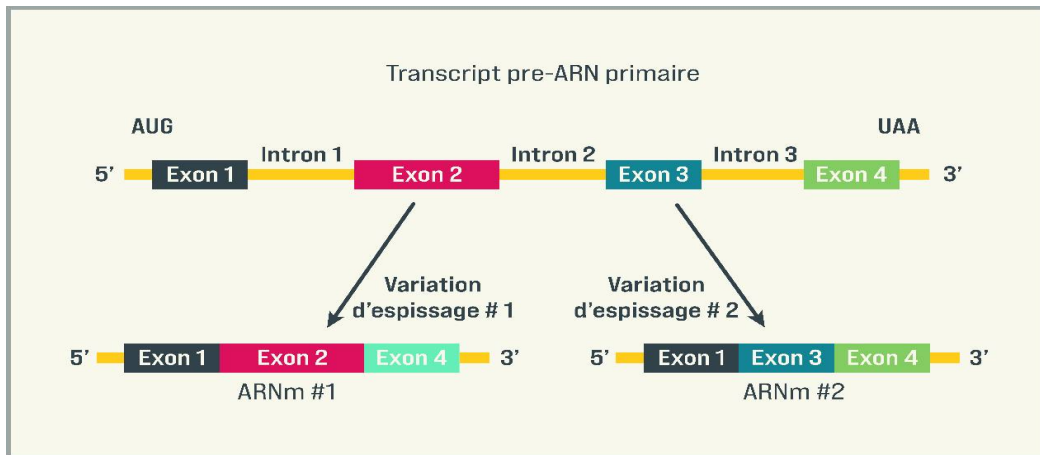


Figure 22: Mécanismes de l'épissage alternatif du transcript pré-ARN du gène *DMD*

Plusieurs ARN messagers de séquences différentes peuvent être formés à partir du même transcript du gène grâce au processus d'épissage alternatif. Cela permet la synthèse de plusieurs protéines à partir d'une même séquence nucléotidique.

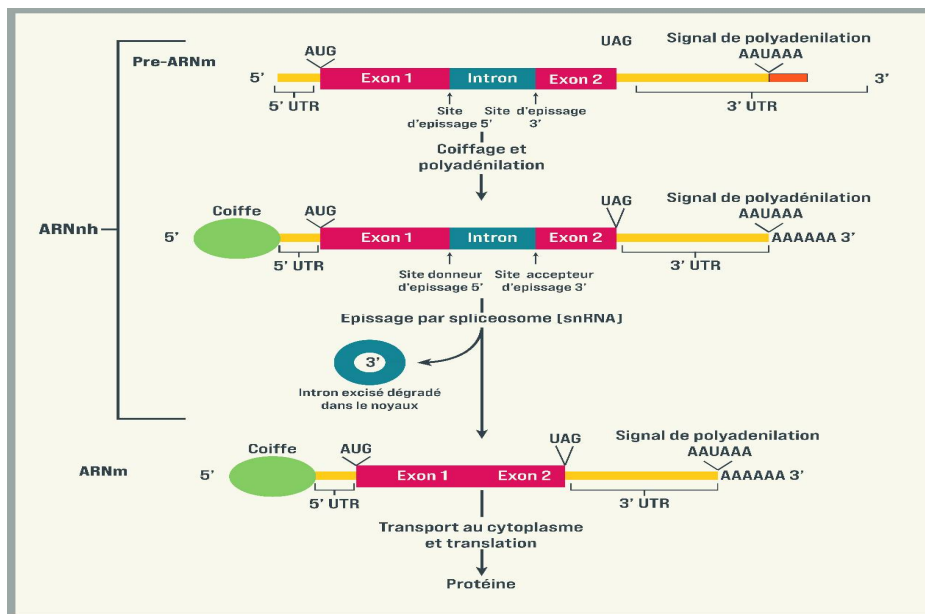


Figure 23: Mécanisme de l'épissage du Pre-ARNm et formation de l'ARNm

Schéma explicatif du processus de formation de l'ARN messenger par épissage constitutif à partir de l'ARN pré-messenger

ARNm = ARN messenger; ARNhn = ARN nucléaire hétérogène; snRNA = Small Nuclear RNA

2.2-2. Isoformes courts :

En plus de l'isoforme longue, Dp427, présente au niveau du tissu musculaire strié, la Dystrophine possède aussi 4 autres isoformes, dépendamment du tissu où le gène *DMD* est exprimé (Figure 24). Ces isoformes ne possèdent pas l'Actin-Binding Domain, mais gardent les domaines nécessaires pour réagir avec la Dystroglycane, Dystrobrevine, et Syntrophine.[78]

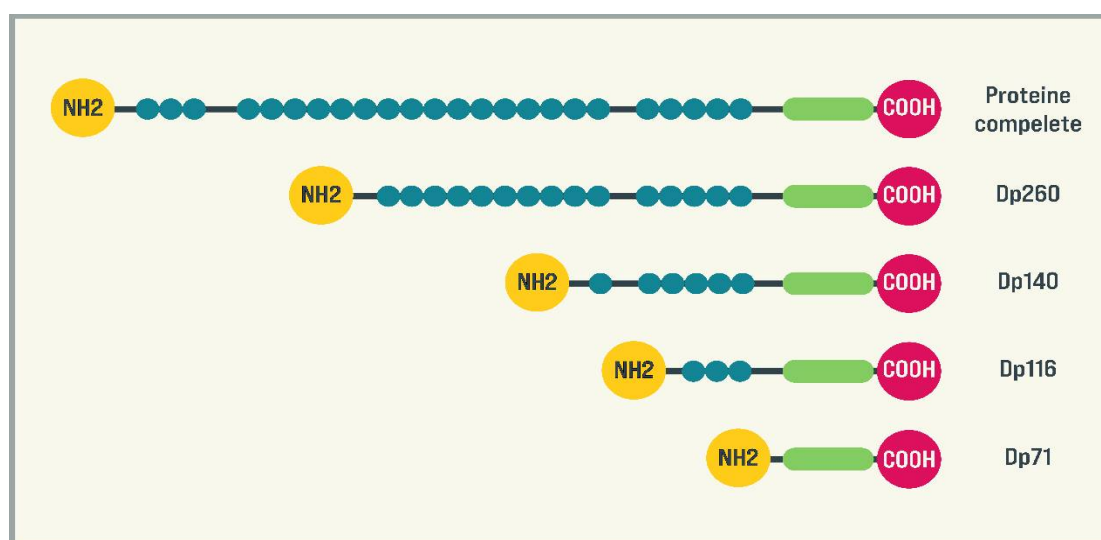


Figure 24 : Les différents isoformes de la Dystrophine

Schéma illustrant les différentes structures des isoformes de la Dystrophine, résultant de l'épissage alternatif, dans les différents tissus où le gène DMD est exprimé

Ces isoformes sont exprimés dans d'autres tissus que les cellules musculaires striées. La Dp260 est exprimée en de grandes concentrations dans la rétine, en association avec la Dp140, qui est aussi exprimée au niveau du cerveau et des reins. La Dp116 est exprimée uniquement au niveau des nerfs périphériques. La Dp71, quant à elle, est exprimée dans presque tous les tissus sauf le tissu musculaire squelettique.[78]

Malgré leur non-expression dans le muscle strié, ces isoformes peuvent jouer un rôle dans les comorbidités observées dans les maladies de Duchenne et de Becker. Deux de ces isoformes, Dp71 et Dp140, sont incriminées dans la majorité de ces comorbidités, en raison de leur expression élevée dans le système nerveux central et les muscles lisses.[78, 99]

3- Complexe Dystrophine-Glycoprotéine (DAPC) :

3.1- Généralités :

Le Complexe Dystrophine-Glycoprotéine (« Dystrophin-Glycoprotein Complex », DAPC) est un complexe protéique transmembranaire, localisé au niveau de la cellule musculaire striés.[105]

Ce complexe se lie à la Dystrophine pour former le complexe Dystrophine-Glycoprotéine (DGC) (Figure 25). Le DGC étant un des composants du costamère ; une structure cellulaire dont le but est de servir de point d'ancrage pour le sarcomère musculaire au sarcolemme et à la membrane basale musculaire.[98, 106, 107], le DGC joue un rôle dans :[105]

- La structure du myocyte strié ;
- La transduction de la contraction musculaire ;
- La transduction des signaux intracellulaires.

Les protéines constituant le DGC se divisent en 3 groupes selon leur localisation :[105]

- Extracellulaires : α -Dystroglycane ;
- Transmembranaires : β -Dystroglycane, Sarcoglycanes (α , β , γ et ϵ), et Sarcospane ;
- Intracellulaires (Cytoplasmiques) : Dystrophine, Dystrobrevine, Syntrophine, oxyde nitrique synthase neuronale (nNOS).

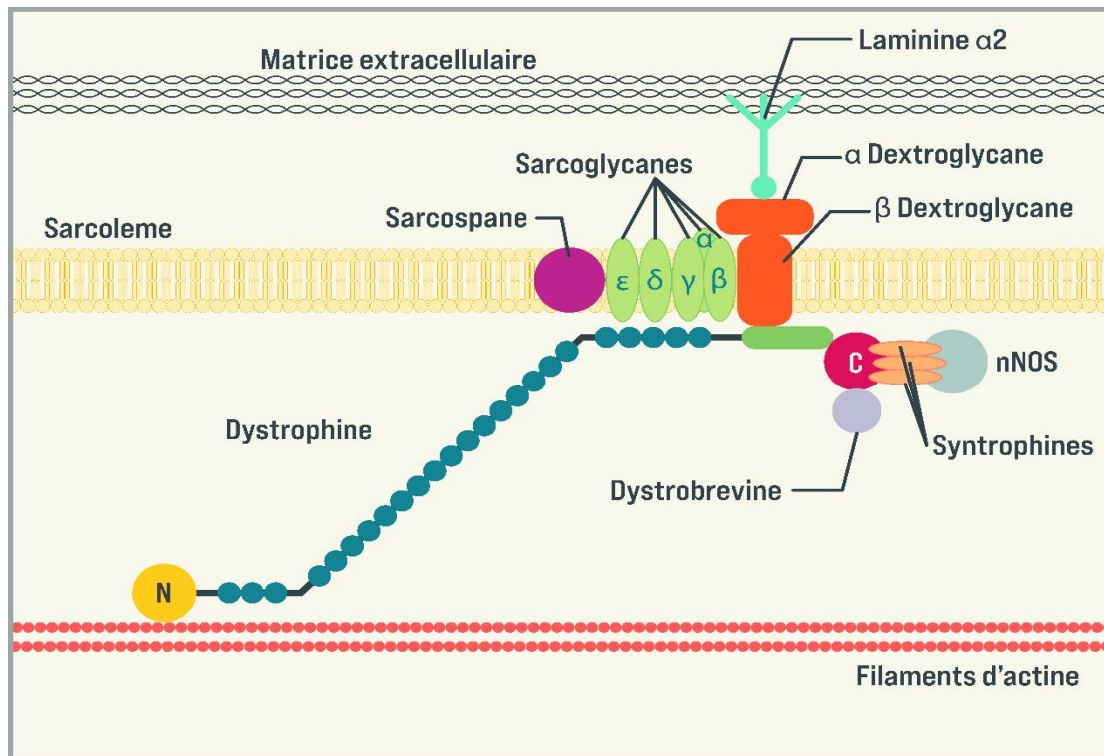


Figure 25: Le complexe Dystrophine-Glycoprotéines

nNOS = Oxyde nitrique synthase neuronale

Schémas illustrant les différentes composantes du complexe Dystrophine-Glycoprotéine, ainsi que ses interactions intra- et extracellulaires

3.2- Rôles des différentes protéines du DGC :

3.2-1. Dystroglycane :

La Dystroglycane est une protéine codée par le gène *DAG1*, localisé 3p21.31.[108, 109]Après transcription du gène, le produit de transcription est alors clivé en deux protéines : α -Dystroglycane et β -Dystroglycane.[109]

Le rôle principal de la Dystroglycane est la fixation du cytosquelette des myocytes à la matrice extracellulaire.[105, 110] Cette action est faite par la fixation de l' α -Dystroglycane sur certains composants de la matrice extracellulaire musculaire comme les laminines. L' α -Dystroglycane est elle-même fixée à la β -Dystroglycane et à travers elle, au reste du DGC.[105, 110]

3.2-2. Sarcoglycanes :

Les Sarcoglycanes sont une famille de protéines transmembranaires musculaires. Elles regroupent les protéines α , β , γ , δ et ε -Sarcoglycanes. Ces Sarcoglycanes forment un sous-complexe du DGC, permettant son attachement au sarcomère. La fonction exacte des Sarcoglycanes reste à déterminer, mais les recherches montrent qu'elles joueraient un rôle stabilisateur mécanique de la membrane des cellules musculaires.[111, 112]

3.2-3. Sarcospane :

Protéine transmembranaire faisant partie du DAPC. Elle joue un rôle important dans l'adhésion, la régénération et la capacité des cellules musculaires à résister aux forces mécaniques.[111] Elle joue aussi un rôle dans le complexe utrophin-glycoprotéine (UGC), comme structure importante à la jonction neuro-musculaire.[105]

3.2-4. Dystrobrevine :

Protéine du DGC et protéine associée à la Dystrophine. Elle joue un rôle dans la structure du DGC et donc la stabilité du sarcolemme, mais aussi un rôle dans la signalisation intracellulaire.[113] Elle interagit directement avec le Dystrophine.[105]

3.2-5. Syntrophine :

Les Syntrophines sont un groupe de protéines composées de 5 protéines : α , β_1 , β_2 , γ_1 , et γ_2 . Les protéines α , β_1 , β_2 , et γ_1 s'expriment au niveau du muscle strié et sont associées directement à la Dystrophine. Alors que les protéines γ_1 et γ_2 s'expriment au niveau du système nerveux central.[114, 115]

Les Syntrophines musculaires forment un complexe lié à l'oxyde nitrique synthase neuronale (nNOS). En réponse à une contraction musculaire, le stress mécanique sur le DGC active le nNOS, qui synthétise l'oxyde nitrique, et qui diffuse au travers du sarcolemme et provoque la relaxation des capillaires aux alentours du tissu musculaire. Le complexe Syntrophine-nNOS joue ainsi un rôle important dans l'augmentation de l'apport sanguin au muscle lors d'une activité physique.[116, 117]

B- Pathologie moléculaire du gène de la Dystrophine :

1- Grandes délétions et duplications :

Groupées, les délétions et les duplications constituent les mutations les plus fréquemment retrouvées dans le gène *DMD*. Mais mesurées séparément, les délétions constituent la majorité, se retrouvant ainsi dans 60% à 68% des cas de Dystrophinomyopathie de Duchenne, et 85% des cas de Dystrophinomyopathie de Becker. Les duplications, quant à elles, sont beaucoup moins fréquentes, concernant uniquement 5-15% des cas.[77-79]

En théorie, ces délétions peuvent être retrouvées n'importe où le long du gène. En pratique, il existe 2 régions hot spots où on retrouve 98% des délétions : Une région 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. Cette dernière est le hot spot où on retrouve la majorité des délétions.[78, 118]

Ainsi dans notre cohorte, 119 patients parmi ceux ayant une délétion du gène *DMD*(119/163 délétés, soit 73,01%), étaient porteurs d'une délétion entre l'exon 43 et l'exon 52. Donc la majorité des délétions se concentrent dans le hotspot distal dans notre cohorte, de manière comparable à ce qui est rapporté dans plusieurs séries.[78, 119] 28 patients (17,18%) quant à eux, avaient une délétion dans le hotspot proximal, entre l'exon 3 et 19. Enfin, 13 patients (7,98%) avaient une large délétion couvrant les 2 hotspots, 1 patient avait une double délétion (exon 3, exon 4 et exon 60), et 2 patients avaient une délétion du promoteur du gène *DMD*. Pour finir, 98,17% de nos patients ayant une délétion du gène *DMD*, avaient une délétion localisée dans au moins l'un des deux hotspots, ce qui concorde avec la proportion de délétions dans les deux hotspot rapportée dans la littérature (81).[119]

2- Mutations ponctuelles :

Les petites mutations constituent 20-35% des mutations détectées dans le gène *DMD* chez les patients atteints de Dystrophinomyopathie de Duchenne et de Becker. Elles comportent des petites délétions, des petites duplications, des insertions ou des substitutions concernant 1 à 10 nucléotides.[77-79]

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 chez 5 patients de notre cohorte dont la MPCR était négative soit 2.47% (5/202) de ces patients.[84]

3- Corrélation Phénotype-Génotype :

Il n'y a aucune corrélation entre la taille de la délétion et le phénotype. Alors que la délétion de petits exons, comme l'exon 44, peuvent provoquer un phénotype Duchenne franc ; de plus grandes délétions peuvent provoquer des phénotypes moins sévères, comme un Becker ou de simples myalgies. Un bon exemple est une famille rapportée par Gospe et al. où neuf membres avaient une délétion complète du premier tiers du gène *DMD*, mais sans présentation phénotypique franche. Les patients avaient des CPK sériques élevés et une hypertrophie des mollets, mais sans faiblesse musculaire ou aucune progression de la symptomatologie.[120] Melis et al. rapportent en 1998, trois familles porteuses de délétions du gène *DMD*, mais avec, comme unique manifestation phénotypique, une élévation des CPK sériques. Ces trois familles étaient porteuses de délétions des exons : 32 à 44, 48 à 51, et 48 à 53. Ces délétions étaient retrouvées aussi bien chez des enfants entre 9 et 12 ans, que chez des adultes entre 40 et 77 ans. Un autre exemple, rapporté par Muntoni et al. rapporte comment une petite délétion de l'exon 44 peut résulter en un tableau de DMD franc, alors que certaines délétions de presque 50% du gène résultent finalement en un tableau de BMD.[78, 120, 121]

Une corrélation entre la délétion et le phénotype devient apparente quand on considère le respect du cadre de lecture. En 1988, Manaco et al. ont publié un article tentant de trouver une relation entre le type de mutations du gène *DMD* et le phénotype retrouvé chez les patients. Ils ont ainsi proposé l'hypothèse de décalage du cadre de lecture, « Frameshift hypothesis ». Le génome humain, et plus spécifiquement les gènes codant pour des protéines, sont organisés en triplet. Chaque acide aminé d'une protéine est codé par 3 nucléotides. Ceci a pour conséquence que la délétion et la duplication de nucléotides, par un nombre non divisible par 3 dans un gène codant, aura pour conséquence un décalage du cadre de lecture en aval de la mutation. Il y aura ainsi un changement de tous les acides aminés en aval de la mutation, voire l'apparition d'un codon stop prématuré, causant l'arrêt de lecture, et donc la synthèse de

protéines tronquées. Manaco et al. proposèrent alors, que les patients atteints de DMD pourraient avoir des mutations ayant pour conséquence un décalage du cadre de lecture, résultant en des protéines non fonctionnelles ou tronquées. Les patients atteints de BMD, quant-à-eux, pourraient avoir des mutations ayant pour conséquence un décalage du cadre de lecture, résultant en des protéines presque fonctionnelles, résultant en un tableau moins sévère.[79, 122]

Cette hypothèse a été appuyée ultérieurement par plusieurs études, notamment l'étude de Hassan et al. en 2008 qui a confirmé que cette règle s'applique chez 77,9% de sa cohorte, ou l'étude de Elhawary en 2004, qui a confirmé cette règle chez plus de 90% des patients. Cependant, cette règle est sujette à certaines exceptions : Certains patients avec une mutation décalant le cadre de lecture peuvent présenter un phénotype BMD. Bien qu'il n'y ait pas d'explication définitive, certaines hypothèses expliquent ceci par des « exon skipping » au stade ARN qui normalisent le cadre de lecture. D'un autre côté, certaines mutations préservant le cadre de lecture peuvent causer un phénotype DMD. Ceci s'explique par la perte de domaines nécessaires à la fonction de la protéine et son interaction normale avec le reste des protéines du DGC.[78, 122, 123]

La technique de MPCR ne permet pas de savoir si la délétion identifiée respecte ou non le cadre de lecture, nous n'avons pas pu établir de corrélation phénotype-génotype pour notre cohorte.

