

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Les dystrophies musculaires progressives de l'enfant (À propos de 63 cas)

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Dr Zoubida ALAOUI BELGHITI

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Spécialité : PEDIATRIE.

**Sous la direction de :
Professeur Sana CHAOUKI**

Octobre 2014

A notre maître, monsieur le professeur HIDA Moustapha

Nous avons eu la grande opportunité de découvrir la pédiatrie dans votre Service.

Quotidiennement, la mesure de vos critiques toujours constructives et Argumentées nous permet de progresser dans le sens de la compréhension des connaissances partagées, avec tout le doute nécessaire à la pratique de la Médecine en général et de la pédiatrie clinique en particulier.

Nous sommes tout particulièrement touchés par la patience et par la grande Confiance accordée tout au long de notre cursus.

*Veillez trouver ici, Monsieur, l'expression de notre profonde reconnaissance.
Soyez assuré de notre respect le plus sincère*

A notre maître, monsieur le professeur BOUHARROU Abdelhak

Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect.

Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.

Veillez, Cher Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de notre haute Considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de notre carrière.

A notre maître, professeur Madame Sana CHAOUKI

Vous m'avez fait l'honneur de me guider dans mon travail, avec bienveillance et rigueur. Votre attachement au travail bien fait et au style du raisonnement a attiré mon attention.

Je vous prie de voir dans ce travail l'expression de mon estime et de ma reconnaissance

A tous les professeurs et au personnel du service de pédiatrie

Je vous dédie ce travail pour l'aide que vous m'avez apporté durant mes études et mes stages de formation, Vous m'avez reçue avec beaucoup de gentillesse et de sympathie.

Liste des abréviations :

CPK : créatinine phospho-Kinase.

EMG : électromyogramme.

DM : dystrophie musculaire.

DMD : dystrophie musculaire de duchenne.

DMB : dystrophie musculaire de becker.

DMED : La dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss

DMS : dystrophie musculaire de steinert.

ECG : électrocardiogramme.

IEC : enzyme de conversion.

INTRODUCTION :	- 4 -
RAPPEL :	- 6 -
I. Structure et fonction du tissu musculaire :	- 6 -
II. Unité motrice : (figure 2)	- 8 -
III. Protéines impliquées dans les maladies neuromusculaires.....	- 9 -
IV. Physiopathologie :	- 11 -
HISTORIQUE :	- 13 -
MATERIELS ET METHODES :	- 17 -
I. Le Type et la durée d'étude :	- 17 -
II. Le lieu d'étude :	- 17 -
III. La sélection des patients :	- 17 -
1- Les critères d'inclusion :	- 17 -
2- Les critères d'exclusion :	- 17 -
3- Les variables analysées :	- 17 -
4- Les documents utilisés :	- 18 -
RESULTATS :	- 19 -
1- L'Age :	- 19 -
2- Le sexe :	- 20 -
3- Les antécédents :	- 20 -
3-1 La consanguinité :	- 20 -
3-2 Les cas similaires :	- 20 -
4- L'âge de début :	- 20 -
5- Le motif de consultation :	- 21 -
6- L'examen clinique :	- 21 -
7- La biologie :	- 22 -
8- L'électromyogramme :	- 23 -
9- La biopsie musculaire :	- 23 -
10- L'étude génétique :	- 23 -
11- La prise en charge :	- 24 -
12- Les complications :	- 25 -
13- L'évolution :	- 25 -
DISCUSSION :	- 26 -
I. L'épidémiologie :	- 26 -
II. La prévalence :	- 26 -

III.	L'Age :	- 27 -
IV.	Les éléments du diagnostic positif :	- 27 -
1-	Le tableau clinique :	- 27 -
2-	La créatinine phosphokinase :	- 29 -
3-	La biopsie musculaire	- 31 -
4-	L'électromyogramme :	- 32 -
5-	L'étude génétique :	- 34 -
V.	Formes cliniques :	- 35 -
1-	Dystrophinopathies :	- 35 -
1-1	Dystrophie musculaire de Duchenne :	- 36 -
1-2	La dystrophie musculaire de Becker :	- 46 -
2-	Dystrophies musculaires des ceintures :	- 48 -
2-1	La calpaïnopathie LGMD2A :	- 50 -
2-2	Les Sacroglycanoopathies:	- 51 -
3-	La DM facio-scapulo-humérale (FSH) :	- 54 -
3-1	Le tableau clinique :	- 54 -
3-2	Etiopathogénie :	- 55 -
3-3	Diagnostic :	- 56 -
4-	Dystrophies myotoniques:	- 56 -
4-1	Dystrophie myotonique de Steinert ou dystrophie myotonique de type1 :	- 57 -
4-2	Dystrophie myotonique de type 2	- 59 -
5-	Les DM par déficit en protéine de la membrane nucléaire :	- 59 -
5-1	Tableau clinique :	- 60 -
5-2	Le diagnostic positif :	- 60 -
VI.	Les complications :	- 61 -
1-	L'atteinte respiratoire :	- 61 -
2-	L'atteinte cardiaque :	- 61 -
3-	Les complications orthopédiques :	- 62 -
4-	Les autres complications :	- 62 -
4-1	Nutritionnelle et digestif :	- 62 -
4-2	Cognitive :	- 63 -
4-3	Vésico-sphinctérien :	- 63 -
VII.	La prise en charge :	- 63 -
1-	Kinésithérapie motrice :	- 63 -
2-	Prise en charge respiratoire :	- 64 -
3-	Prise en charge cardiaque :	- 65 -
4-	Traitements nutritionnels :	- 65 -
5-	Prise en charge sociale :	- 65 -

6- Les thérapeutiques :.....	- 66 -
Les corticostéroïdes :	- 67 -
Les aminoglycosides	- 68 -
CONCLUSION :	- 70 -
RESUME :	- 72 -
BIBLIOGRAPHIE	- 74 -

INTRODUCTION :

Dans les dystrophies musculaires progressives un défaut génétique empêche ou réduit la production d'une protéine spécifique ce qui provoque de sévères troubles du métabolisme dans les cellules musculaires et la dégénérescence des leurs fibres. Ces dernières sont remplacées en général par du tissu adipeux ou conjonctif fibreux. La majorité de ces formes atteint les muscles de la respiration et du cœur.