C- De la mutation au phénotype :

La Dystrophie musculaire de Duchenne reste, malgré la nature systémique de sa présentation, une maladie avant tout musculaire. Les études des modifications histopathologiques chez les malades ont retrouvé que l'atteinte musculaire se constitue par deux composantes : 1) la nécrose des cellules musculaire striées, et 2) le remodelage tissulaire des muscles. Plusieurs hypothèses tentant d'expliquer ces deux composantes ont été proposées à travers les années.[124]

1- Nécrose des fibres musculaires :

1.1- Hypothèse mécanique :

Le gène *DMD* code pour une protéine structurale, la Dystrophine, jouant un rôle important dans le maintien de la structure des cellules et des fibres musculaires durant les contractions en assurant la fixation du cytosquelette à la membrane extra cellulaire. Cette hypothèse se base sur l'idée que la perte, partielle ou totale, de cette protéine, a pour conséquence la fragilisation du muscle, qui n'arrive plus à supporter les mouvements contractiles. Cette notion est à l'origine du « exercise-induced damage », qui constitue une des bases de la prise en charge des patients DMD et BMD.[124]

Cette hypothèse est supportée par un nombre de données expérimentales sur les modèles animaux des Dystrophies musculaires, comme la souris *mdx*. Deux études, publiées par Mizuno et al. et Mokhtarian et al., ont étudié l'effet de l'immobilisation sur l'évolution de la maladie, et principalement la vitesse et taux de nécrose musculaire. Les deux études ont retrouvé que l'immobilisation est corrélée avec une nécrose moins importante des cellules musculaires chez les souris testées. Wirtz et al. ainsi que Brocks et al. ont montré de leur côté que l'immobilisation avait un effet bénéfique sur l'évolution de la symptomatologie chez les souris dystrophiques.[124]

1.2- Hypothèse du calcium :

Le calcium joue un rôle important dans la fonction musculaire. Pour cela, l'homéostasie du calcium entre le milieu intra et extra cellulaire reste vitale pour la fonction et la survie du tissu musculaire. La présence de grandes concentrations de calcium en intracellulaire et des fibres hyper-contractées dans les biopsies musculaires des patients atteint de dystrophies musculaires, a poussé certains chercheurs à postuler que le calcium jouerait un rôle dans la pathogénie de la maladie.[124]

Plusieurs équipes ont en effet démontré qu'il y avait une élévation de la perméabilité membranaire au calcium dans les cellules déficitaires en Dystrophine. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer ce phénomène, comme l'expression de canaux calciques anormaux mécano-dépendants. Cela dit, il a été démontré que chez les souris *mdx*, cette augmentation de la perméabilité à elle seule n'explique pas l'augmentation de la

concentration intracellulaire de calcium. En effet, les capacités de régulation restent capables de maintenir une concentration normale malgré la perméabilité chez les souris étudiées.[124]

L'augmentation de calcium peut donc s'expliquer par une association de la lésion mécanique du sarcolemme des cellules musculaires avec cette augmentation de perméabilité, rendant les mécanismes homéostatiques insuffisants. Cette nécessité de lésion membranaire comme condition nécessaire dans la pathogénie du calcium a aussi été démontrée par l'échec des essais cliniques sur les inhibiteurs calciques. L'inhibition des protéines dépendantes du calcium quant-à-elle réduit la nécrose cellulaire.[124]

1.3- Hypothèse vasculaire :

Depuis plusieurs années, le rôle du monoxyde d'azote (NO) a été bien établi dans la vasodilatation des vaisseaux sanguins. Au niveau du muscle, certaines études ont démontré que le DGC jouerait un rôle dans l'augmentation de la vascularisation du tissu musculaire lors des efforts physiques. En considérant que la protéine synthétisant le NO fait partie du DGC, certains chercheurs ont émis l'hypothèse qu'une mutation du gène *DMD* provoque la dysrégulation de la synthèse de NO, causant l'ischémie et nécrose des fibres musculaires. Cela dit, les souris nNOS-knockout n'ont pas démontré en laboratoire de symptômes musculaires.[124]

1.4- Hypothèse de la régulation génique :

En plus de son rôle dans la structure musculaire, la Dystrophine joue un rôle important dans la mécano-transduction. En d'autres termes, la régulation de l'expression des différents gènes en réponse aux contraintes mécaniques auxquelles le muscle est sujet. Néanmoins, la relation entre la dysrégulation de l'expression génétique et les symptômes de dystrophie musculaire n'a pas encore été démontrée.[124]

1.5- Hypothèse de la glycosylation :

La glycosylation est un phénomène post-transcriptionnel important dans le bon fonctionnement des protéines. Il existe certaines dystrophies musculaires héréditaires dans lesquelles la glycosylation aberrante des composés du DGC joue un rôle important dans l'étiopathogénie. Cependant, aucune évidence pour des erreurs de glycosylation n'a été retrouvée dans les dystrophies musculaires.[124]

2- Remodelage tissulaire :

2.1- Hypothèse inflammatoire :

L'inflammation du tissu musculaire est un phénomène plus fréquemment retrouvé chez les patients atteints de Dystrophinomyopathie de Duchenne et de Becker en comparaison avec le reste des dystrophies musculaires. Cette constatation, doublée par l'amélioration des symptômes des souris *mdx* de leurs lymphocytes T CD4 et CD8, a poussé plusieurs chercheurs à conclure que l'inflammation jouerait un rôle important dans la fibrose et la destruction cellulaire, aggravant ainsi le tableau clinique de ces patients.[124]

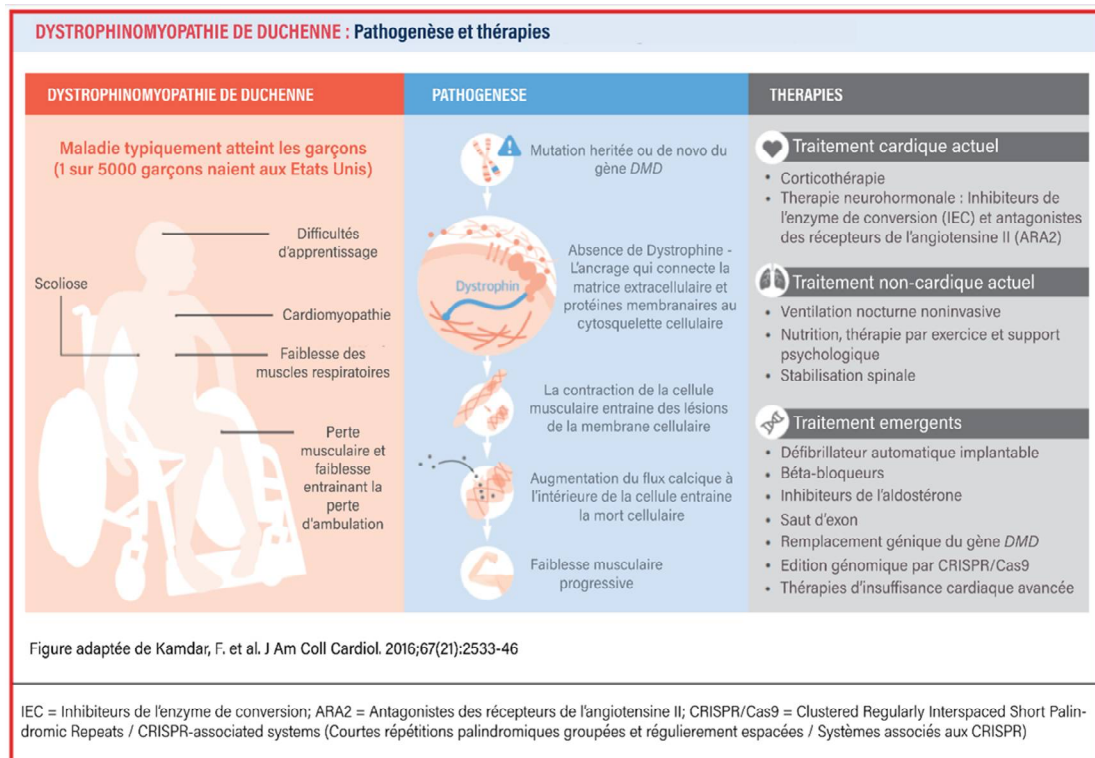


Figure 26 : Pathophysiologie et thérapeutiques de la dystrophinomyopathie de Duchenne[37]

Figure résumant la pathophysiologie de la dystrophinomyopathie de Duchenne, la progression de la maladie et ses conséquences cliniques

Alors que toutes ces hypothèses restent à confirmer, elles ouvrent tout de même de nouvelles voies de recherche en thérapeutique (Figure 26)

IX- Conseil génétique :

Le conseil génétique joue un rôle intégral dans la prise en charge des patients atteints de maladies héréditaires et de leurs familles. Il a pour but de fournir aux familles affectées ou porteuses de maladies génétiques les informations et support nécessaires pour comprendre leurs risques et les conséquences de l'anomalie. Il permet de recueillir et analyser l'histoire familiale et les modes de transmission afin de calculer le risque de récurrence. Enfin, son intérêt principal est d'informer les familles sur le risque de transmettre et développer la maladie, ainsi que la façon de la prévenir, l'éviter ou améliorer les probabilités.[125]

A- Etude familiale et arbre généalogique :

Historiquement et dans le but de savoir si une femme est porteuse d'une mutation du gène *DMD*, la première étape était d'établir un arbre généalogique. En traçant les relations entre les différents membres de la famille et la patiente en question, il était alors possible de calculer son risque d'être hétérozygote pour la mutation. En règle générale, une femme est obligatoirement conductrice si elle a deux garçons malades ou un garçon malade et un frère malade.[5]

Après qu'une patiente soit suspectée d'être conductrice à partir de l'arbre généalogique, l'étape diagnostique suivante est le dosage des CPK sériques chez elle. En 1967, Thompson et al. déterminèrent que 65% des mères porteuses de mutation *DMD* avaient un taux élevé de CPK sériques. Dans leur cohorte, Thompson et al. notèrent que même si un taux de CPK sériques élevé était assez spécifique chez une mère d'un garçon *DMD*, il était beaucoup moins sensible chez les femmes apparentées à un patient *DMD*. Percy et al. retrouvèrent des données similaires en 1979, où 70% des mères hétérozygotes avaient un taux élevé de CPK. Plusieurs études depuis ont noté que le taux de CPK chez les femmes conductrices était influencé par l'âge, l'état de santé, l'activité physique et les saisons.[126-128] Ainsi, avant le développement des plateformes de séquençage, les CPK ont longtemps joué un rôle important dans le dépistage des femmes conductrices de mutations *DMD* (risque bayésien).

B- Analyse de l'ADN chez les femmes à risque :

Si on connaît la mutation, le plus souvent une délétion, d'un garçon atteint de Dystrophinomyopathie, on peut directement rechercher la même mutation chez la mère et sa parente féminine à risque. La MPCR ne permet pas de déterminer le statut d'hétérozygotie d'une femme conductrice. C'est pourquoi, l'analyse fait souvent appel à des marqueurs polymorphes. Ce sont des séquences d'ADN situées dans les introns entre les exons, presque toujours disposées différemment sur un chromosome donné et qui ont aussi des longueurs différentes, ce qui permet de distinguer les deux chromosomes. Ces séquences de marquage n'ont rien à voir avec la maladie, elles sont caractéristiques de chaque individu et peuvent aussi être amplifiées par la technique de la PCR et être ensuite identifiées sans équivoque après électrophorèse capillaire.

Si un garçon présente une délétion dans le gène de la Dystrophine, il ne manque pas seulement un ou plusieurs exons, mais aussi les marqueurs dans les introns entre eux. Chez une femme, on peut vérifier si ces marqueurs manquent aussi sur l'un de ses chromosomes X. Si, comme chez son fils, ces marqueurs sont absents, la probabilité est alors grande qu'elle ait la même délétion que lui sur l'un de ses chromosomes X. Elle est donc une porteuse génétique. Si elle ne l'est pas, elle doit avoir d'autres marqueurs dans cette région.

Avant le développement de la NGS, les marqueurs d'ADN étaient aussi utilisés si le patient de la famille n'a pas de délétion identifiée par MPCR. Connaissant la disposition des marqueurs, il est possible de dire sur quel chromosome X de la mère se trouve le gène muté dont son fils malade a hérité. Dès lors, chaque femme de la famille porteuse du même chromosome X risque d'être une porteuse génétique. Cela dit, avec le développement des techniques de séquençage et leur accessibilité, cette méthode diagnostique n'est plus utilisée.

C- Risque génétique :

C'est celui des maladies récessives liées à l'X. Dans la descendance d'une femme conductrice, un garçon sur deux est malade et une fille sur deux est conductrice. Le fitness de la DMD (possibilité de reproduction) est nul puisque les garçons décèdent dans l'enfance cependant les patients BMD peuvent atteindre l'âge adulte et avoir des enfants. Dans ce cas dans la descendance d'un homme BMD tous les garçons seront sains et toutes les filles seront conductrices

D- Diagnostic prénatal :

Le diagnostic prénatal (DPN) a pour objectif de déterminer si l'enfant, attendu par un couple appartenant à une famille à risque, est atteint de la maladie familiale dans ce cas, la maladie de Duchenne et de Becker ou s'il est sain. C'est un acte médical multidisciplinaire réalisé dans des centres agréés et cadré par des lois bioéthiques strictes. Pour se faire, différents prélèvements pourront être pratiqués par un médecin spécialisé sous contrôle échographique : pour un diagnostic fait en début de grossesse, il faut obtenir du tissu de l'enfant à naître, soit par une biopsie des villosités chorales au cours de la 10^{ème} à la 12^{ème} semaine de grossesse ou par une amniocentèse dans la 13^{ème} à la 16^{ème} semaine d'aménorrhée.[129] Souvent on combine en DPN le diagnostic direct (recherche de la mutation) et le diagnostic indirect (utilisant des marqueurs), pour rechercher la mutation familiale chez le fœtus et déterminer son statut sain ou atteints.

L'avantage d'une amniocentèse est que le risque d'avortement est plus faible, moins de 1%, contre un risque de 2% pour le prélèvement des villosités chorales. Le désavantage est que les quelques cellules de l'enfant présentes dans le liquide amniotique doivent d'abord être multipliées en laboratoire et il faut parfois attendre jusqu'à 3 semaines avant de pouvoir commencer l'analyse, c'est-à-dire entre la 15^{ème} et la 18^{ème} semaine. Si l'on a obtenu suffisamment de cellules du fœtus, on commence par examiner les chromosomes, ce qui permet de déterminer le sexe de l'enfant, suivi par un diagnostic moléculaire en recherchant des mutations du gène *DMD*. Cela dit, Le prélèvement des villosités chorales ou de liquide amniotique est un geste non anodin qui expose la mère à un risque de fausse couche.[130]

Dans les dernières années, le diagnostic prénatal non-invasif est devenu une réalité. La découverte de l'ADN fœtal hors-cellules (cffDNA) dans le plasma maternel a offert un outil puissant pour le diagnostic prénatal non-invasif des maladies génétiques. La combinaison avec la technologie de séquençage massivement parallèle a permis d'établir un diagnostic sensible et spécifique pour la détection des aneuploïdies. Cela dit, les résultats de diagnostic des maladies monogéniques, comme la dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker, restent variables.[131]

X- Evaluation et prise en charge :

Il existe aujourd'hui plusieurs tests d'évaluation cliniques des patients atteints de dystrophinopathies et de protocoles bien codifiés pour leur prise en charge. Nous décrivons ci-dessous ces différentes approches.

A- Neuromusculaire :

1- Corticothérapie :

1.1- Evaluation :

	Méthode	But	Ambulatoire	Non-ambulatoire
Force musculaire	- Test musculaire manuel (échelle MRC) - Myométrie quantitative (bénéfique si force musculaire 3–5 sur l'échelle MRC) *	Évaluation en série : - Identifier les valeurs aberrantes du cours clinique attendu - Surveiller la progression de la maladie et prédire les pertes fonctionnelles - Evaluer la réponse à traitement - Surveiller les muscles en déséquilibre	Tester le membre inférieur par test manuel tous les 6 mois	Premiers stades : tester la force des membres supérieurs et inférieurs tous les 6 mois Étapes ultérieures : La valeur des tests est moins certaine
Amplitude des mouvement	Goniomètre	- Identifier les hypo-extensibilités musculaires et contractures articulaires émergentes qui pourraient contribuer/conduire à une détérioration fonctionnelle ou des problèmes musculosquelettiques ou tégumentaires - Pour identifier le besoin d'intervention thérapeutique / chirurgicale supplémentaires ou différentes (orthèses, attelles, utilisation de béquilles, allongement de la bande ilio-tibiale)	Membres inférieurs : - Articulations de la hanche, genou et cheville - Bande ilio-tibial - Muscles Ischio-jambiers et Gastrocnémien	Membres inférieurs : - Articulations de la hanche, genou et cheville - Bande ilio-tibial - Muscles Ischio-jambiers et Gastrocnémien Membres supérieurs : - Coude, poignet, fléchisseurs longs des doigts

Méthode		But	Ambulatoire	Non-ambulatoire
Tests chronométrés	Utilisation standardisée des tests fonctionnels chronométrés	- Mesure quotidienne simple et pertinente de l'état fonctionnel - Sensible au changement	- Manœuvre de Gowers. - Test de marche de 6 minutes. - Tests fonctionnels chronométrés : (Marche sur 10 mètres, montée de 4 marches, lever de la position couchée / assise) - Port du T-shirt en fin de la phase ambulatoire	- Port du T-shirt peut être utile en début de la phase non-ambulatoire - Aucun test utile en phase non-ambulatoire
Activités de la vie quotidienne	Évaluation des difficultés lors des activités quotidiennes, à l'école et en communauté	Très pertinent pour cibler l'entrée avec des aides, des adaptations et un accès aux contrôles environnementaux	- Fréquence des chutes - Monitoring de l'activité de pas - Autonomie - Ecriture, utilisation de l'ordinateur - Capacité de fonctionner à l'école et en communauté	- Autonomie, écriture, utilisation de l'ordinateur - Contrôle manuel et électrique du fauteuil roulant - Capacité de fonctionner à l'école et en communauté
Echelle de fonction motrice	Évaluation de la fonction motrice dans des domaines spécifiques pour donner un score composite	Permet de surveiller la progression et la réponse au traitement	- Échelle de Vignos des membres inférieurs - Evaluation ambulatoire de North Star - Mesure de la fonction motrice	- Échelle Brooke du membre supérieur - Evaluation fonctionnelle EgenKlassifikation - Echelle motrice de Hammersmith - Mesure de la fonction motrice
Les rendez-vous de routine à la clinique devraient être tous les 6 mois, sauf indication contraire. Des évaluations spécialisées en physiothérapie et en ergothérapie sont recommandées tous les 4 mois. MRC = UK Medical Research Council. * Bien que le panel trouve ces tests comme des outils d'évaluation appropriés, ils sont utilisés plus généralement en recherche qu'en milieu clinique.				

Tableau II: Évaluations neuromusculaires suggérées pour les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (Adapté de Bushby et al.[27])

1.1-1. Echelle de l'UK Medical Research Council:

Echelle de 0 à 5 proposée par le UK Medical Research Council pour estimer cliniquement la force musculaire. Le test se fait chez le patient, avec 5 comme étant la force maximale attendue du muscle.