Le symptôme caractéristique des dystrophies musculaires est la progression, pendant l'évolution, d'une faiblesse musculaire qui se répand sur des groupes de muscles de prédilection. Selon le type de dystrophie on observe des hypertrophies dans les parties de la musculature atteinte. Il ne s'agit pas de tissu musculaire mais de tissu adipeux ou conjonctif fibreux inélastique qui prend la place des muscles. Dû aux handicaps physiques tels que la malposition des articulations, la déformation osseuse, on suppose souvent que la maladie s'accompagne d'un retard mental ou bien d'un développement intellectuel limité ne se manifestent fréquemment que dans certaines formes ; pour le type Duchenne : 1/3 des cas. La stratégie diagnostique devant une dystrophie musculaire est bien établie, ce diagnostic est évoqué devant un déficit musculaire progressif débutant après un intervalle libre d'une ou plusieurs années. Le mécanisme de dystrophie musculaire est évoqué devant une augmentation significative de CK (Créatine Kinase) ; L'EMG, montrant un tracé myogène, est peu contributif et c'est la biopsie musculaire généralement qui confirme en histologie classique la DM avec un phénomène de nécrose régénération associée à une fibrose endomysiale progressive et une adipose plus tardive. L'analyse en immunohistochimie des différentes protéines membranaires du complexe glycosarcolemmique permet d'identifier la protéine déficitaire. L'analyse en biologie moléculaire des différents gènes sera réalisée en

seconde intention une fois la protéine manquante identifiée. Il n'existe pas actuellement de thérapie causale. Dans les méthodes de thérapie symptomatique on essaie autant que possible de conserver essentiellement la qualité de vie des patients. Une partie importante de la thérapie se compose de kinésithérapie spéciale, d'appareillage orthopédique, de thérapie respiratoire, d'un suivi et d'un encadrement psychologique des patients, de leur entourage et des personnes qui leur administrent des soins.

RAPPEL :

I. Structure et fonction du tissu musculaire :

Responsables du maintien de notre posture, de la respiration et de nos mouvements, les muscles représentent 40 à 50 % de la masse totale de notre corps. Un muscle squelettique, comme le biceps, est constitué de milliers de longues cellules cylindriques dont le diamètre maximal est comparable à celui d'un cheveu. Chacune de ces longues cellules est appelée « fibre musculaire » ou « myofibre » et constitue l'élément de base du muscle. Prise individuellement, chaque fibre est parallèle à sa voisine, mais un groupe de fibres musculaires peut être parallèle à l'axe du muscle ou oblique par rapport à celui-ci. L'arrangement des fibres est important pour déterminer la fonction ainsi que la capacité contractile d'un muscle. Pour former une fibre musculaire, plusieurs centaines de cellules mononuclées, nommées myoblastes, doivent s'aligner et fusionner les unes aux autres. La fibre peut donc être visualisée comme un énorme syncytium multinucléé de 10 à 100 μm de diamètre et pouvant atteindre une longueur de 30 centimètres. Le sarcoplasme (cytoplasme) de chaque fibre mature contient des éléments contractiles de 1 à 2 μm de diamètre appelés « myofibrilles ». La stimulation de ces éléments contractiles se fait via le contact de la fibre avec un neurone moteur au niveau de la jonction neuromusculaire et permet au muscle de générer un mouvement. Outre les myofibrilles, le sarcoplasme contient les noyaux cellulaires. Ces derniers sont situés en périphérie, près de sa membrane plasmique qui est également appelée « sarcolemme » (**figure 1**). Finalement, chaque fibre musculaire est en contact avec un ou plusieurs capillaires. Ces vaisseaux sanguins microscopiques délivrent l'oxygène et les nutriments nécessaires à l'activité musculaire et permettent l'évacuation des déchets métaboliques.