- 0 : Absence de contraction
- 1 : Contraction ou trace de contraction sans mouvement décelable
- 2 : Mouvement actif, avec gravité éliminée
- 3 : Mouvement actif contre la gravité
- 4 : Mouvement actif contre la gravité et la résistance
- 5 : Force normale

Le stade 4 peut être rendu encore plus précis en écrivant 4-, 4 et 4+ pour mouvement contre résistance faible, modérée ou importante.[132]

1.1-2. Myométrie quantitative :

Un myomètre est un appareil censé mesurer avec précision la force musculaire en utilisant un appareil appelé myomètre portable.[133]

1.1-3. Echelle de Vignos :[59]

- 1 : Marche et monte les escaliers sans assistance
- 2 : Marche et monte les escaliers avec support des garde-corps des escaliers
- 3 : Marche et monte lentement les escaliers avec support des garde-corps des escaliers (> 25 secondes/8 pas standards)
- 4 : Marche sans assistance et se lève d'une chaise mais incapable de monter les escaliers
- 5 : Marche sans assistance mais ne peut pas se lever d'une chaise ou monter les escaliers

- 6 : Marche uniquement avec assistance ou marche indépendamment avec des attelles longues
- 7 : Marche avec des attelles jambières mais nécessite une assistance pour l'équilibre
- 8 : Reste debout avec des attelles jambières mais incapable de marche même avec assistance
- 9 : En chaise roulante
- 10 : Confiné au lit

1.1-4. Evaluation ambulatoire de North Star:

La NSAA est une échelle fonctionnelle unidimensionnelle validée pour les garçons ambulants atteints de DMD. L'échelle convient aux études multicentriques. Largement utilisée à l'échelle internationale, en milieu clinique et en tant que mesure des résultats secondaires dans les essais cliniques.[134, 135]

Échelle ordinale composée de 17 éléments, de la position debout (élément 1) à la course (élément 17). Ces éléments sont classés sur une échelle de 0 à 2 :[134, 135]

- 2 - Normal : atteint l'objectif sans aucune assistance
- 1 - Méthode modifiée mais atteint un objectif indépendamment de l'assistance physique d'une autre personne
- 0 - Incapable de réaliser l'objectif indépendamment de l'assistance physique d'une autre personne

1.1-5. Echelle de Brookes :

- 1 : En commençant avec ses bras sur les côtés, le patient peut les abduire en un cercle complet jusqu'à ce qu'ils touchent au-dessus de sa tête
- 2 : Peut élever ses mains au-dessus de sa tête uniquement en fléchissant le coude (raccourcissant la circonférence du mouvement) ou en utilisant des muscles accessoires

- 3 : Ne peut pas élever ses mains au-dessus de sa tête, mais peut soulever un verre contenant 235 mL d'eau vers la bouche
- 4 : Peut élever ses mains vers sa bouche, mais incapable de soulever un verre contenant 235 mL d'eau vers la bouche
- 5 : Ne peut pas élever ses mains vers sa bouche, mais utiliser ses mains pour tenir un stylo ou ramasser des pièces de monnaie sur la table
- 6 : Ne peut pas élever ses mains vers sa bouche et n'a aucune fonction utile de ses mains.[59]

1.1-6. EgenKlassifikation :

Une échelle d'évaluation fonctionnelle peut servir de cadre de référence commun pour la planification et l'évaluation des interventions thérapeutiques, pour cela, L'échelle EK, EgenKlassifikation (traduction du danois : « notre propre classification »), a été développée pour répondre à ce besoin à un stade avancé de la DMD lorsque l'ambulation sans assistance n'est plus possible.[136]

L'EK est une échelle ordinale où 0 représente le niveau le plus élevé de fonction indépendante et 30 le niveau le plus bas. L'évaluation comprend 10 catégories, chacune concernant un domaine majeur, et chaque catégorie comprend quatre éléments : 0 à 3. La somme des catégories (0-30 points) est appelée « somme EK ».[136]

1.1-7. Echelle motrice de Hammersmith :

Hammersmith Functional Motor Scale vise à évaluer la motricité et à surveiller la progression clinique des patients atteints de DMD. Il comprend 20 éléments et varie de 0 à 40. Il évalue les membres supérieurs et inférieurs, le tronc et le bassin.[137]

Des scores plus élevés indiquent une plus grande indépendance fonctionnelle. Un score de 0 signifie que le patient est incapable d'exécuter la tâche, 1 lorsque l'aide est nécessaire et 2 lorsque le patient peut effectuer la tâche sans aucune assistance.[137]

1.1-8. Tests fonctionnels chronométrés :[138]

- Marche sur 10 mètres
- Montée de 4 marches
- Lever de la position couchée / assise.

1.2- Protocole de corticothérapie :

Les recommandations du CDC 2018 pour le diagnostic et la prise en charge de la DMD indiquent qu'il a été démontré que la corticothérapie présente un certain nombre d'avantages pour les patients atteints de DMD : Perte de la marche à un âge plus avancé, préservation des membres supérieurs et de la fonction respiratoire, et diminuer la probabilité d'une chirurgie de la scoliose. Ils recommandent de commencer le traitement à un jeune âge et avant un déclin physique important pour un bénéfice optimal (Figure 27).[139]

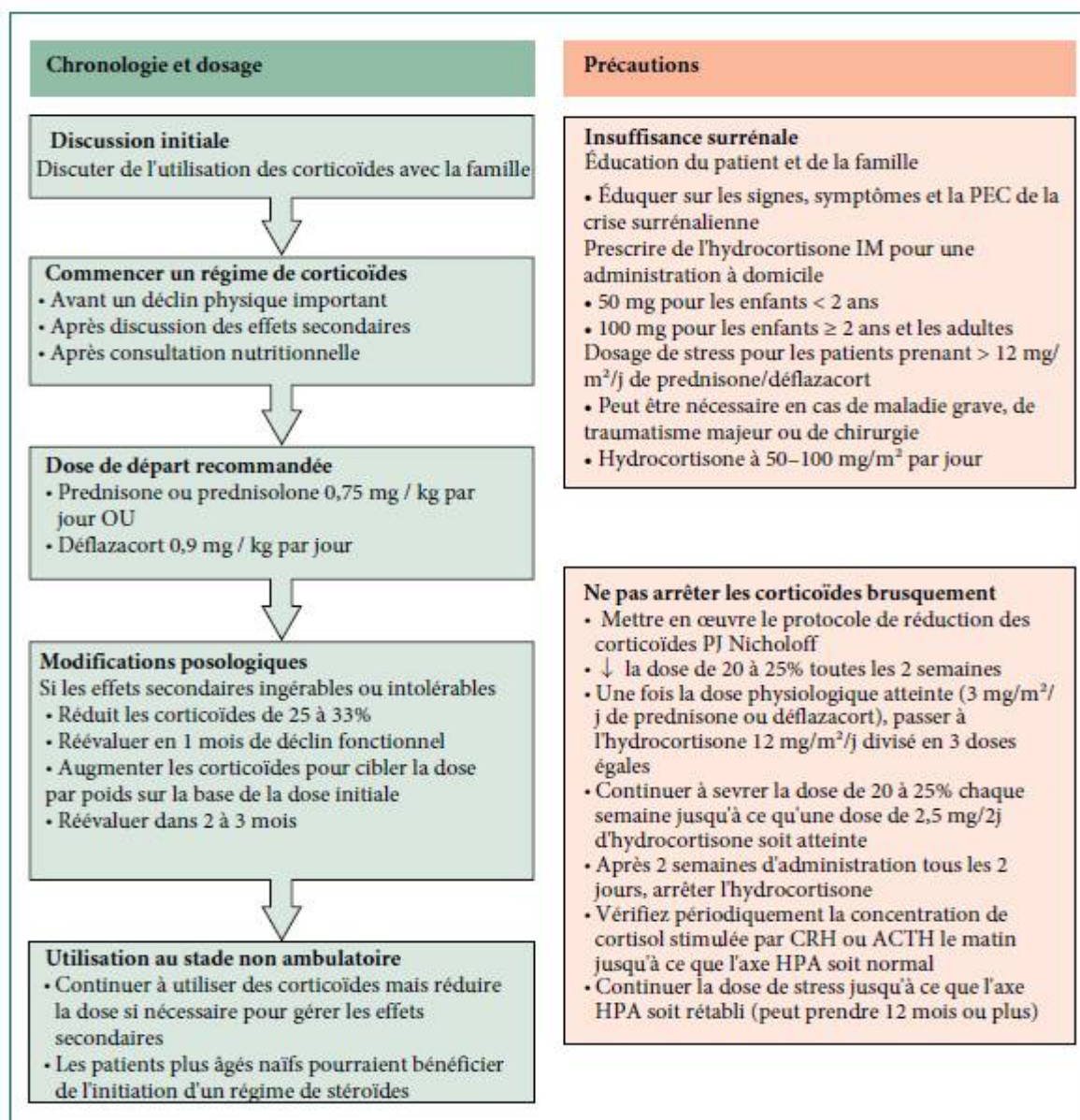


Figure 27 : Considérations relatives aux soins pour l'initiation et l'utilisation des glucocorticoïdes pour les patients atteints de *DMD* (Adapté de Birnkrant et al.[139])

ACTH = hormone adrénocorticotrope. CRH = corticolibérine

HPA = hypothalamo-hypophyso-surrénalienne.

2- Réhabilitation :

2.1- Evaluation :

Mesure/Evaluation du niveau d'handicap : Amplitude de mouvement passif, degré d'extension musculaire, force, posture et alignement			
Evaluation fonctionnelle standardisée	Résultats rapportés par le patient / Mesures de résultats rapportés par le patient		
	Mesure d'handicap / Echelles de participation	Qualité de vie	Autre
Evaluation ambulatoire North Star Test fonctionnels chronométrés : • Marche/course de 10 mètres • Position couchée à debout • Montée d'escaliers (4 marches) • Position assise à debout • Position couchée à assise Test de marche de 6 minutes Marche, escaliers, Gower, chaise (GSGC) Mesure de fonction motrice (MFM) Echelle de Brooke des membres supérieurs Echelle de Vignos des membres inférieurs Echelle d'Egen Klassifikation Nine Hole Peg test Test de fonction manuelle de Jebsen-Taylor Espace de travail accessible Performance du membre supérieur Echelles de Bayley du développement moteur infantile Echelle de développement mental de Griffith Echelle étendu de fonction motrice de Hammersmith Echelle de motricité infantile d'Alberta Mesure de fonction motrice globale	Pediatric Outcomes Data Collection Instruments (PODCI) Mesure Canadienne du rendement occupationnel (COPM) Questionnaire de santé de l'enfant Index d'évaluation de l'handicap pédiatrique (PEDI) Mesure de l'indépendance fonctionnelle (FIM) Mesure d'indépendance fonctionnelle pédiatrique (WeeFIM) Evaluation des fonctions scolaires (SFA)	Inventaire de la qualité de vie pédiatrique (PedsQL) : • Module neuromusculaire • Echelle de fatigue multidimensionnelle NeuroQOL Qualité de vie liée à la santé Questionnaire pour les maladies neuromusculaires Indice de satisfaction à l'égard de la vie des adolescents Evaluation par les enfants de la participation et du plaisir (CAPE) et préférences pour les activités des enfants (PAC) Echelle spécifique aux activités pour les enfants (ASK)	Echelles de douleur Echelles de fatigue Taux d'effort perçu Echelle de dyspnée de Borg Surveillance d'activité DMD Upper Limb Patient Reported Outcome Measure (PROM) : Mesure des résultats rapportés par les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne par rapport aux membres supérieurs
Evaluation des activités de la vie quotidienne (AVQ) : Activités de la vie quotidienne, activités instrumentales de la vie quotidienne, accès, équipement adaptatif et technologies d'assistance			
Evaluation du risque de chute			
Evaluation de l'apprentissage, l'attention, et du traitement sensoriel			

Tableau III: Protocole d'évaluation pour réhabilitation (Adapté de Birnkrant et al.)[139]

Une évaluation multidisciplinaire des patients atteints de Dystrophie musculaire de Duchenne, dès le plus jeune âge, est nécessaire pour prédire l'évolution de la maladie et optimiser la thérapie physique de ces patients.[139]

L'évaluation de la réadaptation se compose de plusieurs tests et échelles analysant plusieurs variables de la fonction musculaire. Ces analyses, listées dans le tableau III, permettent d'évaluer l'amplitude passive des mouvements, l'extensibilité musculaire, la posture et l'alignement, la force, la fonction, ainsi que la qualité de vie et les activités de la vie quotidienne.[139]

L'utilisation cohérente des mêmes mesures fonctionnelles par les différents membres de l'équipe de soin est recommandée pour un suivi de l'évolution clinique au long terme. L'inclusion de nouvelles évaluations reste tout de même nécessaire au fur et à mesure pour s'adapter aux besoins et limitations du patient. Une consultation avec un spécialiste en réhabilitation est recommandée au moins tous les 4 à 6 mois tout au long de la vie.[139]

2.2- Prise en charge :

2.2-1. Traitement direct :

Mis en œuvre par des physiothérapeutes, des ergothérapeutes et des orthophonistes, adapté aux besoins individuels, stade de la maladie, réponse au traitement et tolérance, offert tout au long de la vie du patient.[139]

2.2-2. Prévention de la contracture et de la déformation :[139]

- Étirement quotidien à domicile préventif 4 à 6 fois par semaine ; étirements réguliers aux chevilles, aux genoux et aux hanches ; étirement des poignets, des mains et du cou plus tard si indiqué par l'évaluation
- Étirement pour les structures connues pour être à risque de contracture et de déformation * et celles identifiées par l'évaluation
- Intervention de l'orthoprothésiste, attelle, moulage, positionnement et équipement :
 - o Orthèses cheville-pied pour les étirements nocturnes - peut être mieux tolérée si elle est commencée à titre préventif à un jeune âge

- o Orthèses cheville-pied pour étirement ou positionnement pendant la journée dans les phases non ambulatrices
- o Attelles de poignet ou de main pour étirer les fléchisseurs/extenseurs des doigts longs et des poignets - généralement dans les phases non ambulatrices
- o Coulée en série - en phases ambulatrices ou non ambulatrices
- o Dispositifs debout pris en charge passifs / motorisés - lorsque la position debout dans un bon alignement devient difficile, si les contractures ne sont pas trop sévères pour empêcher le positionnement ou la tolérance
- o Orthèses genou-cheville-pied avec articulations du genou verrouillées - une option pour les stades tardifs ambulatrices et non ambulatrices
- o Sièges personnalisés dans les fauteuils roulants manuels et motorisés (siège solide, dossier solide, guides de hanche, supports latéraux de coffre, adducteurs et appuie-tête)
- o Éléments de positionnement électriques sur les fauteuils roulants motorisés (inclinaison, élévation des repose-jambes, support debout et hauteur de siège réglable)

2.2-3. Exercice et activité :[139]

Activité aérobie ou exercice sous-maximal régulier (par Ex., Natation et vélo) avec assistance au besoin, évitement des exercices excentriques et à haute résistance, surveillance pour éviter le surmenage, respect du besoin de repos et de conservation de l'énergie, et prudence concernant les exercices cardiorespiratoires qui peuvent potentiellement augmenter le risque de dommages musculaires, même en cas de bon fonctionnement clinique

2.2-4. Prévention et PEC des chutes et des fractures :

- Minimalisation des risques de chute dans tous les environnements
- Appui de physiothérapeute dans la PEC rapide des fractures des os longs et fournir de la rééducation associée pour maintenir l'ambulation et/ou soutenir les capacités debout

2.2-5. Gestion des différences d'apprentissage, d'attention et de traitement sensoriel

Gestion en collaboration avec l'équipe, basée sur la préoccupation et l'évaluation

2.2-6. Technologie d'assistance et équipement adaptatif :

Planification et éducation avec évaluation, prescription, formation et plaidoyer pour le financement

2.2-7. Participation :

Participation dans tous les domaines de la vie soutenue à toutes les étapes

2.2-8. Prévention et gestion de la douleur :

Prévention de la douleur et prise en charge globale, au besoin, tout au long de la vie

* Les zones généralement à risque de contracture et de déformation comprennent les fléchisseurs de la hanche, les bandes ilio-tibiales, les ischio-jambiers, les fléchisseurs plantaires, le fascia plantaire, les fléchisseurs des coudes, les pronateurs de l'avant-bras, les fléchisseurs et extenseurs des longs poignets et doigts, les lombaires et les extenseurs cervicaux; contracture articulaire isolée dans la flexion de la hanche et du genou et la flexion plantaire, varus à l'arrière-pied et à l'avant-pied, flexion du coude, flexion ou extension du poignet et articulations des doigts; et déformation de la colonne vertébrale et de la paroi thoracique, y compris scoliose, cyphose ou lordose excessive, et diminution de la mobilité de la paroi thoracique.

B- Pulmonaire :

La figure 28 montre la stratégie générale d'évaluation, de dépistage et de prise en charge des troubles respiratoires chez les patients DMD, avec l'évolution de leur maladie.

Stage ambulatoire	Stade non-ambulatoire précoce	Stade non-ambulatoire tardif
Evaluations		
1 fois / an : Capacité Vitale Forcée	2 fois / an : CVF, MIP/MEP, PCF, SpO ₂ , p _a CO ₂ /p _t CO ₂	
Étude du sommeil * avec capnographie pour les signes et symptômes d'apnée obstructive du sommeil ou de troubles respiratoires du sommeil		
Interventions		
Immunisation avec les vaccins antipneumococciques et le vaccin antigrippal inactivé chaque année		
	Recrutement du volume pulmonaire lorsque la CVF ≤60% du CVF prévue	
	Toux assistée lorsque FVC <50% prévu, PCF <270 L / min ou MEP <60 cm H ₂ O †	
	Ventilation assistée nocturne avec taux de respiration de secours (non invasif préféré) lorsqu'il y a des signes ou symptômes d'hypoventilation du sommeil ou d'autres troubles respiratoires du sommeil, ‡ étude du sommeil anormale, * CVF <50% prévu, MIP <60 cmH ₂ O, ou SpO ₂ de base <95% ou pCO ₂ > 45 mm Hg quand patient éveillé.	
	Ajout d'une ventilation diurne assistée lorsque, malgré la ventilation nocturne, § SpO ₂ diurne <95%, pCO ₂ > 45 mm Hg, ou des symptômes de dyspnée quand patient est éveillée sont présents	

Figure 28 : Évaluations et interventions pour les soins respiratoires des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne par stade de la maladie (Adapté de Birnkrant et al.)[24]

- CVF = capacité vitale forcée.
- MEP = pression expiratoire maximale.
- MIP = pression inspiratoire maximale.
- PCF = débit de toux de pointe.
- petCO₂ = pression partielle de CO₂ en fin d'expiration.
- ptcCO₂ = pression partielle transcutanée de CO₂.
- SpO₂ = saturation en oxygène du sang par oxymétrie de pouls.

* Voir le texte pour les définitions des résultats de l'étude sur le sommeil.

† Toutes les valeurs seuils spécifiées de PCF, MEP et MIP s'appliquent aux patients adolescents et adultes plus âgés.

‡ Fatigue, dyspnée, maux de tête matinaux ou continus, réveils nocturnes fréquents ou excitation difficile, hyper somnolence, difficulté à se concentrer, réveils avec dyspnée et tachycardie, ou cauchemars fréquents.

§ Nous approuvons fortement l'utilisation de méthodes non-invasives de ventilation assistée au lieu de la trachéotomie pour optimiser la qualité de vie des patients.

Indications de la trachéotomie :

- Préférence du patient
- Incapacité du patient à utiliser avec succès la ventilation non invasive
- Trois tentatives d'extubation échouées pendant une maladie grave malgré l'utilisation optimale de la ventilation non-invasive et de la toux assistée mécaniquement
- Echec des méthodes non invasives d'aide à la toux pour empêcher l'aspiration de sécrétions dans les poumons en raison de la faiblesse des muscles bulbaires.[24]

1- Stade ambulatoire :

Durant le stade ambulatoire, quand le patient est encore capable de marcher, la perte de fonction respiratoire n'avance pas très rapidement. Et plus important, la CVF augmente progressivement chez les patients DMD jusqu'à la perte de la marche. La mesure de la CVF se fait à partir de l'âge de 5-6 ans, à une fréquence de 1 mesure par an, jusqu'au stade non-ambulatoire.[24]

Les études de sommeil avec capnographies sont principalement intéressantes pour les patients en surpoids ou en risque à cause de la corticothérapie, les patients avec des troubles respiratoires du sommeil ou les patients incapables de coopérer pour la mesure de la CVF.[24]

Et enfin, les troubles fonctionnels respiratoires couplés avec la corticothérapie au long court, constituent des facteurs de risques pour des infections respiratoires. Pour cette raison, ces patients doivent être vaccinés pour la grippe (vaccin inactivé) et le pneumocoque (PCV13 et PPSV23) annuellement.[24]

Enfin, les professionnels de santé doivent éduquer ces patients et leurs familles sur les complications et l'évolution de la fonction respiratoire avec l'âge et l'avancée de la maladie.[24]

2- Stade non-ambulatoire précoce :

En stade non-ambulatoire précoce, la fonction pulmonaire atteint un plateau et commence à décliner. La surveillance et évaluation de la fonction respiratoire doit être faite tous les 6 mois en mesurant un certain nombre de paramètres importants, en plus de la CVF : La pression expiratoire maximale, la pression inspiratoire maximale, le débit de toux de pointe, la pression partielle de CO₂ en fin d'expiration, la pression partielle transcutanée de CO₂, et saturation en oxygène du sang par oxymétrie de pouls.[24]

Une fois la marche perdue, les patients assis développent progressivement une pneumopathie restrictive, avec diminution de la CVF. Pour éviter que le déclin se fasse très rapidement, il est recommandé de commencer les techniques de recrutement du volume pulmonaire et hyperinflation pulmonaire mécanique, dès que le CVF atteint 60% ou moins.[24]

3- Stade non-ambulatoire tardif :

Avec l'avancée du stade non-ambulatoire, et la destruction progressive des muscles, la toux devient difficile et faible. Ce phénomène a pour conséquence l'apparition d'un certain nombre de complications, pouvant parfois mettre en danger le pronostic vital. Les complications retrouvées sont : Les atélectasies, pneumonies, et progression vers l'insuffisance respiratoire. Pour freiner l'avancée de ces complications, il est recommandé d'introduire la toux assistée quand la FVC est < 50% de la valeur prévue, le débit de toux de pointe devient < 270 L/min, ou quand la pression expiratoire maximale est < 60 mmH₂O.[24]

La fréquence de la toux assistée doit être augmentée quand la saturation d'O₂ diminue en dessous de 95%. Pour prolonger la survie des patient DMD en état ambulatoire tardif, il est nécessaire d'entamer la ventilation assistée, avec un taux de respiration de secours pour éviter l'apnée. La ventilation assistée nocturne est indiquée si :[24]

Les indications de la ventilation assistée nocturne comprennent les signes ou symptômes d'hypoventilation ou de troubles respiratoires du sommeil, quel que soit le niveau de la fonction pulmonaire. Les symptômes pertinents comprennent : Fatigue, dyspnée, maux de tête matinaux ou continus, réveils nocturnes fréquents ou réveil difficile, hyper-

somnolence, difficulté de concentration, réveils avec dyspnée et tachycardie, cauchemars fréquents. Certains individus peuvent rester asymptomatiques malgré l'hypoventilation, cas dans lequel la VAN est indiquée si le CVF du patient est <50% de la valeur prévu ou la valeur absolue de la pression inspiratoire maximale est <60 cm H₂O

La ventilation nocturne est également indiquée pour les personnes ayant des études de sommeil anormal, y compris l'oxymétrie nocturne, l'oxymétrie combinée – capnographie et la polysomnographie avec capnographie. Il est tout de même nécessaire de commencer une ventilation diurne, en raison d'une hypoventilation diurne, si l'une des conditions suivantes est vraie : petCO₂ ou ptcCO₂ > 45 mmHg ; sang artériel, veineux ou capillaire pCO₂ > 45 mmHg ; ou la SpO₂ de base < 95% dans l'air ambiant

C- Cardiaque :

1- Stade ambulatoire et non-ambulatoire précoce :[24]

Historiquement, les patients DMD et BMD n'étaient vus par les cardiologues que tardivement, quand les symptômes cardiovasculaires commencent à s'installer. Pour cette raison, et pour longtemps, le pronostic cardiaque était sombre, se traduisant par une espérance de vie basse. En effet, malgré le retard d'apparition des symptômes, l'atteinte cardiaque commence assez tôt, et spécialement chez les patients DMD.

Pour ces raisons ci-dessus, en 2018 le « Center for Disease Control and prevention » (CDC) a recommandé de commencer le suivi cardiaque le plus tôt possible, dès l'apparition des symptômes de la DMD, voire plus tôt. Avant l'âge de 6-7 ans, une échocardiographie seule doit être faite chaque année. A partir de 6-7 ans, l'IRM doit être introduite en raison de sa résolution supérieure pour la détection des lésions cardiaques. A partir de 10 ans, les patients asymptomatiques sans maintenus sur le même rythme annuel de suivi, alors que les patients symptomatiques doivent être suivis plus fréquemment au rythme déterminé par le cardiologue.

Une fois que les symptômes ou anomalies à l'imagerie apparaissent, il est recommandé d'entamer le traitement de l'insuffisance cardiaque. Alors que le choix du traitement est laissé au cardiologue à ce stade, en raison de l'absence de traitements spécifiques des cardiopathies de Duchenne, il est tout de même recommandé de considérer les bêta-bloqueurs en première intention si signes d'insuffisance ventriculaire gauche.

La modalité de traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez les patients asymptomatiques, et sans anomalies à l'imagerie est source de débat. Cela dit, le CDC recommande de débiter le traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II à l'âge de 10 ans, en raison du bénéfice sur l'évolution au long terme des lésions cardiaques. Cela dit, le traitement par IEC peut être entamé avant 10 ans si le cardiologue juge qu'il y aurait bénéfice après discussion avec les patients.

2- Stade non-ambulatoire tardif :

La progression de la maladie et de la fibrose a pour risque éventuellement une diminution de la fonction cardiaque. A ce stade, il est recommandé d'augmenter la fréquence du suivi des patients, et d'améliorer la coordination interdisciplinaire pour une prise en charge optimale du patient. Ceci est d'autant plus important pour la coopération cardiologue-pneumologue, en raison de l'interdépendance des 2 systèmes et leur rôle dans le pronostic vital et fonctionnel du patient.[24]

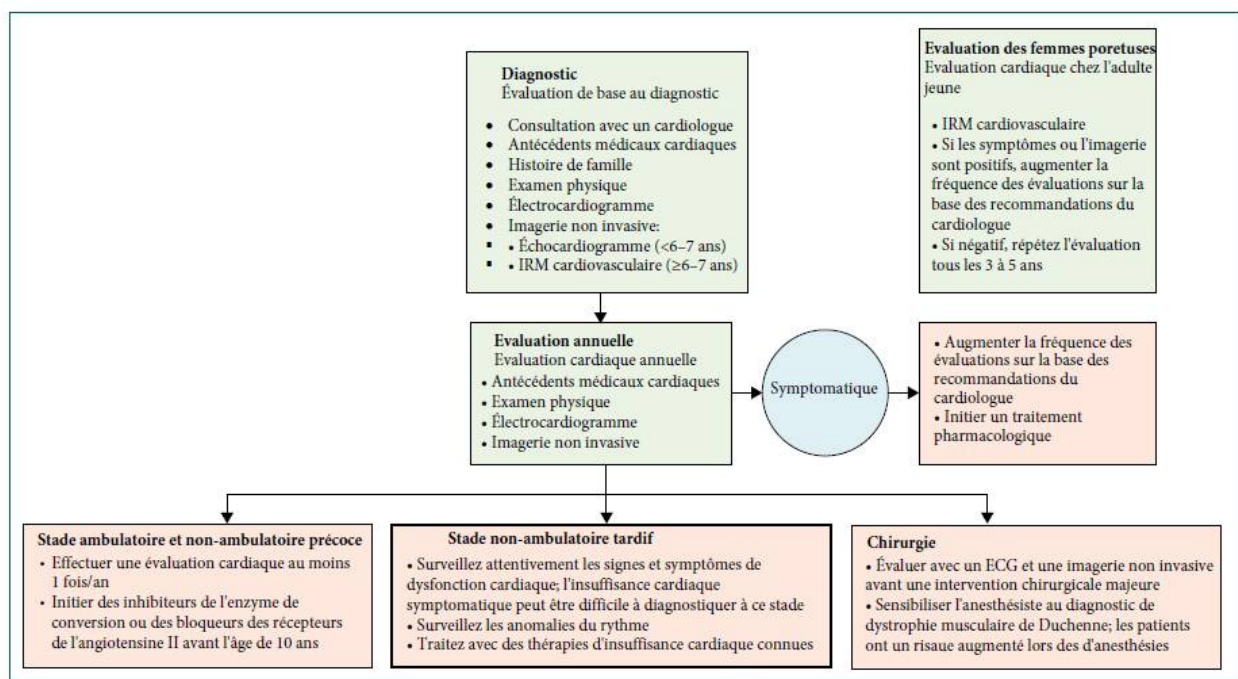
Le diagnostic et PEC des anomalies cardiaques à ce stade sont compliquées par la limitation du mouvement dont souffre le patient. La première considération est que la majorité des symptômes qu'utilise la NYHA pour diagnostiquer l'insuffisance cardiaques se base sur la notion d'effort. Pour cette raison, les patients non ambulatoires, et spécialement en stade avancé, peuvent rester asymptomatique, et donc leur PEC non-optimale, pendant longtemps. La deuxième considération est l'augmentation du risque thromboembolique. Pour cette raison, ces patients doivent être mis sous anticoagulation efficace.[24]

La fibrose cardiaque a pour autre conséquence la destruction du système cardionecteur, causant ainsi des troubles de rythme cardiaque chez ces patients. Le CDC estiment dans leurs recommandations que la PEC de ces troubles de rythmes doit suivre les même recommandations que celles appliquées chez les patients adultes atteints d'arythmies et les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque.[24]

3- Femmes conductrices :

Chez les femmes conductrices, il est recommandé de faire un échocardiogramme et une cardio-IRM chez l'adulte jeune pour dépistage des anomalies cardiaques. Si la patiente est asymptomatique et ne montre aucune lésion sur l'imagerie, il est recommandé de faire un suivi tous les 3-5 ans. Chez les patientes symptomatiques, il est recommandé de suivre le protocole de surveillance et PEC des cardiomyopathies.[24]

Le protocole de suivi et de traitement cardiaque est résumé dans la figure 29



Adapté de 10.1016/S1474-4422(18)30025-5

Figure 29 : Prise en charge cardiovasculaire des malades Duchenne (adapté de Birnkrant et al.)[24]

D- Rhumatologique :

Le protocole de suivi et de traitement rhumatologique est résumé dans la figure 30

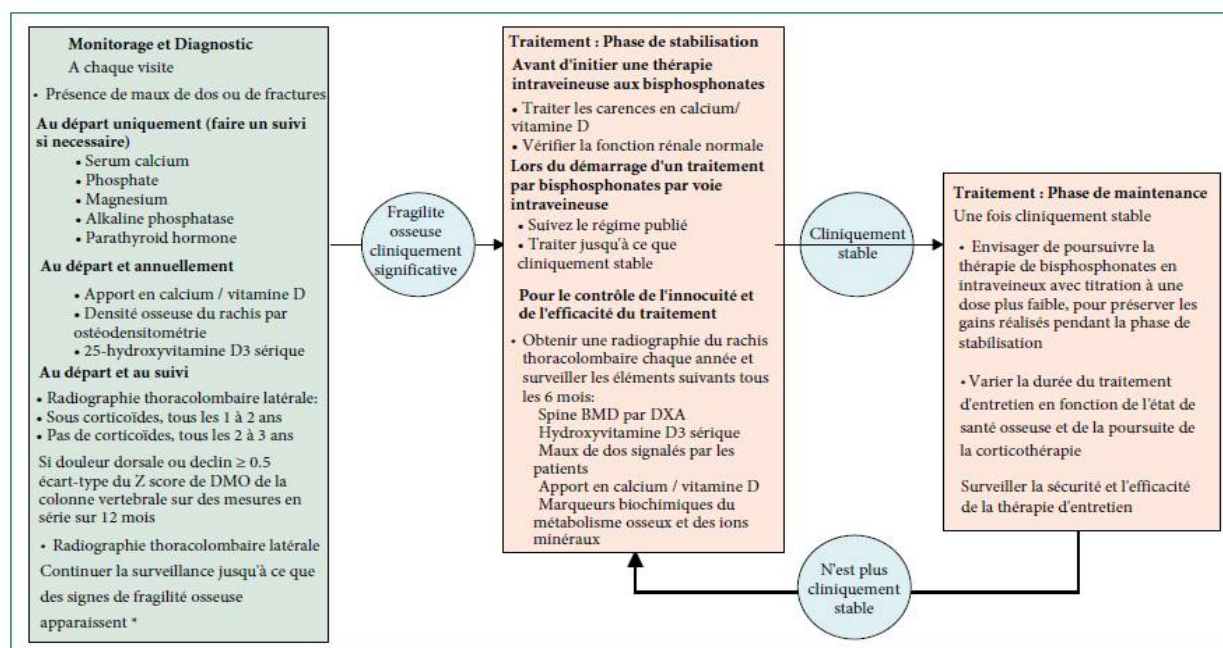


Figure 30 : Algorithme de surveillance, de diagnostic et de traitement de l'ostéoporose pour les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (adaptée de Birnkrant et al.)([24])

BMO = densité minérale osseuse.

DXA = Ostéodensitométrie

* Les signes de fragilité osseuse cliniquement significative sont les fractures à faible traumatisme des os longs ou des vertèbres.

† La stabilité clinique fait référence à l'absence de fractures non vertébrales, fractures vertébrales cicatrisées stables, l'absence de nouvelles fractures vertébrales dans des corps vertébraux auparavant normaux, l'absence de douleurs osseuses et dorsales et un score Z de densité minérale osseuse approprié pour un score Z inférieur ou égal à -2 DS.

Le score Z est une mesure de déviation de la densité minérale osseuse chez la population pédiatrique, en déviations standard ou « standard deviations », en comparaison à une population du même sexe, âge et ethnité.[140]

E- Traumatologique :

1- Evaluation et PEC traumatologique et chirurgicale :

Le protocole est résumé dans la figure 31 :

Stade ambulateur	Stade non-ambulateur précoce	Stade non-ambulateur tardif
Evaluations		
Évaluez l'amplitude des mouvements au moins tous les 6 mois		
Inspection visuelle de la colonne vertébrale chaque année	Effectuer une inspection visuelle de la colonne vertébrale tous les 6 mois	
Obtenir une évaluation radiographique de la courbe observée ou si une inspection visuelle difficile	Radiographie de la colonne vertébrale si patients deviennent non ambulateurs; si courbe présente, radiographie tous les 6 mois à 1 an, selon la maturité du squelette; consulter un chirurgien traumatologue pour une courbe $>20^\circ$	Obtenir des radiographies vertébrales antéro-postérieures annuelles pour les patients atteints de scoliose évolutive connue
Interventions		
Avec des conseils de physiothérapie, mettre en œuvre un programme d'étirement à domicile axé sur les chevilles, les genoux et les hanches		
Lorsque la dorsiflexion passive $< 10^\circ$, utiliser des orthèses de cheville-pied de nuit moulées sur mesure en position neutre	Avec des conseils de l'ergothérapeute, mettre l'accent sur les membres supérieurs	
	Utiliser des orthèses de cheville-pied moulées sur mesure pour retarder l'aggravation de la contracture équinovare	Continuer à utiliser des appareils orthopédiques des membres inférieurs; la fabrication d'attelles de poignet et de main personnalisées peut être appropriée
	Lancer un programme en utilisant un appareil debout ou un fauteuil roulant avec un positionnement vertical	Utiliser les programmes debout avec prudence
Référer pour une intervention chirurgicale au pied et au tendon d'Achille pour améliorer la démarche en cas de contracture importante de la cheville avec une bonne force des muscles quadriceps et extenseur de la hanche	Référer pour une chirurgie du pied et de la cheville afin d'améliorer le positionnement du pied uniquement si le patient le préconise	
Évitez d'utiliser des orthèses vertébrales		
Fournir aux familles des conseils préventifs sur la prévention des fractures		
Consulter des spécialistes en cardiologie et respiratoires avant toute intervention chirurgicale		
Référer pour une thérapie physique après la chirurgie	Refer for posterior spinal instrumentation and fusion if spinal curve $>20-30^\circ$ in prepubertal individuals who are not on corticosteroids; provide preoperative and postoperative evaluation with physical therapy	Refer for posterior spinal instrumentation and fusion if curve is progressive
Ensure families and medical team are aware of fat embolism syndrome		

Figure 31 : Considérations pour les soins orthopédiques et chirurgicaux des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne par stade de la maladie (adaptée de Birnkrant et al.)(24]

2- Prévention des fractures :

Le protocole est résumé dans la figure 32 :

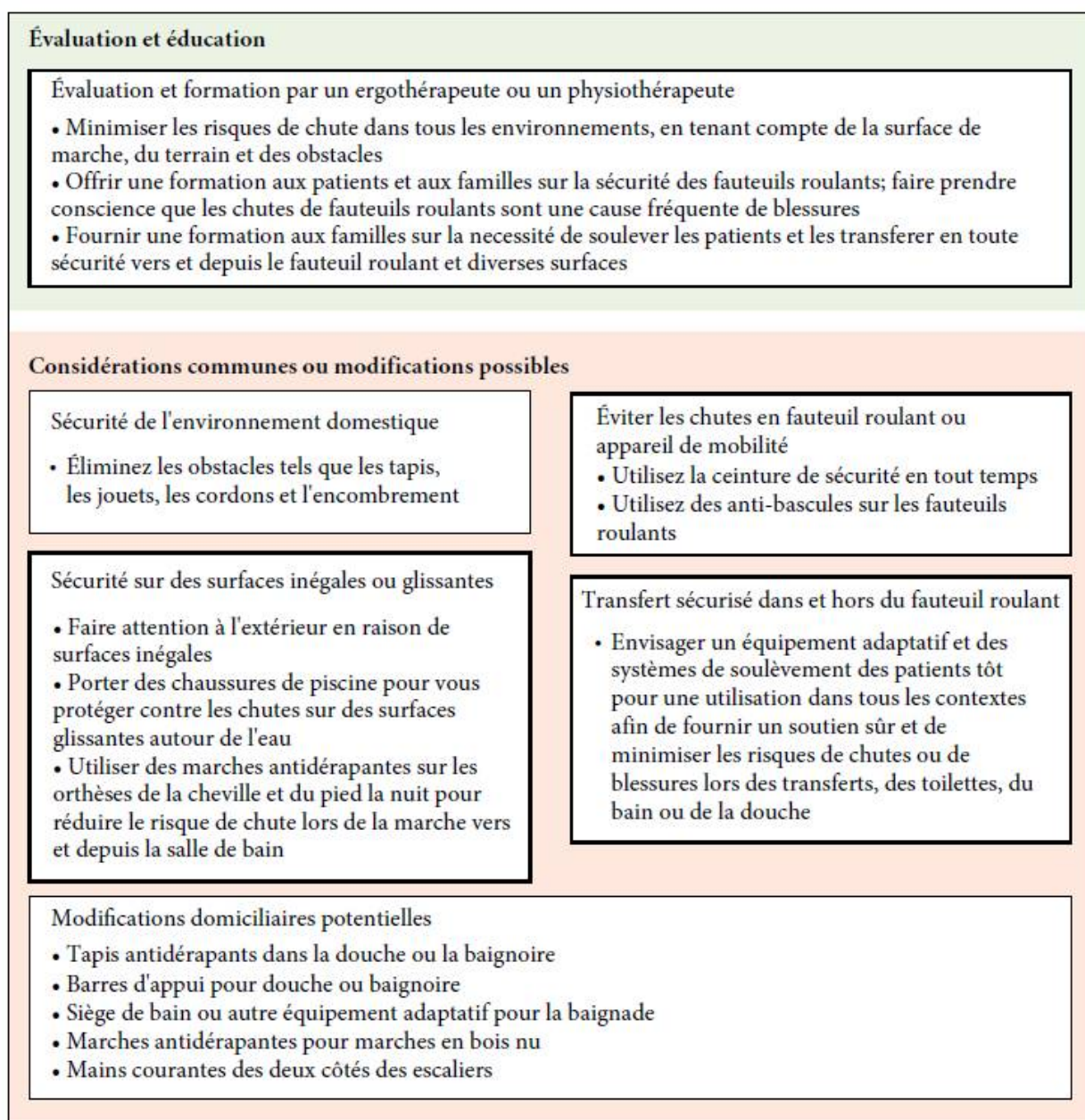


Figure 32 : Conseils généraux sur la prévention des fractures pour les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne et leurs familles (adaptée de Birnkrant et al.)[24]

3- Considérations chirurgicales :

Les mesures préventives et thérapeutiques pour la gestion d'un acte chirurgical chez un patient DMD sont résumées dans la figure 33 :