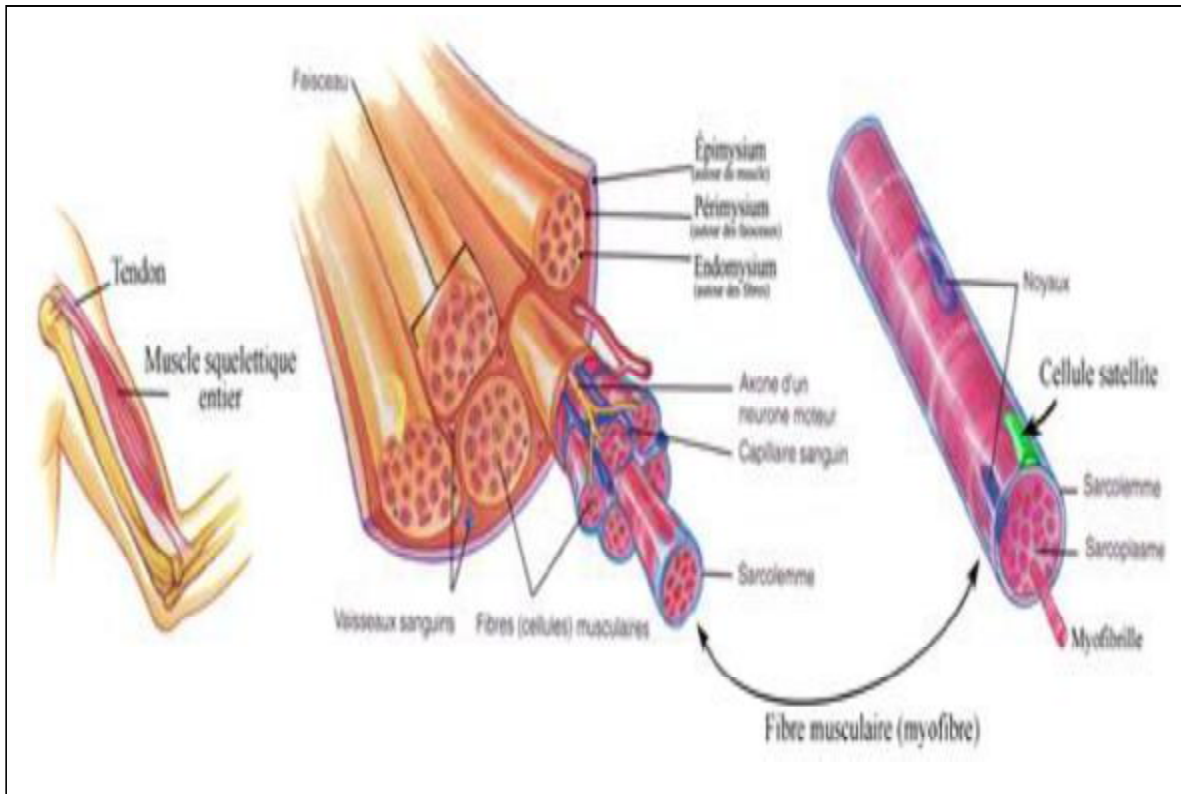


Figure 1 : Coupe transversale du muscle squelettique permettant d'illustrer ses différentes structures [3].

La fibre musculaire (élément de base du muscle) ; le sarcolemme ; le sarcoplasme ; les prolongements nerveux ; les vaisseaux sanguins ; la cellule satellite (responsable de la réparation et croissance du muscle) ainsi que les trois couches de tissu conjonctif qui sont : " l'endomysium " (enrobe chaque fibre et contient la lamina basale), le " périmysium " (délimite chacun des faisceaux de fibres) et " l'épimysium " (tissu matriciel qui entoure le muscle en entier.

II. Unité motrice : (figure 2)

Le motoneurone et les fibres musculaires qu'il innerve constituent une unité motrice. Le nombre de fibres musculaires dans une unité motrice varie selon l'importance du muscle : 3 à 6 fibres musculaires par unité motrice pour les muscles oculomoteurs, plusieurs milliers pour les muscles des membres. Au niveau du biceps brachial, un motoneurone innerve et active de façon synchrone une centaine de fibres musculaires environ. L'unité motrice est l'unité élémentaire de contraction d'un muscle. Lors d'un mouvement, la force développée par le muscle est liée au nombre d'unités motrices qui se contractent. Plus le nombre d'unités motrices se contractant simultanément est grand, plus la force développée est importante.

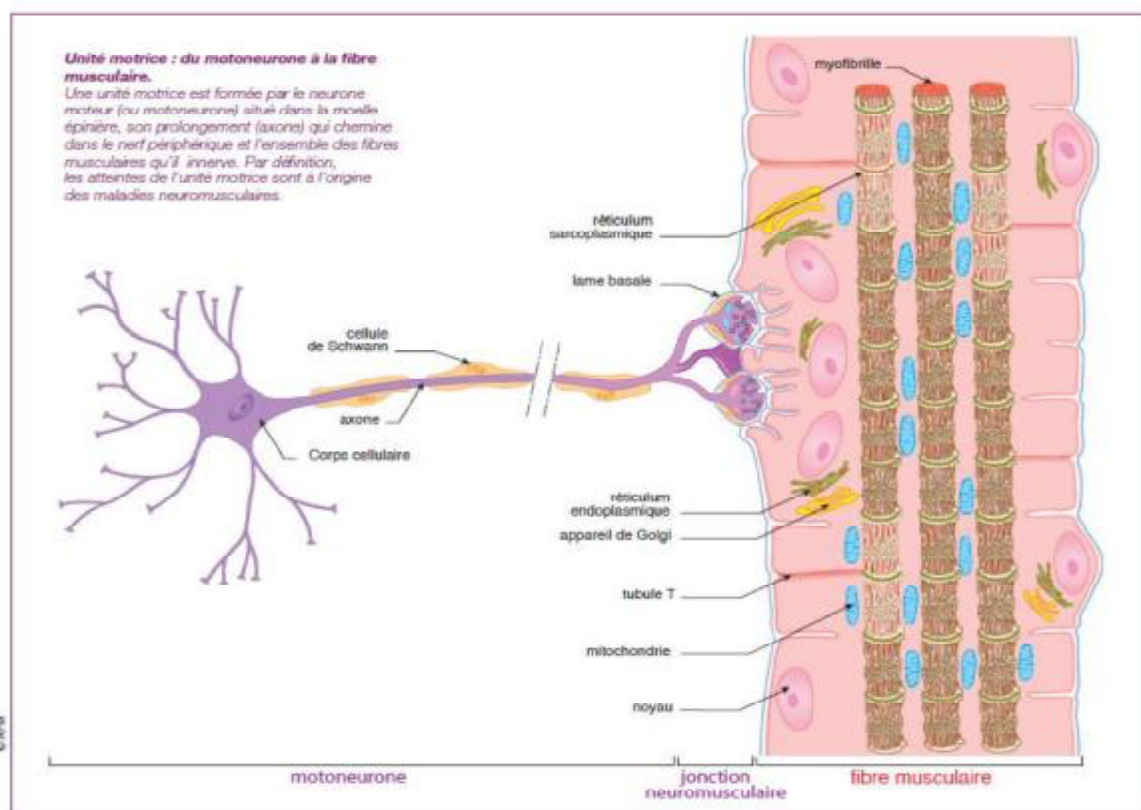


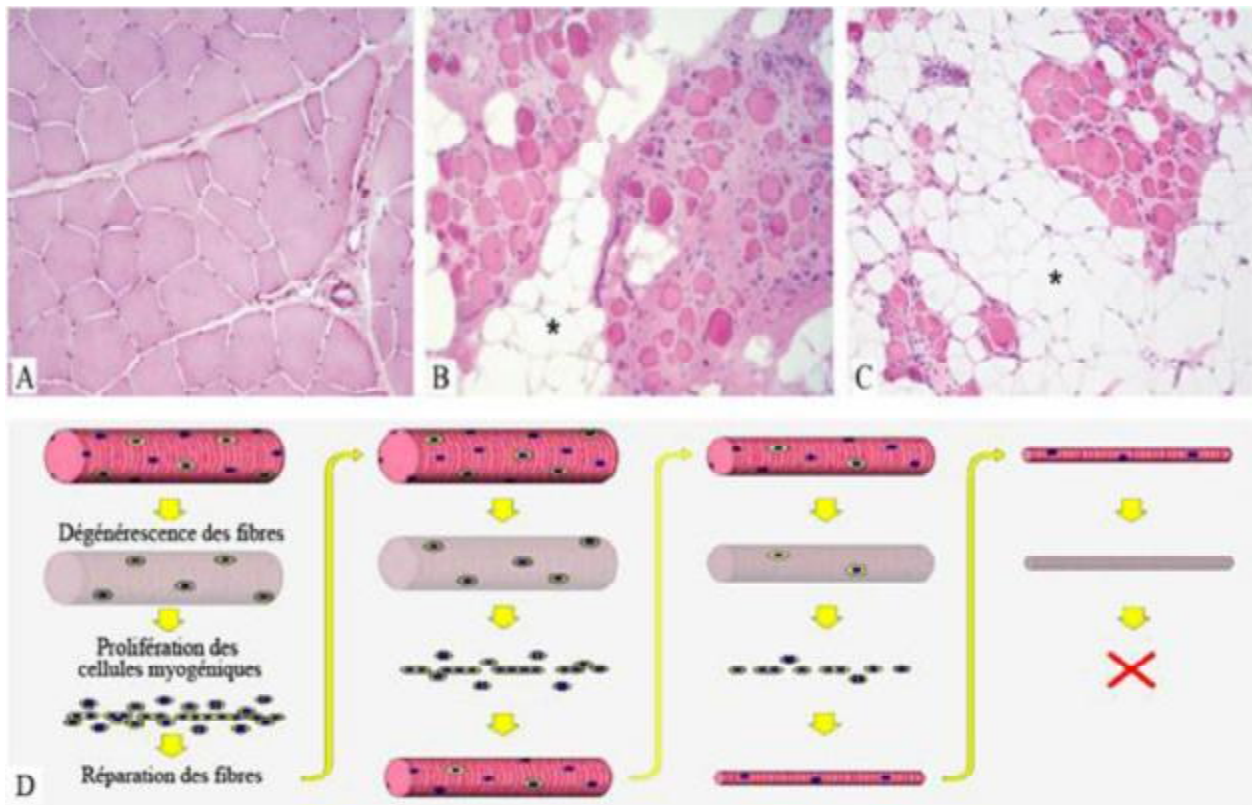
Figure2 : coupe de l'unité motrice du motoneurone à la fibre musculaire [6].

III. Protéines impliquées dans les maladies neuromusculaires :

Différents complexes protéiques relient les myofibrilles au sarcolemme (membrane plasmique de la cellule musculaire) et à la matrice extracellulaire. Dans le sarcolemme, sont localisées la dystrophine, les α -, β -, δ - et γ -sarcoglycanes, la dysferline et la cavéoline-3. La dystrophine est associée à des protéines (dystroglycanes, dystrobrevine, syntrophines) qui forment un complexe reliant, à travers le sarcolemme, l'extérieur (matrice extracellulaire) et l'intérieur (cytosquelette) de la fibre musculaire. Dans la matrice extracellulaire, se trouvent la laminine $\alpha 2$ et le collagène VI. Dans la myofibrille, se trouvent l'actine, la tropomyosine, la troponine (myofilament fin) et la myosine (myofilament épais). Des protéines interviennent dans la stabilité du sarcomère : la téléthonine, la myotiline, la desmine, la titine et la nébuline. La cohésion, des myofibrilles entre elle, est maintenue par les filaments de desmine, qui assurent aussi le rôle de lien entre les myofibrilles d'une part au sarcolemme, et d'autre part à la membrane nucléaire externe. La fukutine, ainsi que d'autres protéines (FKRP, POMGnT1, POMT1, POMT2, LARGE) sont localisées au niveau de l'appareil de Golgi. La sélénoprotéine est localisée dans le réticulum endoplasmique. Dans la membrane nucléaire se trouvent l'émerine et les lamines A/C. Les lamines, ainsi que l'émerine permettent des interactions entre la chromatine et l'enveloppe nucléaire.

IV. Physiopathologie :

Dans le cas d'un muscle dystrophique, la dégénérescence musculaire causée par la fragilité des fibres suscite une demande constante en cellules satellites. Cette forte sollicitation fait en sorte que des cellules myogéniques d'un patient atteint d'une dystrophie musculaire vieillissent prématurément. Chez un enfant de cinq ans, il semble que la capacité de division de ses cellules satellites soit restreinte à environ 56 divisions. Avec l'épuisement de la réserve de cellules satellites, les muscles dystrophiques perdent graduellement leur faculté de régénérescence et on observe un déclin constant de l'état du patient. Les fibres musculaires endommagées ne pouvant plus être réparées, elles sont progressivement remplacées par une croissance des tissus conjonctifs (fibrose) et adipeux (figure 4). Cette prolifération anormale des fibroblastes et adipocytes est stimulée par la libération constante de facteurs de croissance suite aux dommages musculaires. Bien que l'augmentation graduelle de la fibrose en réponse aux cycles répétés de dégénérescence/régénérescence puisse nuire au déplacement intramusculaire des cellules myogéniques requises pour la réparation des fibres et la formation de myotubes, l'épuisement de la réserve de cellules réparatrices demeure le principal responsable de la diminution du potentiel régénératif observé dans les muscles du patient dystrophique.



A) Histologie d'un muscle squelettique normal présentant des fibres bien accolées séparées les unes aux autres par une fine couche d'endomysium. **(B)** et **(C)** illustrent des histologies musculaires à un stade avancé de la maladie. Non seulement les fibres sont plus petites, mais leur nombre est grandement diminué. Les fibres endommagées sont remplacées par de la fibrose (voir l'épaississement de l'endomysium en B) ainsi que du tissu adipeux (particulièrement prédominant en C). **D**– Représentation schématique de l'épuisement des cellules satellites ainsi que de la disparition des fibres musculaires suite aux cycles de dégénérescence et régénérescence.