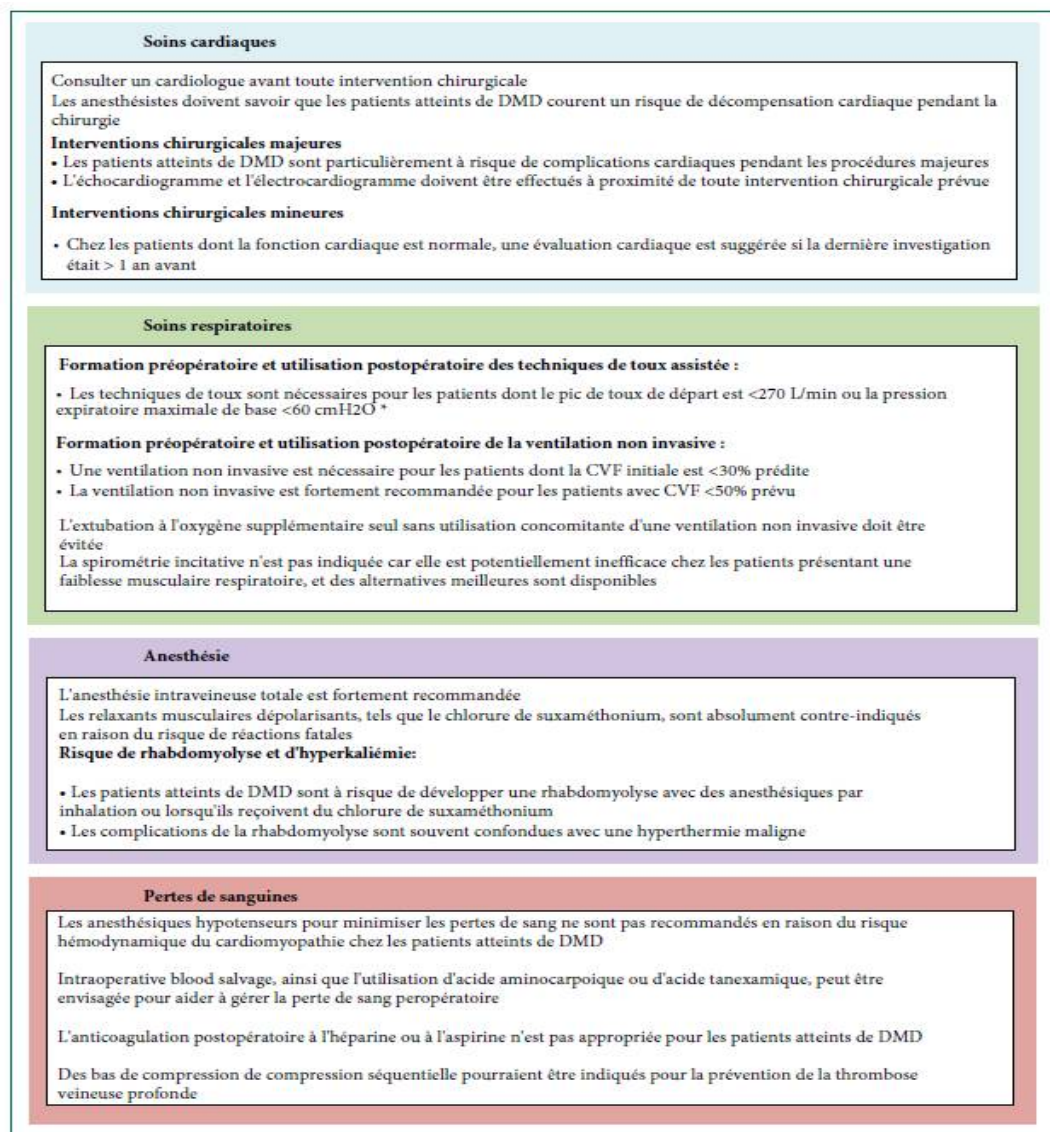


Figure 33 : Considérations chirurgicales pour les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (adaptée de Birnkrant et al.)[24]

CVF = Capacité vitale forcée

*les conseils d'appliqués au patients adolescents et adultes plus âgés

F- Endocrine :

Les complications endocriniennes de la DMD sont aux nombres de trois : Retard de croissance, retard pubertaire et insuffisance surrénale. La prise en charge endocrinienne a pour but d'identifier les déficits hormonaux, les corriger (souvent par remplacement de l'hormone déficitaire) et prévenir la crise surrénale.

1- Croissance :

Le CDC recommande la surveillance de la croissance tous les 6 mois jusqu'à arrêt de la croissance. Cette surveillance est commencée par la prise des mesures de hauteur non debout avant la perte de la marche, permettant ainsi une meilleure comparaison et évaluation de la croissance une fois le patient atteint le stade non-ambulatoire. Comme aucune technique de mesure n'a été validée pour les patients DMD, le choix de la méthode est laissé aux médecins traitants.

S'il y a un retard de croissance, définit par 1) Downward percentile-crossing, 2) Croissance < 4 cm / an ou 3) Hauteur < 3eme percentile, consulter l'endocrinologue pour une prise en charge adéquate. Cela dit, l'utilisation de l'hormone de croissance recombinante n'est pas indiquée chez les patients DMD/BMD souffrant de retard de croissance. Un jugement au cas par cas par l'endocrinologue reste la base d'une prise en charge optimale.

2- Puberté :

Le retard pubertaire chez les patients atteints de DMD/BMD est souvent secondaire à la corticothérapie administrée dès le jeune âge. Pour cela, une surveillance et consultation d'un endocrinologue pour tout retard pubertaire au-delà de 14 ans, reste nécessaire.

La thérapie substitutive de la testostérone est indiquée dans deux cas d'après le CDC :

- Hypogonadisme confirmé chez un enfant > 14 ans avec retard pubertaire
- Enfant > 12 ans sous corticothérapie sans développement pubertaire

Le CDC recommande d'entamer le traitement par des doses minimales et d'augmenter cette dose avec l'âge sur plusieurs années.

3- Insuffisance surrénalienne :

L'insuffisance surrénalienne est une complication importante de la corticothérapie au long court. Cette complication est secondaire à la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) par les glucocorticoïdes.

Le risque le plus inquiétant chez les patients sous corticothérapie en insuffisance surrénalienne est la crise surrénale. Cette complication, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, est secondaire à l'arrêt brutal ou trop rapide de la corticothérapie. La prise en charge de l'insuffisance surrénalienne se base avant tout sur la prévention de cette complication.

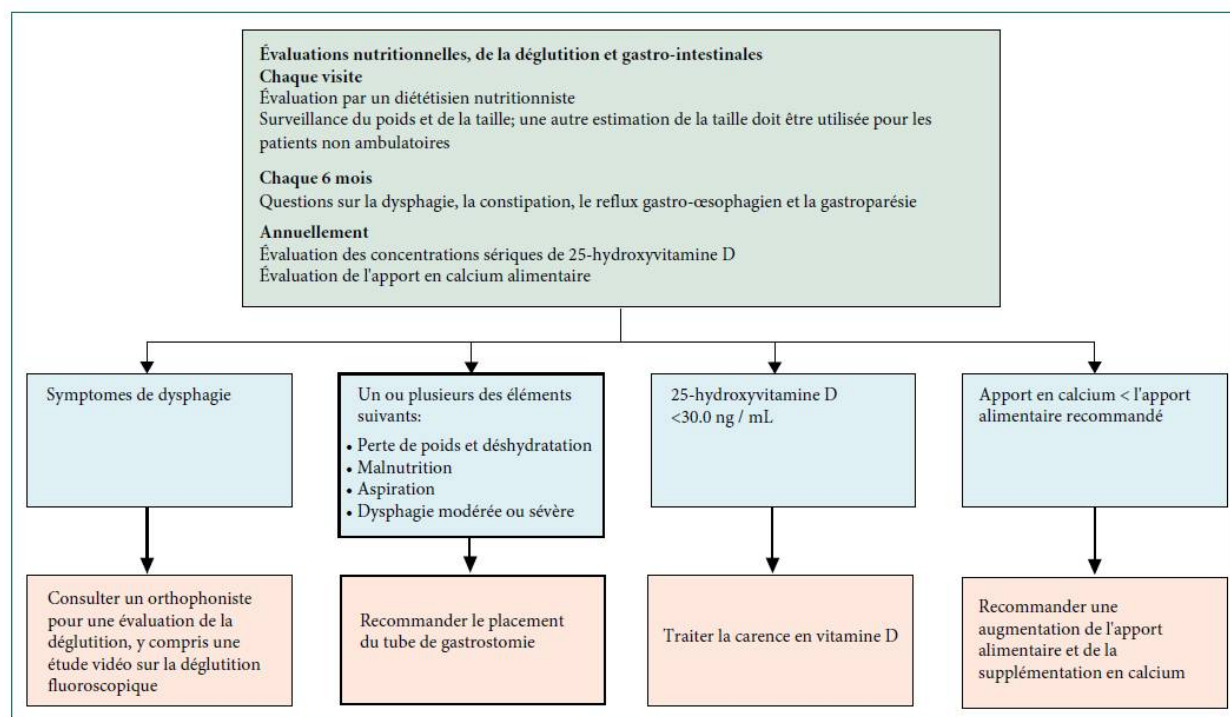
La prévention se base sur trois axes :

- L'éducation des individus concernés des signes, symptômes et PEC de la crise surrénale, mais surtout de la nécessité de ne pas arrêter la corticothérapie brusquement.
- Prescription de l'hydrocortisone intramusculaire pour administration en urgence à domicile (50 mg si âge < 2 ans et 100 mg si âge > 2 ans)
- Ajouter 50 à 100 mg/m²/jour d'hydrocortisone si patient tombe malade, est victime d'un traumatisme majeur ou va subir une intervention chirurgicale, chez les patients chez qui on a prescrit > 12 mg/m²/jour de prednisone ou deflazacort

G- Gastrointestinale et Nutritionnelle :

1- Evaluations et interventions :

La figure 34 résume le protocole de PEC nutritionnelle des patients atteints de dystrophinopathies :



Évaluations et interventions pour la gestion nutritionnelle, de la déglutition et gastro-intestinale chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (Adapté de 10.1016/S1474-4422(18)30024-3)

Figure 34: Evaluation et interventions pour la prise en charge nutritionnelle, de la déglutition et gastro-intestinale chez les patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne (adaptée de Birnkrant et al.)[139]

2- Plan nutritionnel général :

Ce plan nutritionnel général, qui est créé à partir de recommandations pour la population en bonne santé générale et n'est pas spécifique aux patients atteints de DMD, fournit des méthodes pour évaluer les besoins en énergie, en protéines, en liquides et en micronutriments sur la base des apports nutritionnels de référence. Pour répondre aux besoins nutritionnels quotidiens du corps tout en minimisant le risque de maladie chronique, les adultes devraient consommer 45 à 65% de leurs calories totales en glucides, 20 à 35% en lipides et 10 à 35% en protéines. Les fourchettes acceptables pour les enfants sont similaires à celles des adultes, mais les nourrissons et les jeunes enfants ont besoin d'une proportion un peu plus élevée de graisses dans leur alimentation.[139]

Besoins caloriques globaux :

Les besoins caloriques globaux sont basés sur la dépense énergétique totale, qui est égale à la dépense énergétique au repos (DER) multipliée par le facteur d'activité physique. La calorimétrie indirecte fournit la mesure la plus précise des DER, mais les DER peuvent également être estimés chez les garçons ambulatoires traités aux stéroïdes atteints de DMD (âgés de 10 à 17 ans) par l'équation de poids de Schofield ($\text{DER [kilocalories]} = [17,7 \times \text{poids en kg} + 657] \times 4,182/1000$). En raison du déclin de l'activité physique qui accompagne une perte de la marche, les besoins en calories peuvent diminuer considérablement et les DER peuvent être encore plus faibles que les DER avant la phase de perte de déambulation.[139]

Les facteurs d'activité physique pour les garçons âgés de 3 à 18 ans sont sédentaires (1,00), peu actifs (1,13), actifs (1,26) et très actifs (1,42).

L'apport énergétique ou calorique calculé devra être diminué si la prescription énergétique ou calorique initiale n'entraîne pas de maintien ou de perte de poids. Si l'objectif est d'augmenter le poids, l'apport énergétique ou calorique calculé devra être augmenté.[139]

Protéines :

L'allocation diététique recommandée pour les protéines diffère pour les garçons et les hommes selon l'âge :[139]

- Une allocation diététique de 0,95 g/kg de poids corporel par jour est recommandée pour les enfants âgés de 4 à 13 ans ;
- 0,85 g/kg par jour sont recommandés pour les personnes âgées de 14 à 18 ans ;
- Et 0,80 g/kg par jour sont recommandés pour les hommes âgés de 19 ans ou plus.

Fluides :

En fonction du poids, la méthode de Holliday – Segar recommande 100 ml/kg de poids corporel pour les enfants qui pèsent de 1 à 10 kg ; 1000 ml + 50 ml pour chaque kg de plus de 10 kg pour les enfants de 10 à 20 kg ; et 1500 ml + 20 ml pour chaque kg de plus de 20 kg pour les enfants et les adultes pesant plus de 20 kg.

En fonction de l'âge, les valeurs journalières de référence pour les liquides alimentaires sont de 1,2 L (environ 5 tasses) pour les garçons et les filles âgés de 4 à 8 ans ; 1,8 L (environ 8 tasses) pour les garçons âgés de 9 à 13 ans ; 2,6 L (environ 11 tasses) pour les garçons âgés de 14 à 18 ans ; et 3,0 L (environ 13 tasses) pour les hommes âgés de 19 ans ou plus.[139]

Micronutriments :

L'allocation alimentaire recommandée pour l'âge doit être suivie, sauf en cas de carence en vitamine D, qui est définie comme la 25-hydroxyvitamine D < 30,0 ng/mL. Un supplément multivitaminé ou minéral est nécessaire si l'apport calorique est faible.[139]

H- Prise de charge de la dystrophie musculaire de Becker :

Etant donnée la nature plus bénigne de la dystrophie de Becker, il n'existe aucunement des recommandations de prise en charge spécifique. Pour cela, la prise en charge de ces patients se base sur une adaptation de la prise en charge mise en place pour les patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne. Cette adaptation est laissée à la discrétion du médecin traitant.[24, 141]

XI- Nouvelles thérapeutiques :

A- Thérapie génique :

La thérapie génique consiste à introduire un ou plusieurs gènes d'intérêt à l'intérieur des cellules d'un organisme en utilisant différents vecteurs. Le but thérapeutique est de faire exprimer la Dystrophine à l'intérieur des fibres musculaires. En théorie, la thérapie génique est la méthode idéale pour traiter les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker. En effets, puisqu'il s'agit d'une maladie monogénique, dont l'origine peut être imputée à une mutation du gène *DMD*. Cela dit, l'application expérimentale de cette technique se heurte à plusieurs obstacles de taille :[142]

1. La taille du tissu cible, avec les muscles constituant 40% de la masse corporelle totale
2. La circulation du vecteur viral, rendue difficile par le système immunitaire de l'hôte et la barrière hémato-tissulaire.
3. La grande taille du gène *DMD*, qui rend son intégration dans le vecteur viral difficile

Les études cliniques visant à trouver une solution à ce problème, se concentrent en ce moment sur la restauration de la Dystrophine par l'une de 2 méthodes : La transgénèse d'un gène *DMD* fonctionnel par le biais d'un virus adénoassocié, et la suppression des exons mutés, appelée saut d'exon, par CRISPR-Cas9, outil biologique primé par un prix Nobel cette année 2020, dans le but d'avoir une protéine tronquée mais fonctionnelle.[23]

1- Transfert de gène :

Le transfert d'un gène fonctionnel (appelé transgène) dans les myocytes a toujours été un rêve des chercheurs depuis l'identification du gène *DMD* et son rôle dans la pathologie des dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker. Aujourd'hui, plusieurs solutions pour la réalisation de cette technique et son application clinique sont en train d'être testées.[143]

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 (Figure 35) :[142, 143]

1. Mini-Dystrophine gène :

- a. L'utilisation de gènes de dystrophies miniaturisés. La taille de cet ADN complémentaire raccourci permet l'inclusion du gène *DMD* dans le rAAV.
- b. Chez les souris *mdx*, l'injection intra-musculaire du vecteur permet une correction de 80% de la dystrophie musculaire, et une amélioration de la force musculaire de 30%.

2. Double vecteur :

- a. Trans-splicing : Utilisation de deux rAAV portant les deux moitiés du transgène, séparé au niveau d'un site d'épissage.
- b. Homologous based : Utilisation de deux rAAV portant les 2 moitiés du transgène qui se relient une fois dans la cellule par Recombinaison homologue.

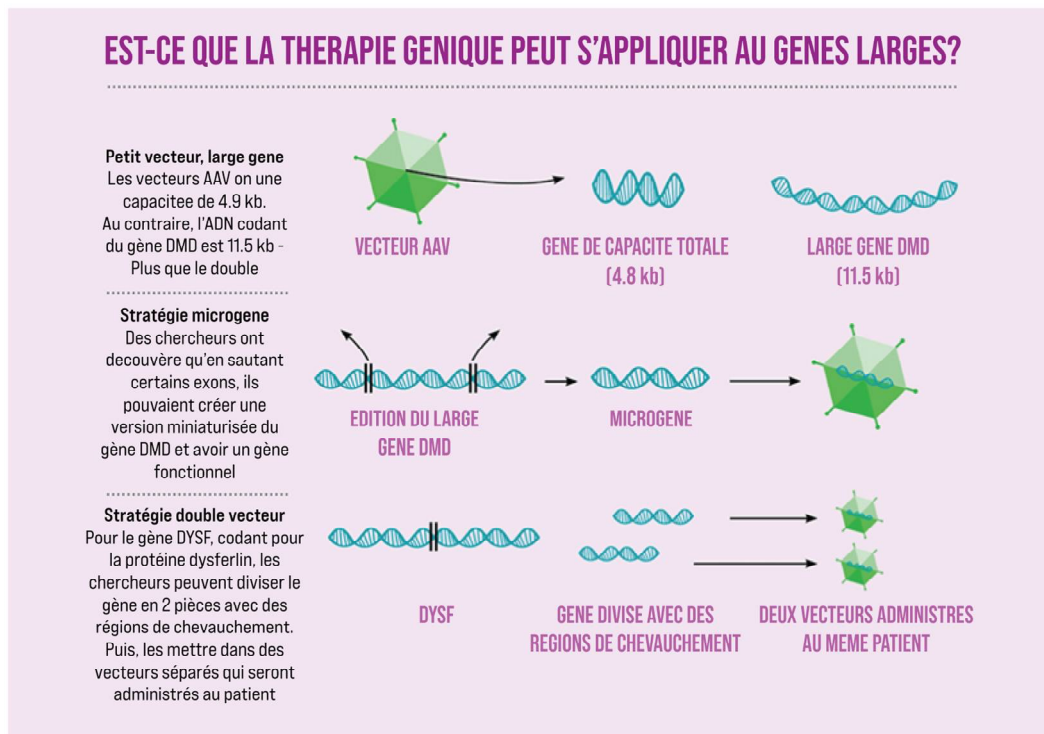


Figure 35: Principes de thérapie génique pour les gènes de grande taille : Minigène et double vecteur
(Adaptée de pediatricsnationwide.org)[144]

Cela dit, le problème majeur dans la thérapie génique par vecteur viral, reste la distribution du transgène au tissu musculaire qui se heurte à la réaction immunitaire des patients. En effet, plusieurs études ont prouvé chez la souris *mdx* que la distribution du transgène (dont la taille ne constitue pas le même obstacle que le gène DMD humain) au tissu musculaire était possible par voie systémique chez les souris immunodéprimées (Figure 36). Cette distribution était au contraire impossible chez les chiens dystrophiques immunocompétents. Ces résultats confirmés chez les humains par Mendel dans son essai clinique en 2010.[142, 143]

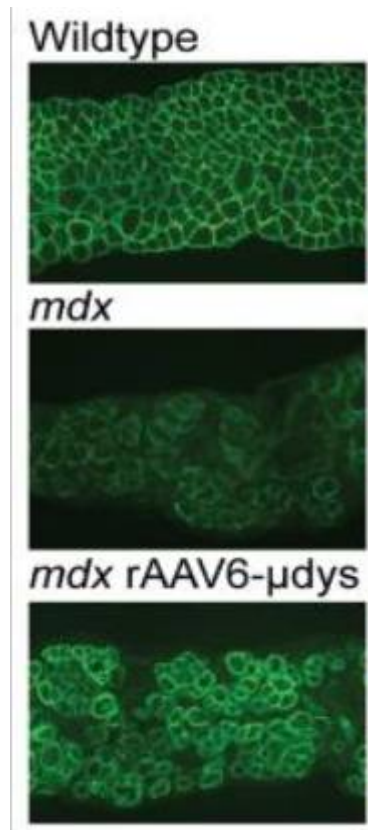


Figure 36 : Expression de la Dystrophine chez les souris wildtype, souris mdx et souris mdx chez lesquelles le mini-gène a été transféré par le rAAV.[145]

2- Saut d'exon :

La technique du saut d'exon a pour objectif de changer une mutation Duchenne en mutation Becker par la correction de l'ARNm. Chez un grand nombre des malades Duchenne, la mutation causale est une mutation décalant le cadre de lecture. En utilisant la technique de CRISPR-Cas9, il est possible de sectionner un ou plusieurs exons décalés, corrigeant ainsi le cadre de lecture (Figure 38).