Figure 4 : Dégénérescence musculaire chez les patients Duchenne [9].

HISTORIQUE :

Dans la littérature médicale, la première description clinique d'un cas de dystrophie de type Duchenne fut réalisée en 1851 par le physicien anglais Edward Mériion. Ce dernier a noté, outre qu'il s'agissait d'une maladie de nature familiale, sa prédilection pour les individus mâles, son développement progressif est fatal, ainsi que la présence de changements histologiques dans le tissu musculaire. Cependant, c'est à la description publiée en 1861 par le physiologiste français Guillaume Duchenne de Boulogne que la Dystrophie musculaire de Duchenne doit son nom. Ayant observé que le tissu musculaire en dégénérescence était remplacé par du tissu fibreux, Duchenne avait alors nommé cette maladie « paralysie hypertrophique de l'enfance de cause cérébrale » ou « paralysie musculaire pseudohypertrophique ». L'utilisation du terme « hypertrophique » est reliée au fait que le développement de tissus fibreux (conjonctifs) dans le muscle en dégénérescence donne la fausse impression qu'un patient présente de gros muscles.

Le terme « dystrophie musculaire », qui désigne une détérioration progressive du muscle, a été utilisé pour la première fois par Erb en 1884. Ce dernier corrobora l'hypothèse de Duchenne selon laquelle la maladie affecte directement le muscle et rapporte aussi une maladie caractérisée par une atteinte des muscles des ceintures, touchant les épaules (ceinture scapulaire) et les muscles du bassin (ceinture pelvienne). Il remarque qu'elles touchent filles et garçons et introduit le terme de dystrophie des ceintures.

Les sarcoglycanopathies ont été identifiées dans les années 1995 même si l'entité de Duchenne Fille, ou myopathie dite maghrébine, était connue, assez semblable à la myopathie de Duchenne. Elle s'en distingue par un mode de

transmission récessif autosomique, atteignant autant les filles que les garçons, et par une évolution un peu moins rapide, aboutissant à la mort entre 20 et 30 ans. Son individualisation nosologique est essentiellement due à Ben Hamida et Fardeau, à la faveur d'une étude exhaustive de nombreuses familles tunisiennes. Depuis, il s'est avéré que cette forme de myopathie est particulièrement fréquente dans les pays du Maghreb, où la plupart du temps elle est trouvée dans des familles consanguines : Tunisie, Algérie et Maroc.

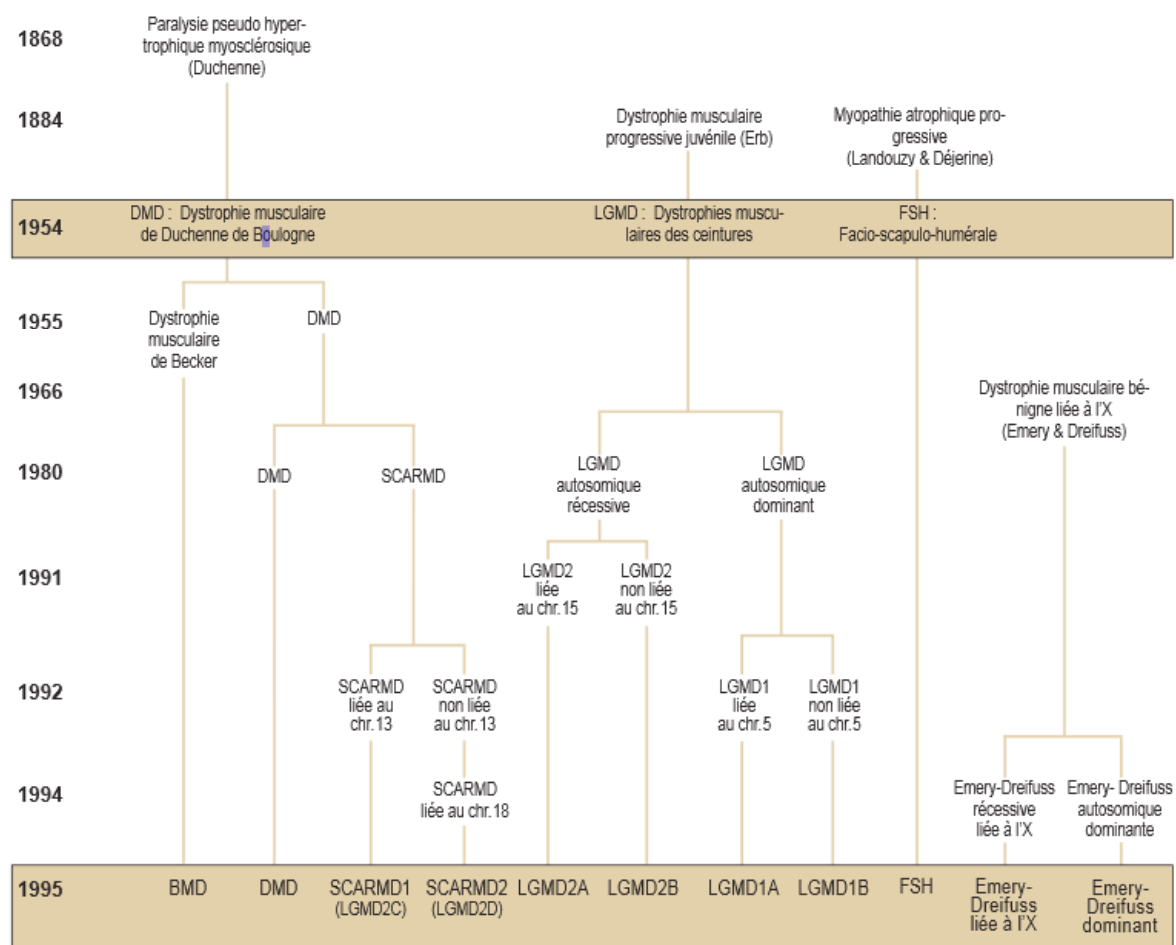
La myopathie facio–scapulo–humérale (locus FSHD, pour jacioscapulohumeral dystrophy), nosologiquement individualisée en 1885 par Landouzy et Déjerine.