En présence d'un single guide RNA (sgRNA), la protéine Cas9 provoque une cassure double brin de part et d'autre d'un endroit précis de l'ADN. En l'absence d'un ADN modèle exogène qui pourrait s'intégrer dans l'ADN par réparation dirigée par homologie, les deux extrémités sont recollées par Jonction d'extrémités non homologues. Ceci a pour résultat une délétion artificielle des exons mutés, respectant le cadre de lecture (Figure 37).

Le tropisme que possèdent les AAV s'avère utile dans cette technique, et spécialement le AAV9. En 2016, Long et al. ont développé un protocole de transfert du CRISPR/Cas9 dans les cellules musculaires des souris mdx portant une mutation non-sens au niveau de l'exon 23. Ce protocole a eu pour résultat une expression plus importante de la Dystrophine dans les cellules des muscles squelettiques et du cœur (Figure 39), en comparaison avec les muscles des souris wild-type. Cette expression était plus importante après injection intramusculaire de 53,2% dans les muscles squelettiques, et de 69,7% dans les myocytes cardiaques.[146]

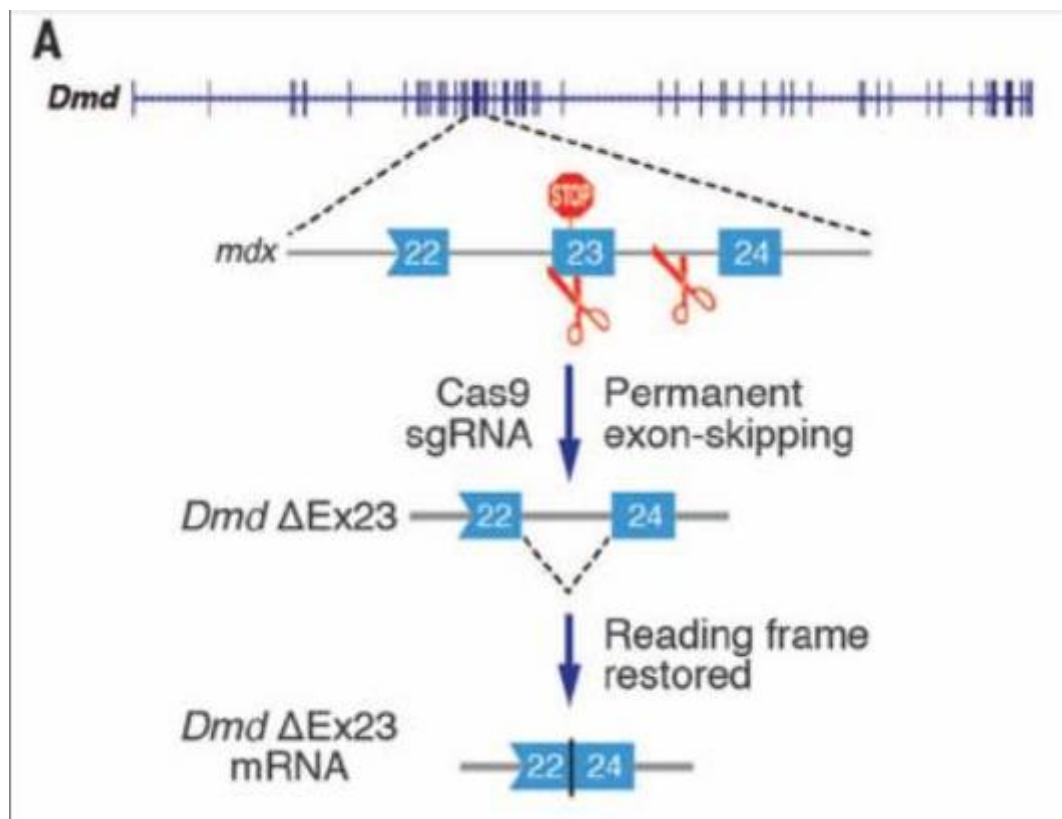


Figure 37 : Stratégie d'utilisation du saut d'exon pour corriger la mutation non-sens de l'exon 23 chez la souris *mdx*. [146]

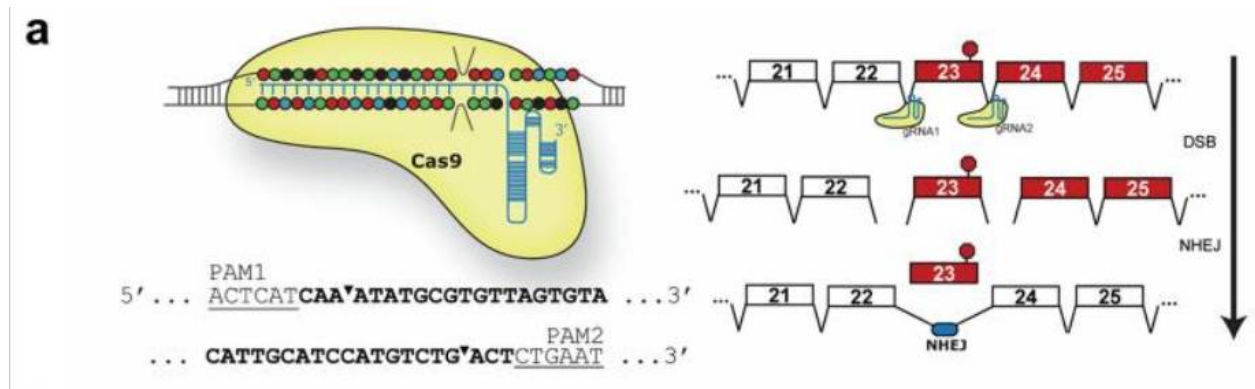


Figure 38 : Stratégie d'utilisation du saut d'exon pour corriger la mutation non-sens de l'exon 23 chez la souris mdx par l'utilisation du CRISPR/Cas9.[147]

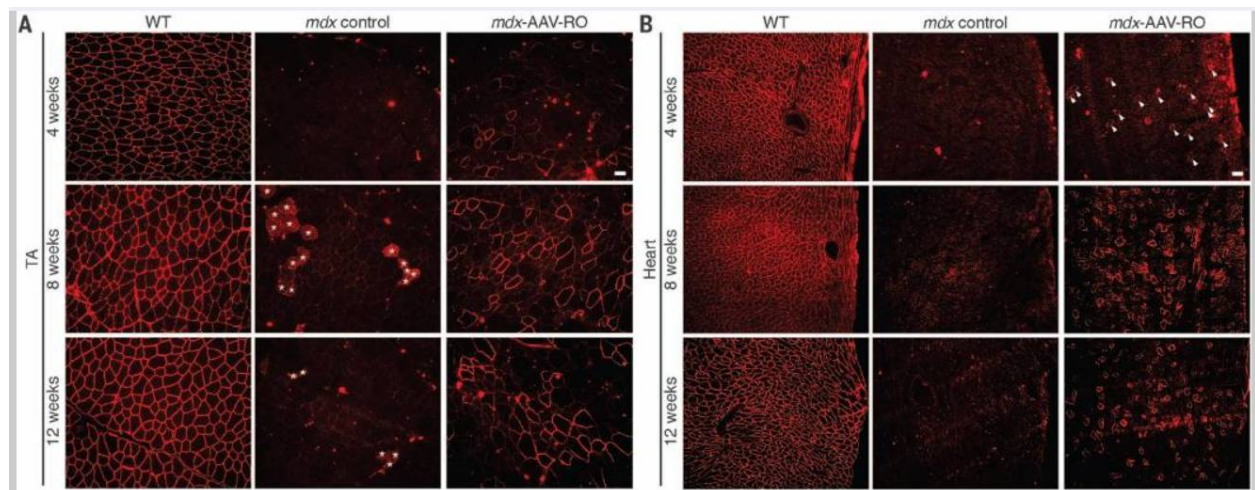


Figure 39 : Evolution de l'expression de la Dystrophine dans les myocytes des muscles squelettiques (A) et du cœur (B) après injection retro-orbitaire des AAV9.[146]

B- Eteplirsén :

Une autre thérapie se basant sur le saut d'exon est l'Eteplirsén. Ce médicament, composé d'un oligonucléotide antisens homologue à l'exon 51, se fixe sur l'ARN pré-messager et provoque le saut et excision de l'exon 51 lors de l'épissage alternatif. De même que pour le saut d'exon en utilisant CRISPR/Cas9, cela a pour effet la synthèse d'un ARNm tronqué mais avec cadre de lecture respecté.[148]

Dans un essai clinique phase 2, publié en 2011, Cirak et al. ont testé l'efficacité et les effets de ce médicament chez des patients DMD. Ils ont ainsi démontré que ce médicament provoque une augmentation dose-dépendante de l'expression de la Dystrophine dans les tissus musculaires, et cela en l'absence d'effets secondaires. Un essai clinique ultérieur par Mendell et al. chez des patients prenant 50 mg/kg d'Eteplirsen a confirmé l'augmentation de la Dystrophine dans les fibres musculaires à 24 semaines. Cette augmentation était aussi traduite par une amélioration clinique de la symptomatologie à 48 semaines. Trois ans plus tard, dans un autre article publié à la suite de cette étude, Mendell a rapporté que ces patients avaient de meilleurs résultats dans le test de marche de 6 minutes par rapport aux patients qui ont reçu un placebo, ainsi qu'un taux moins important de perte de la marche.[149-151]

Ce médicament a été approuvé conditionnellement par la Food and Drug Administration (FDA) au Etats-Unis en attente des résultats des essais cliniques de phase 3.[152]

C- Viltolarsen :

Cet oligonucléotide antisens homologue à l'exon 53, développé par une collaboration entre Nippon Shinyaku et le Centre National de Neurologie et Psychiatrie aux Etats-Unis, se base aussi sur le saut d'exon, de manière analogue à l'Eteplirsen.[153, 154]

Ce médicament a fait l'objet d'un essai clinique Phase 2, publié dans le Journal of the American Medical Association (JAMA) Neurology en Juin 2020. Cet essai, publié par Clemens et al. a permis de démontrer une augmentation dose-indépendante de la production de Dystrophine dans les 20 à 24 semaines après le début du traitement. L'étude n'a rapporté aucun effet indésirable, ou de toxicité, et une amélioration clinique significative.[152]

Ce médicament a été approuvé au Japon en Mars 2020, puis aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) suite à cet essai clinique dans le but de traiter les patients chez qui le saut d'exon 53 est indiqué, concernant ainsi 8% des patients atteints de la Dystrophie musculaire de Duchenne.[155]

Comme l'Eteplirsen, ce médicament est indiqué exclusivement chez les patients porteurs de délétions précises. Dans ce contexte, le diagnostic moléculaire permettant l'identification précise des exons délétés deviendra centrale dans la prise en charge adéquate de ces patients.

D- Ataluren :

Une autre méthode thérapeutique se basant sur la manipulation de la lecture de l'ARNm est l'Ataluren. Ce médicament a pour effet de stimuler la lecture ribosomique pour contourner les mutations non-sens. En effet, un certain nombre de cas de la maladie de Duchenne sont dus à la synthèse d'une protéine tronquée, et donc non fonctionnelle, en conséquence à un codant stop pathogène.[156]

Après des études précliniques prometteuses, mettant en évidence une augmentation de l'expression de la Dystrophine dans sa taille normale ; et des études chez les humains confirmant cette constatation, mais aussi montrant une diminution des CPK sériques en 28 jours et une amélioration clinique, le médicament a été approuvé conditionnellement par l'Agence Européenne des Médicaments.[157-159]

XII- Modèles animaux :

A ce jour, il existe près de 60 modèles animaux. Cela dit, les modèles non-mammaliens ne sont presque jamais utilisés dans les recherches pré-cliniques sur les thérapies géniques. Dans cette discussion, nous limiterons notre discussion à la souris *mdx* et le chien GRMD.

A- Souris *mdx* :

Le principal modèle animal utilisé pour les études pré-cliniques sur la maladie de Duchenne reste la souris *mdx*. Découverte en 1981, cette souris possède une mutation ponctuelle non-sens (transversion d'un nucléotide C en T) dans l'exon 23 du gène *DMD*, provoquant la synthèse d'une Dystrophine courte de 27% et non-fonctionnelle. Ainsi, le complexe glycoprotéique qui y associé est absent chez ces souris.[160, 161]

Malgré la Dystrophine tronquée, ces souris possèdent un phénotype moins sévère que celui des humains, avec une espérance de vie réduite de seulement 25% (contre 75% de réduction chez les humains). Histologiquement, on note que les fibres nécrosées sont constamment remplacées par des fibres régénératrices, contrairement à l'humain, chez lequel les fibres musculaires nécrosées sont remplacées par du tissu conjonctif.[162]

L'évolution clinique de la DMD chez ces souris montre aussi des différences importantes avec les humains. Au lieu d'une aggravation progressive de l'atteinte musculaire, ces souris restent normales phénotypiquement jusqu'à l'âge de trois semaines, ou elles souffrent d'une nécrose aigue importante des différents muscles jusqu'à l'âge de 6 semaines. Cette période est ensuite suivie par une stabilisation plus au moins longue, avec régénération et hypertrophie musculaire. L'apparition des atteintes les plus sévères comme une fonte musculaire, scoliose, cardiopathie et autres complications n'apparaissent qu'à un âge avancé de la maladie. Ce phénotype moins sévère pourrait s'expliquer pour le rôle plus important que joue l'Utrophine dans le DGC des souris *mdx*. [161, 163]

Ces souris ont été extrêmement utiles dans la compréhension de la maladie, mais aussi dans le développement des différentes voies thérapeutiques. Ceci est d'autant plus vrai quand on considère la variabilité des souches *mdx*, et spécialement les souches *mdx* immunodéficients, qui sont un des piliers de la recherche dans la thérapie génique. [161, 164]

B- Chien Golden Retriever :

Le chien GRMD (Golden Retriever Muscular Dystrophy) est un chien ayant une Dystrophie musculaire similaire au DMD chez les humains. Ce modèle animal possède deux importants avantages en comparaison au souris *mdx* : 1) Il permet l'étude de la réaction immunitaire au vecteur viral et protéines thérapeutiques, et 2) sa taille plus grande permet la mise au point de meilleures méthodes pour la délivrance de ces vecteurs et des gènes thérapeutiques à un plus grand nombre de cellules. [161]

La Dystrophie musculaire canine est connu depuis plus de 50 ans, et le déficit en Dystrophine a été confirmé chez près de 20 races de chiens. La mutation du gène *DMD* fut identifiée chez 9 chiens. Actuellement, plusieurs colonies de chiens dystrophiques existent à travers le monde, mais le GRMD reste le modèle le plus utilisé actuellement. [161]

Ces chiens possèdent un phénotype très similaire à celui retrouvé chez les garçons dystrophiques. Ainsi, ces chiens commencent à développer la faiblesse musculaire vers l'âge de 2 à 3 mois (équivalent à 3 ans chez l'homme), puis le reste des symptômes, comme les contractures et l'atteinte cardiaque apparaissent vers l'âge de 6 mois. Après une période relativement stable de 4 mois, le tableau clinique s'aggrave progressivement jusqu'au le décès à trois ans, c'est à dire une réduction de l'espérance de vie de 75%. [161]

Autres similitudes sont l'aspect histologique est très proche de celui retrouvé chez les humains, avec une absence des fibres régénératives et l'accumulation du tissu conjonctif à mesure que la maladie progresse. Cela dit, il existe un certain nombre de différences, comme la mortalité élevée dans chaque portée et l'absence de perte de la marche chez les chiens GRMD.[161]

CONCLUSION

Les Dystrophinopathies sont les maladies neuromusculaires d'origine génétique les plus fréquentes dans la population pédiatrique. Elles regroupent deux entités : la Dystrophinomyopathie de Duchenne et celle de Becker. Malgré la nature allélique de ces deux maladies, elles diffèrent entre elles par leur évolution, ainsi que leur présentation clinique, qui est moins sévère dans le cas de la Maladie de Becker. Toutefois, avec une atteinte musculaire non-spécifique cliniquement, la liste des diagnostic différentiels reste longue, et le diagnostic phénotypique s'avère difficile.

Caractérisées par une transmission récessive liée à l'X, ces maladies sont dues à un large spectre de mutations du gène *DMD*, localisé en Xp21.2. Cela dit, 60% à 65% de ces mutations sont des délétions d'exons, dont 98% concernent les exons de deux hotspots mutationnels : Le hotspot central, s'étalant de l'exon 44 à l'exon 52, et le hotspot proximal, s'étalant de l'exon 3 à l'exon 19. Cette distribution des mutations permet en pratique de mettre au point un diagnostic ciblé. Comme mis en place dans le Département de Génétique Médicale et comme expliquer dans ce travail, la recherche spécifique de ces mutations permet le diagnostic d'un grand nombre de ces malades à un cout minimal.

Ce travail, portant sur 365 patients diagnostiqués sur une durée de 27 ans, nous permet d'apprécier l'intérêt du diagnostic moléculaire des dystrophinopathies pour une meilleure prise en charge des patients, et de mettre en place un protocole diagnostic adapté à notre contexte.

En effet, la simplicité et l'accessibilité du diagnostic moléculaire, rendu notamment facile par la PCR multiplex, offrent au médecin traitant dans notre contexte l'opportunité de diagnostiquer les patients atteints des dystrophinopathies de manière rapide et simple. En effet, nous avons constaté lors de notre travail que le diagnostic se faisait à un âge très avancé, chose qui pourrait être évité par la mise à disposition des patients de ces tests moléculaires. Cette certitude diagnostique, une fois acquise, permettrait la prise en charge précoce de ces patients. Comme discuter dans ce travail, l'amélioration de la morbi-mortalité des patients passe avant tout par la prévention des différentes complications dont peuvent souffrir les patients myopathes, dont les atteintes musculosquelettiques, cardiaque et respiratoires.

Le diagnostic des patients atteints des dystrophinopathies permet aussi, dans l'immédiat une meilleure offre de conseil génétique pour les parents d'enfants malades. Ceci permet aux parents de prendre des décisions de planification familiale fondée sur une connaissance plus précise des maladies et des risques encourus lors des grossesses.

Enfin, bien que le traitement en routine soit en ce moment centré sur la prévention et la mitigation des complications, ceci ne serait plus le cas dans un futur pas lointain, et le diagnostic moléculaire jouerait un rôle central dans cette révolution, En effets, il existe en ce moment plusieurs thérapies géniques naissantes basées des mécanismes, comme le saut d'exons, qui rendent leurs indications centrées sur l'identification des mutations causales chez les patients.

En conclusion, notre travail nous permet d'aboutir à un protocole diagnostic optimisé, qui permettra aux médecins concernés par cette maladie de maximiser les probabilités d'un diagnostic de certitude à un cout raisonnable pour les patients.