La prochaine progression des connaissances dut attendre les études de Becker réalisées entre 1940 et 1950. En plus de la dystrophie qui porte aujourd'hui son nom, Becker décrit plusieurs types de dystrophies et nota que la Dystrophie Musculaire de Duchenne est une maladie récessive liée au chromosome X. Finalement, l'avancée la plus importante des connaissances sur la DMD est redevable aux travaux de Kunkel qui furent publiés entre 1986 et 1988. Ces travaux ont permis d'identifier le gène responsable de la maladie et parvinrent à relier la cause de la dystrophie musculaire de Duchenne à une anomalie au niveau d'une protéine qui fut nommée « dystrophine ».

La dystrophie myotonique de Steinert fut décrite pour la première fois en 1876 par Dr Julius Thomsen comme étant une variante de la myotonie congénitale s'accompagnant d'une atrophie musculaire. C'est seulement en 1909 que Steinert a décrit les caractéristiques cliniques classiques de la dystrophie myotonique ; Bien que son aspect héréditaire a été débattu dès 1909, ce n'est qu'en 1923 qu'Adie et Greenfield ont classé la dystrophie myotonique parmi les maladies neurologiques dégénératives héréditaires. De plus, le caractère dominant de la maladie ne fut établi qu'en 1948 par Bell et Thomasen.

La grande variabilité d'expression du gène est à l'origine de tableaux cliniques très différents qui furent classés en 1973 par Dyken et Harper en trois formes de la maladie ; Une quatrième forme, la forme infantile, a été objectivée par Harper en 1989. C'est seulement en 1983, que le gène de la DMS a été localisé sur le chromosome 19, puis cloné et séquencé en 19q13, 3 en 1992.

En 1994, a été décrite une forme particulière de Dystrophie Myotonique, dont l'anomalie génétique était différente de celle responsable de la forme classique de Dystrophie Myotonique (DM1). En raison de l'atteinte musculaire prédominant sur les racines des membres, cette forme fut tout d'abord appelée Myopathie Proximale avec Myotonie (PROMM, en anglais) puis, Dystrophie Myotonique de type 2 en raison des similitudes des manifestations avec la Dystrophie Myotonique de Steinert.



Évolution de la classification des dystrophies musculaires progressives : appellation et destination des maladies entre elles.

Figure 5 : historique de découverte des dystrophies musculaires progressives.

MATERIELS ET METHODES :

I. Le Type et la durée d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective durant une période de 6 années du 01/01/2009 au 31/06/2014, basée sur le recueil systématique des cas de dystrophies musculaires diagnostiqués pendant notre durée d'étude.

II. Le lieu d'étude :

Notre étude a été effectuée au sein du service de pédiatrie à l'unité de neurologie pédiatrique du centre hospitalier universitaire Hassan II de FES.

III. La sélection des patients :

1- Les critères d'inclusion :

Les patients inclus durant cette étude sont suivis ou vus en consultation de neuropédiatrie durant la période de notre étude.

2- Les critères d'exclusion :

Les patients exclus durant cette étude sont :

- Les patients ayant consulté pour un tableau clinique de dystrophie musculaire, mais dont les dossiers sont inexploitablement vu l'insuffisance des informations.
- Les patients présentant une dystrophie musculaire congénitale ou myopathie congénitale.

3- Les variables analysées :

Afin d'exploiter au maximum les données, les informations suivantes ont été relevées pour chaque dossier :

- l'âge du patient au moment de la consultation.
- L'âge d'apparition des symptômes.
- Le sexe.
- Les antécédents : consanguinité et cas similaires dans la famille.
- Le motif de consultation.

- les données de l'examen clinique.
- Le taux de CPK.
- L'électromyogramme.
- La biopsie musculaire.
- L'étude génétique.
- Le bilan des complications : échographie cardiaque, explorations fonctionnelles respiratoires.

4- Les documents utilisés :

Le dossier médical contient les renseignements du patient ayant consulté pour une dystrophie musculaire : l'identité, le motif de consultation, les antécédents, l'histoire de la maladie, l'examen clinique, le bilan paraclinique, le diagnostic étiologique, la prise en charge thérapeutique, l'évolution et le suivi.

RESULTATS :

La Répartition des patients selon :

1-L'Age :

Tranche d'âge	Nombre de cas	Pourcentage (N=63)
[0 ; 4[	12	19% (n=12)
[4 ; 8[	18	28.5% (n=18)
[8 ; 12[	25	39.5% (n=25)
[12 ; 16[	8	13% (n=8)

Tableau1 : Pourcentage des tranches d'âge des cas de dystrophie musculaire observés.

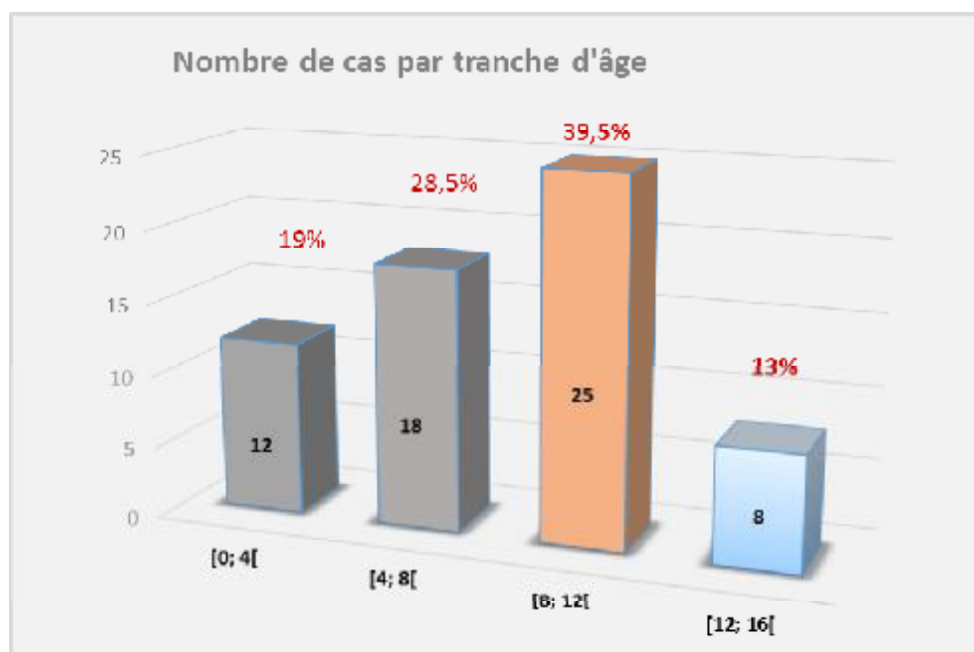


Figure 6 : Répartition des cas selon l'âge des patients.