RESUMES

Résumé

Titre : Vingt-sept ans de diagnostic moléculaire des dystrophinopathies par PCR multiplex au Maroc - A propos d'une série de 365 cas-

Rapporteur : Pr RATBI Ilham

Auteur : SELOUANI Yassir

Mots clés : Dystrophinopathie – Duchenne – Becker – PCR Multiplex– délétion

Les dystrophinopathies sont les maladies neuromusculaires d'origine génétique les plus fréquentes dans la population pédiatrique. Elles regroupent deux entités : la Dystrophinomyopathie de Duchenne (DMD, MIM#310200) et celle de Becker (BMD, MIM#300376). Caractérisées par une transmission récessive liée à l'X, ces maladies sont dues à un large spectre de mutations du gène de la Dystrophine (*DMD*) en Xp21.2.

L'objectif de ce travail est de déterminer la fréquence des différentes délétions du gène *DMD* chez les patients marocains myopathes.

Nous avons analysé les données de 365 garçons, avec une suspicion de dystrophinopathie, référés au Département de Génétique Médicale de l'Institut National d'Hygiène entre Novembre 1992 et Janvier 2019, testés par PCR multiplex à la recherche des délétions d'exons fréquentes du gène *DMD*.

Parmi les 365 patients analysés, 163 soit 44,66% avaient une délétion du gène *DMD*. Dans notre cohorte, cinquante combinaisons de délétions différentes ont été identifiées. La délétion la plus fréquente s'étendait de l'exon 48 à l'exon 50, présente chez 12 patients (7,36%), suivie par la délétion de l'exon 45, présente chez 10 patients (6,13%).

Au total, 98,16% des délétions étaient localisées au niveau d'au moins un des 2 hotspots connus, dont 73,01% au niveau du hotspot 5' (Exon 44 à 52), 17,18% au niveau du hotspot 3' (Exon 3 à 19) et seulement 7,98% des délétions étaient étalées sur les deux hotspots.

La PCR multiplex reste une approche diagnostique phare dans les dystrophinopathies avec un excellent rapport coût-bénéfice, même à l'ère des nouvelles technologies de séquençage à haut débit, encore difficilement applicables à large échelle dans notre pays.

Summary

Title: Twenty-seven years of molecular diagnosis of dystrophinopathies by multiplex PCR in Morocco – Regarding a series of 365 cases -

Director: Pr RATBI Ilham

Author: SELOUANI Yassir

Keywords: Dystrophinopathies – Duchenne – Becker – Multiplex PCR– deletion

Dystrophinopathies are the most common genetic neuromuscular disorders during childhood, with an X-linked recessive inheritance pattern. It gathers two phenotypes of different severity: Duchenne Muscular Dystrophy (DMD, MIM#310200) and Becker Muscular Dystrophy (BMD, MIM#300376). These diseases are caused by a large spectrum of mutations in the Dystrophin gene (*DMD*) on the Xp21.2 chromosome.

The goal of this study is to determine the frequency of different deletions of the *DMD* gene in Moroccan patients with muscular dystrophies.

We analyzed the data of 365 male Moroccan patients suspected for dystrophinopathy, seen in our department between November 1992 and January 2019, screened for frequent deletions of the Dystrophin (*DMD*) gene using a multiplex polymerase chain reaction (PCR).

Among the 365 patients screened, 163 (44.66%) had a deletion of the *DMD* gene. 50 different deletion combinations were identified in our cohort. The most frequent was the deletion spanning the Exon 48 to 50, found in 12 patients (7.36%). Followed the deletion of Exon 45, found in 10 patients (6.13%).

In total, 98.16% of deletions were in one of the known mutation hotspots. 73.01% of the deletions were found in the 5' hotspot (Exon 44 to Exon 52), 17.18% were located on the 3' hotspot (Exon 3 to Exon 19) and only 7.98% of deletions spanned both hotspots.

Multiplex PCR remains a flagship diagnostic approach in muscular dystrophies with an excellent cost-benefit ratio, even in the era of new high-speed sequencing technologies, technologies that are still difficult to apply on a large scale in our country

الملخص

العنوان: سبعة وعشرون عامًا من التشخيص الجزيئي للحتل العضلي بواسطة تفاعل البوليميراز المتسلسل المتعدد في المغرب - بخصوص 365 حالة -

المشرف: الأستاذة راتبي إهام

الكاتب: السلواني ياسر

الكلمات الأساسية: الضمور العضلي - دوشين - بيكر - تفاعل البوليميراز المتسلسل المتعدد - الحذف

الضمور العضلي هو أكثر الاضطرابات العصبية والعضلية الوراثية شيوعًا خلال الطفولة، مع نمط وراثي متنحي مرتبط بالكروموسوم X. وهي تشمل نمطين ظاهريين لهما شدة مختلفة؛ الضمور العضلي لدوشين (DMD)، $MIM \neq 310200$ والضمور العضلي لبيكر (BMD، $MIM 300376$). تحدث هذه الأمراض بسبب طيف كبير من الطفرات في جين الديستروفين (DMD) على الكروموسوم Xp21.2.

والهدف من هذه الدراسة هو تحديد وتيرة عمليات الحذف مختلفة من الجين DMD في المرضى المغاربة الذين يعانون مع ضمور العضلات.

قمنا بتحليل بيانات 365 مريضًا مغربيًا يشتبه في إصابتهم بالضمور العضلي، شوهدهوا في قسمنا بين نوفمبر 1992 ويناير 2019، والذين تم فحصهم للبحث عن عمليات الحذف المتكررة لجين الديستروفين (DMD) باستخدام تفاعل البوليميراز المتسلسل المتعدد (PCR multiplex).

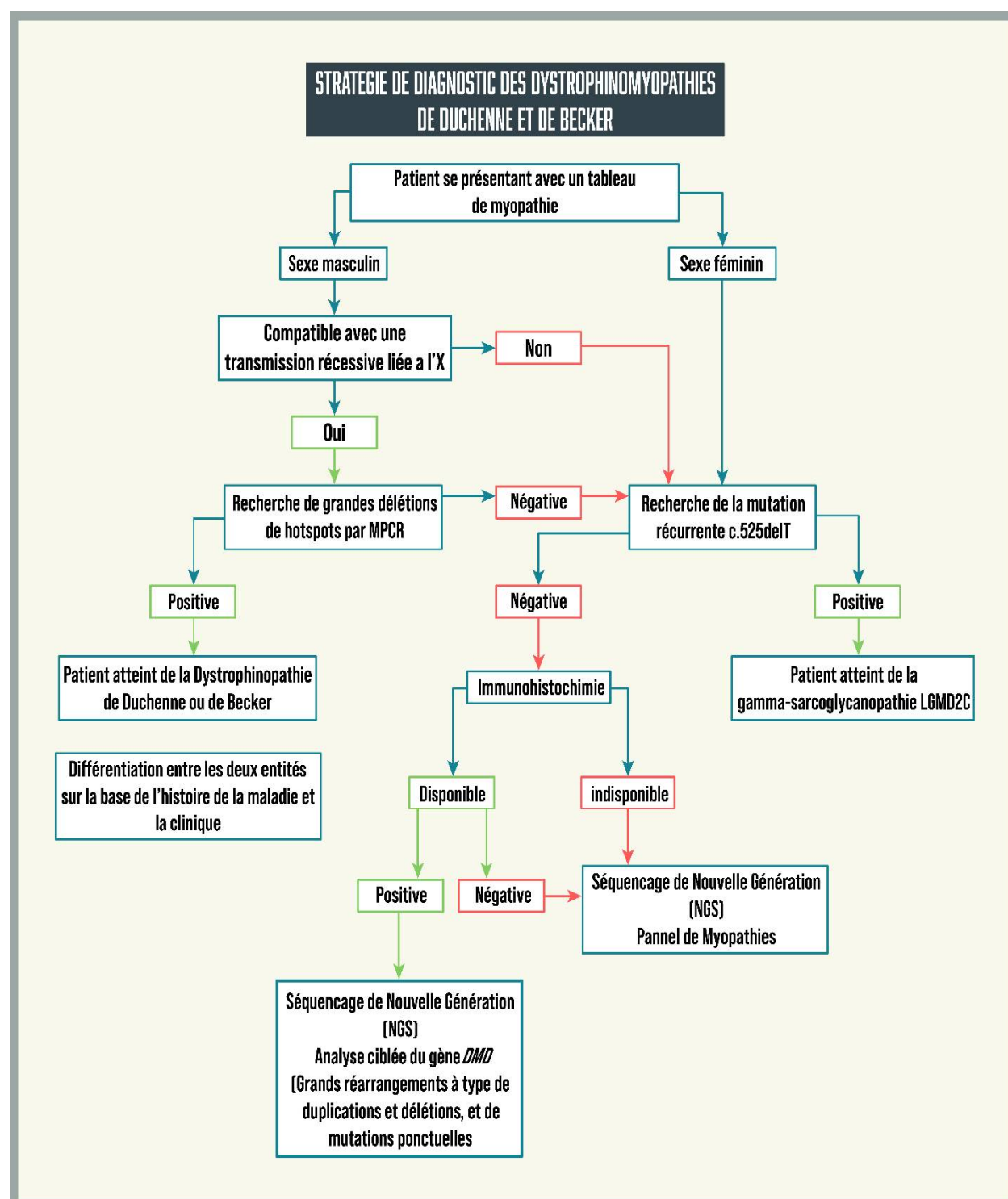
من بين 365 مريضًا تم فحصهم، كان 163 مريضًا، أي 44.66٪، لديهم حذف لجين DMD. حددنا في مجموعتنا 50 مجموعة حذف مختلفة. وكان الحذف الأكثر شيوعًا هو امتداد الإكسونات 48 إلى 50، وجدت في 12 مريضًا (7.36٪). يتبعه حذف الإكسون 45 الموجود في 10 مرضى (6.13٪).

في المجموع، كانت 98.16٪ من عمليات الحذف في إحدى النقاط الساخنة المعروفة للطفرات. تم العثور على 73.01٪ من عمليات الحذف في النقطة الساخنة 5، أي الإكسون 44 إلى الإكسون 52، و17.18٪ كانت موجودة في النقطة الساخنة 3، أي الإكسون 3 إلى الإكسون 19، و7.98٪ فقط من عمليات الحذف امتدت على كلا النقطتين الساخنتين.

يظل تفاعل البوليميراز المتسلسل المتعدد (PCR) نهجًا تشخيصيًا رائدًا في حالات الضمور العضلي مع نسبة ممتازة من التكلفة إلى الفائدة، وذلك حتى في عصر تقنيات التسلسل عالية السرعة الجديدة، وهي التقنيات التي لا يزال من الصعب تطبيقها على نطاق واسع في بلدنا.

ANNEXES

Annexe 1: Stratégie de diagnostic des Dystrophinopathies de Duchenne et de Becker





BIBLIOGRAPHIE

- [1] El Kerch, F., et al., *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*. Genetic testing and molecular biomarkers, 2014. **18**(4): p. 253-256.
- [2] Alan E. H. Emery, M.L.H.E., *The History of a Genetic Disease : Duchenne Muscular Dytrophy or Meryon's Disease*. 2nd ed. 2011, United States of America: Oxford University Press. 231.
- [3] Venugopal V, P.S., *Duchenne Muscular Dystrophy*. [Updated 2020 Jul 13]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482346/>.*
- [4] Lovering, R.M., N.C. Porter, and R.J. Bloch, *The muscular dystrophies: from genes to therapies*. Physical therapy, 2005. **85**(12): p. 1372-1388.
- [5] Sakthivel Murugan, S.M., et al., *Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy using molecular methods*. Indian J Med Res, 2013. **137**(6): p. 1102-10.
- [6] Lee, S.H., et al., *Clinical and Genetic Characterization of Female Dystrophinopathy*. Journal of clinical neurology (Seoul, Korea), 2015. **11**(3): p. 248-251.
- [7] Hoogerwaard, E.M., et al., *Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study*. Lancet, 1999. **353**(9170): p. 2116-9.
- [8] Thompson, C.E., *Reproduction in Duchenne dystrophy*. Neurology, 1978. **28**(10): p. 1045-7.
- [9] Germain, D.P., *General aspects of X-linked diseases*, in *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*, A. Mehta, M. Beck, and G. Sunder-Plassmann, Editors. 2006, Oxford PharmaGenesis Copyright © 2006, Oxford PharmaGenesis™. Oxford.
- [10] Mendell, J.R., et al., *Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy*. Ann Neurol, 2012. **71**(3): p. 304-13.

- [11] Moat, S.J., et al., *Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK)*. Eur J Hum Genet, 2013. **21**(10): p. 1049-53.
- [12] Romitti, P.A., et al., *Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States*. Pediatrics, 2015. **135**(3): p. 513-521.
- [13] Bladen, C.L., et al., *The TREAT-NMD Duchenne muscular dystrophy registries: conception, design, and utilization by industry and academia*. Hum Mutat, 2013. **34**(11): p. 1449-57.
- [14] Rasmussen, M., et al., *Neuromuscular disorders in children in South-Eastern Norway*. Journal of Pediatric Neurology, 2012. **10**: p. 95-100.
- [15] Mah, J., et al., *A Population-Based Study of Dystrophin Mutations in Canada*. The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques, 2011. **38**: p. 465-74.
- [16] Norwood, F.L.M., et al., *Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population*. Brain : a journal of neurology, 2009. **132**(Pt 11): p. 3175-3186.
- [17] Mah, J.K., et al., *A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy*. Neuromuscul Disord, 2014. **24**(6): p. 482-91.
- [18] Bushby, K.M., M. Thambyayah, and D. Gardner-Medwin, *Prevalence and incidence of Becker muscular dystrophy*. Lancet, 1991. **337**(8748): p. 1022-4.
- [19] Hughes, M.I., et al., *The prevalence of inherited neuromuscular disease in Northern Ireland*. Neuromuscul Disord, 1996. **6**(1): p. 69-73.
- [20] Siciliano G, T.A., Renna M, Manca ML, Mancuso M, Murri L., *Epidemiology of dystrophinopathies in North-West Tuscany: a molecular genetics-based revisitation. Clinical genetics, (1999 Jul) Vol. 56, No. 1, pp. 51-8. Journal code: 0253664. ISSN: 0009-9163. L-ISSN: 0009-9163*.
- [21] El-Tallawy, H.N., et al., *Epidemiological study of muscular disorders in Assiut, Egypt*. Neuroepidemiology, 2005. **25**(4): p. 205-11.

- [22] Sinha, R., et al., *Duchenne muscular dystrophy: Case report and review*. Journal of Family Medicine and Primary Care, 2017. **6**: p. 654.
- [23] Darras BT, U.D., Ghosh PS. , *Dystrophinopathies*. 2000 Sep 5 [Updated 2018 Apr 26]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119/>.
- [24] Birnkrant, D.J., et al., *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management*. Lancet Neurol, 2018. **17**(4): p. 347-361.
- [25] Wein, N., L. Alfano, and K.M. Flanigan, *Genetics and emerging treatments for Duchenne and Becker muscular dystrophy*. Pediatr Clin North Am, 2015. **62**(3): p. 723-42.
- [26] McNally, E.M., *Cardiomyopathy in Muscular Dystrophy: When to Treat?* JAMA cardiology, 2017. **2**(2): p. 199-199.
- [27] Bushby, K., et al., *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management*. Lancet Neurol, 2010. **9**(1): p. 77-93.
- [28] Finsterer, J., et al., *Muscular and cardiac manifestations in a Duchenne-carrier harboring a dystrophin deletion of exons 12-29*. Intractable & rare diseases research, 2018. **7**(2): p. 120-125.
- [29] Latimer, R., et al., *Secondary Conditions Among Males With Duchenne or Becker Muscular Dystrophy*. Journal of child neurology, 2017. **32**(7): p. 663-670.
- [30] Nardes, F., A.P. Araújo, and M.G. Ribeiro, *Mental retardation in Duchenne muscular dystrophy*. J Pediatr (Rio J), 2012. **88**(1): p. 6-16.
- [31] Rae, M.G. and D. O'Malley, *Cognitive dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: a possible role for neuromodulatory immune molecules*. J Neurophysiol, 2016. **116**(3): p. 1304-15.
- [32] Torriani, M., et al., *Lower leg muscle involvement in Duchenne muscular dystrophy: an MR imaging and spectroscopy study*. Skeletal Radiol, 2012. **41**(4): p. 437-45.

- [33] Reimers, C.D., et al., *Calf enlargement in neuromuscular diseases: a quantitative ultrasound study in 350 patients and review of the literature*. J Neurol Sci, 1996. **143**(1-2): p. 46-56.
- [34] Yiu, E. and A. Kornberg, *Duchenne muscular dystrophy*. Neurology India, 2008. **56**(3): p. 236-247.
- [35] Epomedicine., *Gower's sign [Internet]*. Epomedicine; 2016 Nov 6 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://epomedicine.com/clinical-medicine/gowers-sign/>.
- [36] Nigro, G., et al., *The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy*. Int J Cardiol, 1990. **26**(3): p. 271-7.
- [37] Kamdar, F. and D.J. Garry, *Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(21): p. 2533-46.
- [38] Cotton, S., N.J. Voudouris, and K.M. Greenwood, *Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: full-scale, verbal, and performance intelligence quotients*. Dev Med Child Neurol, 2001. **43**(7): p. 497-501.
- [39] Braat, E., et al., *Renal function in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy*. Neuromuscul Disord, 2015. **25**(5): p. 381-7.
- [40] Matsumura, T., et al., *[Renal dysfunction is a frequent complication in patients with advanced stage of Duchenne muscular dystrophy]*. Rinsho Shinkeigaku, 2012. **52**(4): p. 211-7.
- [41] Motoki, T., et al., *Renal dysfunction can occur in advanced-stage Duchenne muscular dystrophy*. Muscle & Nerve, 2020. **61**(2): p. 192-197.
- [42] Villa, C.R., et al., *Identifying evidence of cardio-renal syndrome in patients with Duchenne muscular dystrophy using cystatin C*. Neuromuscul Disord, 2016. **26**(10): p. 637-642.
- [43] Shumyatcher, Y., et al., *Symptomatic nephrolithiasis in prolonged survivors of Duchenne muscular dystrophy*. Neuromuscular disorders : NMD, 2008. **18**(7): p. 561-564.

- [44] Hahn, P., P. Lin, and S. Fekrat, *Ultra-widefield imaging of Duchenne muscular dystrophy-associated proliferative retinal vasculopathy improved with panretinal laser photocoagulation alone*. Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina, 2013. **44**(3): p. 293-295.
- [45] Louie, K., et al., *Severe proliferative retinopathy in a patient with advanced muscular dystrophy*. The British journal of ophthalmology, 2004. **88**(12): p. 1604-1605.
- [46] Joseph P. Lynch, I., M.D.; Nicholas S. Hill, M.D., *Pulmonary Complications of Neuromuscular Diseases; Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, volume 23, number 3, 2002.
- [47] Finder, J.D., et al., *Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **170**(4): p. 456-65.
- [48] Mavrogeni, S., et al., *Cardiac involvement in Duchenne and Becker muscular dystrophy*. World J Cardiol, 2015. **7**(7): p. 410-4.
- [49] Nudel, U., et al., *Duchenne muscular dystrophy gene product is not identical in muscle and brain*. Nature, 1989. **337**(6202): p. 76-78.
- [50] Bello, L., et al., *Functional changes in Becker muscular dystrophy: implications for clinical trials in dystrophinopathies*. Scientific Reports, 2016. **6**(1): p. 32439.
- [51] Giliberto, F., et al., *Symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy (DMD): genetic and clinical characterization*. J Neurol Sci, 2014. **336**(1-2): p. 36-41.
- [52] Ho, R., M.-L. Nguyen, and P. Mather, *Cardiomyopathy in becker muscular dystrophy: Overview*. World journal of cardiology, 2016. **8**(6): p. 356-361.
- [53] Song, T.J., et al., *Three cases of manifesting female carriers in patients with Duchenne muscular dystrophy*. Yonsei Med J, 2011. **52**(1): p. 192-5.
- [54] Ozawa, E., Y. Hagiwara, and M. Yoshida, *Creatine kinase, cell membrane and Duchenne muscular dystrophy*. Molecular and cellular biochemistry, 1999. **190**(1-2): p. 143-151.

- [55] CD., C., *Creatine Kinase*. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK352/>.
- [56] Ozawa, E., Y. Hagiwara, and M. Yoshida, *Creatine kinase, cell membrane and Duchenne muscular dystrophy*. Mol Cell Biochem, 1999. **190**(1-2): p. 143-51.
- [57] Zatz, M., et al., *Serum creatine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in Duchenne (DMD) as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy*. J Neurol Sci, 1991. **102**(2): p. 190-6.
- [58] Sun, S.C., Y.S. Peng, and J.B. He, *[Changes of serum creatine kinase levels in children with Duchenne muscular dystrophy]*. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2008. **10**(1): p. 35-7.
- [59] Jung, I.Y., et al., *The correlation analysis of functional factors and age with duchenne muscular dystrophy*. Ann Rehabil Med, 2012. **36**(1): p. 22-32.
- [60] Buddhé, S., et al., *Cardiac Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy*. Pediatrics, 2018. **142**(Supplement 2): p. S72.
- [61] Kurul, S., et al., *Early diagnosis of Duchenne muscular dystrophy with high level of transaminases*. Indian Pediatr, 2002. **39**(2): p. 210-1.
- [62] Zhu, Y., et al., *Serum Enzyme Profiles Differentiate Five Types of Muscular Dystrophy*. Disease markers, 2015. **2015**: p. 543282-543282.
- [63] Raez, M.B.I., M.S. Hussain, and F. Mohd-Yasin, *Techniques of EMG signal analysis: detection, processing, classification and applications*. Biological procedures online, 2006. **8**: p. 11-35.
- [64] Emeryk-Szajewska, B. and J. Kopeć, *Electromyographic pattern in Duchenne and Becker muscular dystrophy. Part I: Electromyographic pattern in subsequent stages of muscle lesion in Duchenne muscular dystrophy*. Electromyogr Clin Neurophysiol, 2008. **48**(6-7): p. 265-77.
- [65] Werneck, L.C., et al., *Comparative analysis of PCR-deletion detection and immunohistochemistry in Brazilian Duchenne and Becker muscular dystrophy patients*. Am J Med Genet, 2001. **103**(2): p. 115-20.

- [66] S., G., *Diagnostic des maladies neuromusculaires. Repère myoline AFM*.2001.
- [67] Atlas, T.H.P. *Immunohistochemistry*. [Web page] 2020 [cited 2020 October 28]; Available from: <https://www.proteinatlas.org/learn/method/immunohistochemistry>.
- [68] Nilipour, Y., *The Art of Muscle Biopsy in the New Genetic Era: A Narrative Review*. Iran J Child Neurol, 2019. **13**(4): p. 7-17.
- [69] Kinali, M., et al., *Muscle histology vs MRI in Duchenne muscular dystrophy*. Neurology, 2011. **76**(4): p. 346-53.
- [70] Joyce, N.C., B. Oskarsson, and L.W. Jin, *Muscle biopsy evaluation in neuromuscular disorders*. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2012. **23**(3): p. 609-31.
- [71] Pray, L., (2008) *Sex-linked diseases: the case of Duchenne muscular dystrophy (DMD)*. Nature Education 1(1):132.
- [72] Bonilla, E., et al., *Duchenne muscular dystrophy: deficiency of dystrophin at the muscle cell surface*. Cell, 1988. **54**(4): p. 447-52.
- [73] Vogel, H. and J. Zamecnik, *Diagnostic immunohistology of muscle diseases*. J Neuropathol Exp Neurol, 2005. **64**(3): p. 181-93.
- [74] Arahata, K., et al., *Preservation of the C-terminus of dystrophin molecule in the skeletal muscle from Becker muscular dystrophy*. J Neurol Sci, 1991. **101**(2): p. 148-56.
- [75] Nascimento Osorio, A., et al., *Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy*. Neurologia, 2019. **34**(7): p. 469-481.
- [76] Freund, A.A., et al., *Duchenne and Becker muscular dystrophy: a molecular and immunohistochemical approach*. Arq Neuropsiquiatr, 2007. **65**(1): p. 73-6.
- [77] Laing, N.G., et al., *Molecular diagnosis of duchenne muscular dystrophy: past, present and future in relation to implementing therapies*. Clin Biochem Rev, 2011. **32**(3): p. 129-34.
- [78] Muntoni, F., S. Torelli, and A. Ferlini, *Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes*. Lancet Neurol, 2003. **2**(12): p. 731-40.

- [79] Aartsma-Rus, A., I.B. Ginjaar, and K. Bushby, *The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy*. J Med Genet, 2016. **53**(3): p. 145-51.
- [80] Sbiti, A., F. El Kerch, and A. Sefiani, *Analysis of Dystrophin Gene Deletions by Multiplex PCR in Moroccan Patients*. Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2002. **2**: p. 419693.
- [81] Chamberlain, J.S., et al., *Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification*. Nucleic Acids Res, 1988. **16**(23): p. 11141-56.
- [82] Verma, P.K., et al., *Utility of MLPA in mutation analysis and carrier detection for Duchenne muscular dystrophy*. Indian journal of human genetics, 2012. **18**(1): p. 91-94.
- [83] Janssen, B., et al., *MLPA analysis for the detection of deletions, duplications and complex rearrangements in the dystrophin gene: potential and pitfalls*. Neurogenetics, 2005. **6**(1): p. 29-35.
- [84] El Kadiri, Y., et al., *Molecular diagnosis of dystrophinopathies in Morocco and report of six novel mutations*. Clin Chim Acta, 2020. **506**: p. 28-32.
- [85] Adam MP, A.H., Pagon RA, editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>.
- [86] Straub, V., A. Murphy, and B. Udd, *229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies - Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017*. Neuromuscul Disord, 2018. **28**(8): p. 702-710.
- [87] Vainzof, M., et al., *Sarcoglycanopathies are responsible for 68% of severe autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy in the Brazilian population*. J Neurol Sci, 1999. **164**(1): p. 44-9.
- [88] Ozawa, E., et al., *From dystrophinopathy to sarcoglycanopathy: Evolution of a concept of muscular dystrophy*. Muscle & Nerve, 1998. **21**(4): p. 421-438.
- [89] Merlini, L., et al., *Homogeneous phenotype of the gypsy limb-girdle MD with the gamma-sarcoglycan C283Y mutation*. Neurology, 2000. **54**(5): p. 1075-9.

- [90] el Kerch, F., et al., *Linkage analysis of families with severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy in Morocco indicates genetic homogeneity of the disease in north Africa*. J Med Genet, 1994. **31**(4): p. 342-3.
- [91] Bonne G, L.F., Ben Yaou R. , *Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy*. 2004 Sep 29 [Updated 2019 Aug 15]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1436/>.
- [92] Prior TW, L.M., Finanger E. , *Spinal Muscular Atrophy*. 2000 Feb 24 [Updated 2019 Nov 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>.
- [93] Monaco, A.P., et al., *Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene*. Nature, 1986. **323**(6089): p. 646-50.
- [94] Koenig, M., A.P. Monaco, and L.M. Kunkel, *The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein*. Cell, 1988. **53**(2): p. 219-28.
- [95] Zubrzycka-Gaarn, E.E., et al., *The Duchenne muscular dystrophy gene product is localized in sarcolemma of human skeletal muscle*. Nature, 1988. **333**(6172): p. 466-469.
- [96] Hoffman, E.P., R.H. Brown, Jr., and L.M. Kunkel, *Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus*. Cell, 1987. **51**(6): p. 919-28.
- [97] Koenig, M., et al., *Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals*. Cell, 1987. **50**(3): p. 509-17.
- [98] Le, S., et al., *Dystrophin As a Molecular Shock Absorber*. ACS nano, 2018. **12**(12): p. 12140-12148.
- [99] Lionarons, J.M., et al., *Dystrophin is expressed in smooth muscle and afferent nerve fibers in the rat urinary bladder*. Muscle & nerve, 2019. **60**(2): p. 202-210.
- [100] Le Rumeur, E., *Dystrophin and the two related genetic diseases, Duchenne and Becker muscular dystrophies*. Bosnian journal of basic medical sciences, 2015. **15**(3): p. 14-20.

- [101] AM., Z., *Alternative splicing in C. elegans*. 2005 Sep 26. In: *WormBook: The Online Review of C. elegans Biology [Internet]*. Pasadena (CA): WormBook; 2005-2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19730/>.
- [102] Will, C.L. and R. Lührmann, *Spliceosome structure and function*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2011. **3**(7).
- [103] Wang, Y., et al., *Mechanism of alternative splicing and its regulation*. Biomedical reports, 2015. **3**(2): p. 152-158.
- [104] Baralle, F.E. and J. Giudice, *Alternative splicing as a regulator of development and tissue identity*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2017. **18**(7): p. 437-451.
- [105] Gao, Q.Q. and E.M. McNally, *The Dystrophin Complex: Structure, Function, and Implications for Therapy*. Comprehensive Physiology, 2015. **5**(3): p. 1223-1239.
- [106] Srivastava, D. and S. Yu, *Stretching to meet needs: integrin-linked kinase and the cardiac pump*. Genes Dev, 2006. **20**(17): p. 2327-31.
- [107] Constantin, B., *Dystrophin complex functions as a scaffold for signalling proteins*. Biochim Biophys Acta, 2014. **1838**(2): p. 635-42.
- [108] Ibraghimov-Beskrovnaya, O., et al., *Primary structure of dystrophin-associated glycoproteins linking dystrophin to the extracellular matrix*. Nature, 1992. **355**(6362): p. 696-702.
- [109] Spence, H.J., et al., *Dystroglycan, a scaffold for the ERK-MAP kinase cascade*. EMBO reports, 2004. **5**(5): p. 484-489.
- [110] Ibraghimov-Beskrovnaya, O., et al., *Human dystroglycan: skeletal muscle cDNA, genomic structure, origin of tissue specific isoforms and chromosomal localization*. Human Molecular Genetics, 1993. **2**(10): p. 1651-1657.
- [111] Groh, S., et al., *Sarcoglycan complex: implications for metabolic defects in muscular dystrophies*. J Biol Chem, 2009. **284**(29): p. 19178-82.
- [112] EM., M., *The Sarcoglycans*. In: *Madame Curie Bioscience Database [Internet]*. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6317/>.

- [113] Ceccarini, M., et al., *Association of dystrobrevin and regulatory subunit of protein kinase A: a new role for dystrobrevin as a scaffold for signaling proteins*. J Mol Biol, 2007. **371**(5): p. 1174-87.
- [114] Lyssand, J.S., et al., *Syntrophin isoforms play specific functional roles in the $\alpha 1D$ -adrenergic receptor/DAPC signalosome*. Biochemical and biophysical research communications, 2011. **412**(4): p. 596-601.
- [115] Bhat, S.S., R. Ali, and F.A. Khanday, *Syntrophins entangled in cytoskeletal meshwork: Helping to hold it all together*. Cell proliferation, 2019. **52**(2): p. e12562-e12562.
- [116] Persson, M.G., et al., *Endogenous nitric oxide as a modulator of rabbit skeletal muscle microcirculation in vivo*. British journal of pharmacology, 1990. **100**(3): p. 463-466.
- [117] Brenman, J.E., et al., *Nitric oxide synthase complexed with dystrophin and absent from skeletal muscle sarcolemma in Duchenne muscular dystrophy*. Cell, 1995. **82**(5): p. 743-52.
- [118] Angelini, C., et al., *Prognostic factors in mild dystrophinopathies*. J Neurol Sci, 1996. **142**(1-2): p. 70-8.
- [119] Beggs, A.H., et al., *Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction*. Hum Genet, 1990. **86**(1): p. 45-8.
- [120] Gospe, S.M., Jr., et al., *Familial X-linked myalgia and cramps: a nonprogressive myopathy associated with a deletion in the dystrophin gene*. Neurology, 1989. **39**(10): p. 1277-80.
- [121] Melis, M.A., et al., *Elevation of serum creatine kinase as the only manifestation of an intragenic deletion of the dystrophin gene in three unrelated families*. European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society, 1998. **2**(5): p. 255-261.
- [122] Monaco, A.P., et al., *An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus*. Genomics, 1988. **2**(1): p. 90-5.
- [123] Hassan, M.J., et al., *Intragenic deletions in the dystrophin gene in 211 Pakistani Duchenne muscular dystrophy patients*. Pediatr Int, 2008. **50**(2): p. 162-6.

- [124] Deconinck, N. and B. Dan, *Pathophysiology of duchenne muscular dystrophy: current hypotheses*. *Pediatr Neurol*, 2007. **36**(1): p. 1-7.
- [125] Alliance, G., *District of Columbia Department of Health. Understanding Genetics: A District of Columbia Guide for Patients and Health Professionals*. Washington (DC): Genetic Alliance; 2010 Feb 17. Chapter 4, Genetic Counseling. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132139/>.
- [126] Thompson, M.W., E.G. Murphy, and P.J. McAlpine, *An assessment of the creatine kinase test in the detection of carriers of Duchenne muscular dystrophy*. *J Pediatr*, 1967. **71**(1): p. 82-93.
- [127] Percy, M.E., et al., *Serum creatine kinase and pyruvate kinase in duchenne muscular dystrophy carrier detection*. *Muscle & Nerve*, 1979. **2**(5): p. 329-339.
- [128] Percy, M.E., D.F. Andrews, and M.W. Thompson, *Serum creatine kinase in the detection of Duchenne muscular dystrophy carriers: effects of season and multiple testing*. *Muscle Nerve*, 1982. **5**(1): p. 58-64.
- [129] AM, d.R.J.d.R., *Pathologie du muscle strié : De la biologie cellulaire à la thérapie*. 2001.
- [130] Akolekar, R., et al., *Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015. **45**(1): p. 16-26.
- [131] Yoo, S.K., et al., *Noninvasive prenatal diagnosis of duchenne muscular dystrophy: comprehensive genetic diagnosis in carrier, proband, and fetus*. *Clin Chem*, 2015. **61**(6): p. 829-37.
- [132] COUNCIL, M.R., *Aids to the examination of the peripheral nervous system LONDON: HER MAJESTY'S STATIONERY OFFICE 1976. Memorandum No. 45 (superseding War Memorandum No. 7)*
- [133] Zinder, S.M. and D.A. Padua, *Reliability, validity, and precision of a handheld myometer for assessing in vivo muscle stiffness*. *J Sport Rehabil*, 2011. **20**(3).
- [134] Ricotti, V., et al., *The NorthStar Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016. **87**(2): p. 149-55.

- [135] Mercuri, E., et al., *Revised North Star Ambulatory Assessment for Young Boys with Duchenne Muscular Dystrophy*. PLoS One, 2016. **11**(8): p. e0160195.
- [136] Steffensen, B., et al., *Validity of the EK scale: a functional assessment of non-ambulatory individuals with Duchenne muscular dystrophy or spinal muscular atrophy*. Physiother Res Int, 2001. **6**(3): p. 119-34.
- [137] Renata Escorcio, M.C.V., Joyce Martini, Priscila dos Santos Albuquerque and Fátima Aparecida Caromano, *Functional Evaluation for Duchenne Muscular Dystrophy, in Muscular Dystrophy*. 2016. p. 2-28.
- [138] McDonald, C.M., et al., *The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study*. Muscle & nerve, 2013. **48**(3): p. 343-356.
- [139] Birnkrant, D.J., et al., *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management*. Lancet Neurol, 2018. **17**(3): p. 251-267.
- [140] Zhou, W., et al., *Normative bone mineral density z-scores for Canadians aged 16 to 24 years: the Canadian Multicenter Osteoporosis Study*. Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry, 2010. **13**(3): p. 267-276.
- [141] Thada PK, B.J., Umapathi KK, *Becker Muscular Dystrophy*. [Updated 2020 Oct 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556092/>.
- [142] Konieczny, P., K. Swiderski, and J.S. Chamberlain, *Gene and cell-mediated therapies for muscular dystrophy*. Muscle & nerve, 2013. **47**(5): p. 649-663.
- [143] Mendell, J., et al., *Brief Report: Dystrophin Immunity in Duchenne's Muscular Dystrophy*. The New England journal of medicine, 2010. **363**: p. 1429-37.
- [144] Roth, A., *FDA APPROVAL: Gene Therapy Comes of Age*. [Text] 2018 May 2019 [cited 2020 April 14, 2020]; Available from: <https://pediatricsnationwide.org/2018/04/02/viruses-that-treat-gene-therapy-comes-of-age/>.

- [145] Gregorevic, P., et al., *Systemic microdystrophin gene delivery improves skeletal muscle structure and function in old dystrophic mdx mice*. Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy, 2008. **16**(4): p. 657-664.
- [146] Long, C., et al., *Postnatal genome editing partially restores dystrophin expression in a mouse model of muscular dystrophy*. Science (New York, N.Y.), 2016. **351**(6271): p. 400-403.
- [147] Nelson, C.E., et al., *In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy*. Science, 2016. **351**(6271): p. 403-7.
- [148] Lim, K.R.Q., R. Maruyama, and T. Yokota, *Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy*. Drug design, development and therapy, 2017. **11**: p. 533-545.
- [149] Cirak, S., et al., *Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study*. Lancet, 2011. **378**(9791): p. 595-605.
- [150] Mendell, J.R., et al., *Eteplirsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy*. Ann Neurol, 2013. **74**(5): p. 637-47.
- [151] Mendell, J.R., et al., *Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy*. Annals of neurology, 2016. **79**(2): p. 257-271.
- [152] Administration, U.S.F.a.D., *FDA grants accelerated approval to first drug for Duchenne muscular dystrophy*, F.N. RELEASE, Editor. 2016: [https://www.fda.gov/p. 1](https://www.fda.gov/p.1).
- [153] Clemens, P.R., et al., *Safety, Tolerability, and Efficacy of Viltolarsen in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 53 Skipping: A Phase 2 Randomized Clinical Trial*. JAMA Neurol, 2020. **77**(8): p. 982-991.
- [154] Dhillon, S., *Viltolarsen: First Approval*. Drugs, 2020. **80**(10): p. 1027-1031.

- [155] Administration, U.F.a.D. *FDA Approves Targeted Treatment for Rare Duchenne Muscular Dystrophy Mutation*. FDA News release 2020 [cited 2020 October 29, 2020]; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation>.
- [156] Finkel, R.S., *Read-through strategies for suppression of nonsense mutations in Duchenne/ Becker muscular dystrophy: aminoglycosides and ataluren (PTC124)*. J Child Neurol, 2010. **25**(9): p. 1158-64.
- [157] Welch, E.M., et al., *PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations*. Nature, 2007. **447**(7140): p. 87-91.
- [158] Finkel, R.S., et al., *Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy*. PLoS One, 2013. **8**(12): p. e81302.
- [159] Bushby, K., et al., *Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy*. Muscle Nerve, 2014. **50**(4): p. 477-87.
- [160] Chamberlain, J.S., *Gene therapy of muscular dystrophy*. Human Molecular Genetics, 2002. **11**(20): p. 2355-2362.
- [161] McGreevy, J.W., et al., *Animal models of Duchenne muscular dystrophy: from basic mechanisms to gene therapy*. Dis Model Mech, 2015. **8**(3): p. 195-213.
- [162] Carnwath, J.W. and D.M. Shotton, *Muscular dystrophy in the mdx mouse: histopathology of the soleus and extensor digitorum longus muscles*. J Neurol Sci, 1987. **80**(1): p. 39-54.
- [163] Grounds, M.D., et al., *Towards developing standard operating procedures for pre-clinical testing in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy*. Neurobiol Dis, 2008. **31**(1): p. 1-19.
- [164] Gregorevic, P., et al., *rAAV6-microdystrophin preserves muscle function and extends lifespan in severely dystrophic mice*. Nat Med, 2006. **12**(7): p. 787-9.

Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 403

سنة : 2020

سبعة وعشرون عاما من التشخيص الجزيئي لاعتلال الضمور العضلي بواسطة تفاعل البوليميراز المتسلسل المتعدد بالمغرب حول سلسلة من 365 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيد ياسر السلواني

المزاد في 14 يونيو 1993 بتازة

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : اعتلال الضمور العضلي؛ دوشين؛ بيكير؛ تفاعل البوليميراز المتسلسل المتعدد؛ حذف

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد العزيز السفياني

مشرف

أستاذ في علم الوراثة

عضو

السيدة إلهام راتبي

عضو

أستاذة في علم الوراثة

عضو

السيد عمر أكادر

أستاذ في طب الأطفال

السيدة يمى كربول

أستاذة في طب الأطفال

السيد رشيد أبي القاسم

أستاذ في طب الأطفال