La moyenne d'âge des patients est de 7,5ans, la tranche d'âge la plus représentée est située entre [8 ; 12[et [4 ; 8[, et ceci est représenté dans le graphique et le tableau précédents.

2- Le sexe :

Nous avons colligé 63 cas avec une nette prédominance masculine 44cas soit 69.8% et 19 filles soit 31.2%.



Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe.

3- Les antécédents :

3-1 La consanguinité :

Chez nos patients on a noté que 25cas soit 39.6% étaient issus de mariages consanguins soit de 1^{er} degré ou de 2^{ème} degré.

3-2 Les cas similaires :

Le nombre de patients qui avaient des cas similaires chez la famille était de 24 cas soit 38% : 8cas avaient des sœurs ou des frères atteints du même tableau clinique ; 6 cas avaient des cousins ou cousines présentant les mêmes symptômes et 10 cas leurs oncles ou tantes étaient atteints des mêmes signes cliniques.

4- L'âge de début :

L'âge de début d'apparition des signes cliniques variait entre 9mois et 10ans avec un maximum de cas ayant déclaré les premiers symptômes à l'âge de 7ans.

5- Le motif de consultation :

La majorité de nos patients consultaient pour des troubles de la marche à type de chutes fréquentes, de marche instable ; on avait aussi des cas de retard d'acquisition de la marche ; certains patients avaient même perdu la marche ; ceci est représenté dans le graphique de la figure8.

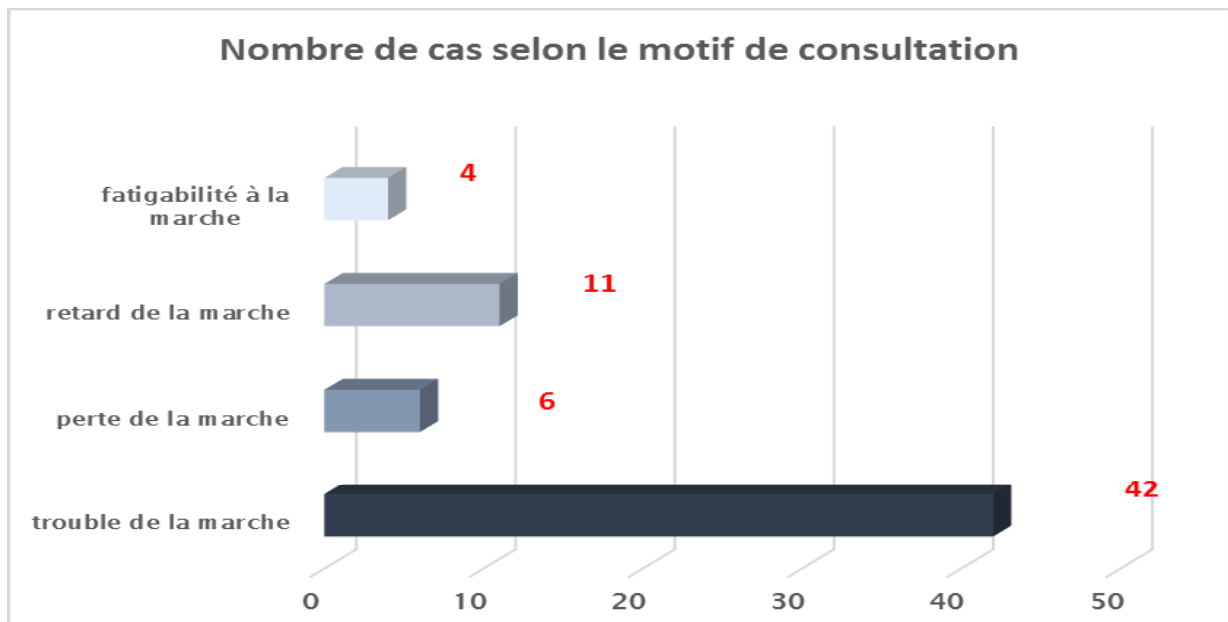


Figure 8 : Répartition des cas selon le motif de consultation.

6- L'examen clinique :

Le tableau clinique était fait d'un syndrome myogène des membres inférieurs chez la majorité de nos patients ; et une atteinte des deux ceintures (pelvienne et scapulaire) chez 6 cas ; les principales données de l'examen clinique sont représentées dans la figure9.

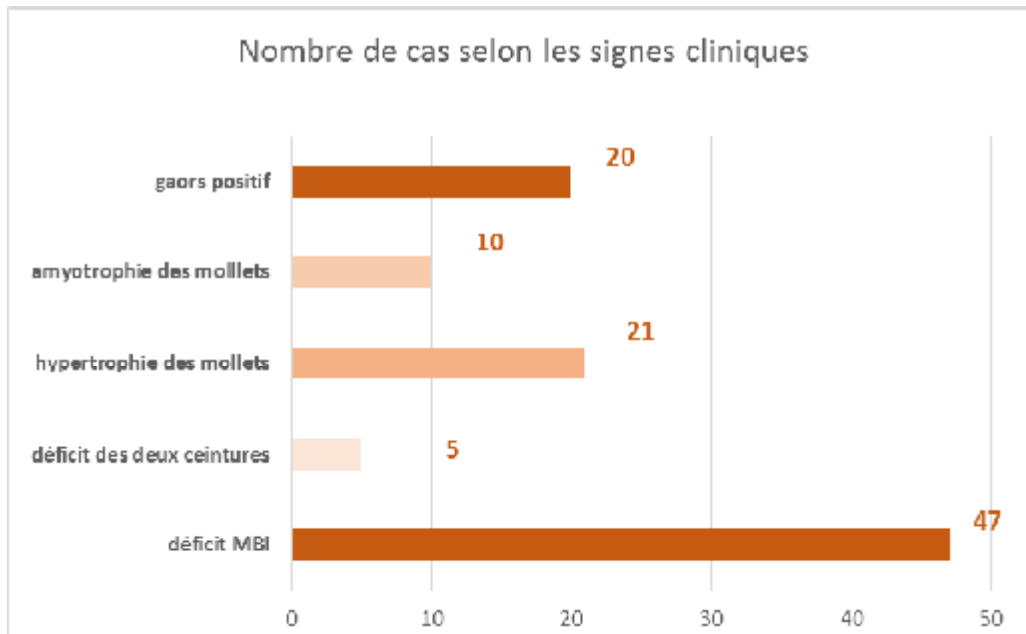


Figure 9 : Répartition des cas selon les données de l'examen clinique.

7- La biologie :

Le dosage de la créatinine kinase était pratiqué chez tous nos patients revenant élevé dans 93% des cas et normal chez 5 patients présentant une dystrophie myotonique.



Figure10 : Répartitions des patients selon le résultat du dosage du CPK

8- L'électromyogramme :

L'électromyogramme est rarement fait ; CPK très élevés sont souvent des éléments suffisant pour le diagnostic.

9- La biopsie musculaire :

L'examen histologique et immunohistochimique pour le diagnostic étiologique ne se fait que dans un seul laboratoire au Maroc : le Laboratoire de hôpital des spécialités de Rabat. La biopsie doit être réalisée à proximité et les prélèvements acheminés rapidement au laboratoire. Nous avons eu l'habitude d'envoyer nos patients à l'unité de neurophysiologie de l'hôpital des spécialités de Rabat pour la biopsie. Cela nous a été refusé par la suite et nous avons donc essayé de réaliser des biopsies à l'hôpital des spécialités ce qui s'est avéré encore plus compliqué; alors rarement nous avons eu un résultat ; on note un seul cas de dysférlinopathie LGMD2B.

10- L'étude génétique :

La plupart de nos patients n'ont pas eu de biologie moléculaire vue qu'il existe un seul centre à rabat ; qui ne teste que la dystrophinopathie et la gammasarcoglycanopathie ; et aussi par manque de moyens des familles ; Ainsi 13 patients ont pu être testés à Rabat : avec diagnostic posé chez 9cas :

- 5 cas de dystrophie musculaire maghrébine,
- 4 cas de dystrophie musculaire de Duchenne/Becker.
- 4 cas pas de délétions observés.

Nous avons réalisé des prélèvements chez une série de 18patients à la recherche d'une DMD/DMB qui est revenue positive chez 7patients cette étude a été faite en partenariat avec le service de génétique de la faculté de médecine de Casablanca; et une 3ème série de 10 patients prélevés au CHU de Fès (tout

récemment) dans le cadre de recherche de dystrophie musculaire maghrébine (déficit en gamma-sarcoglycane) et revenant positive chez 2 patientes.

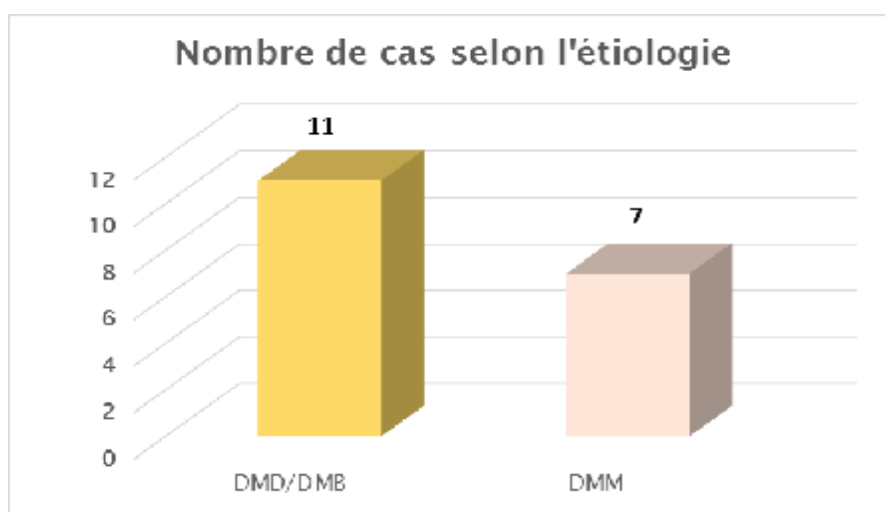


Figure11 : Répartition des cas selon le type de dystrophie musculaire

11– La prise en charge :

Il n'existe toujours pas de traitements permettant de freiner ou de renverser la faiblesse musculaire et les autres symptômes liés à la maladie. Cependant des traitements et des appareils peuvent aider à soulager la douleur et l'inconfort qui lui sont associés.

Une prise en charge pluridisciplinaire inclut la kinésithérapie afin de permettre de diminuer les contractures articulaires et prolonger la marche, la prise en charge et le dépistage des complications respiratoire et cardiaque.

Chez nos patients une kinésithérapie régulière prescrite trois à cinq séances par semaine permettant d'optimiser la fonction musculaire et de prévenir la survenue d'un risque de fracture, sans forcer lors des activités physiques et de s'arrêter avant le seuil de fatigue ou de douleur est souvent nécessaire.

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

antigrippale et anti-pneumococcique est faite également pour limiter le risque d'infections.

En cas d'échec de la rééducation seule, on a proposé une prise en charge orthopédique qui a pour but de corriger les déformations et de les rendre acceptables pour la fonction ou le confort.

12- Les complications :

Nos patients ont bénéficié d'un bilan de retentissement systématique comportant une échographie cardiaque et une exploration fonctionnel respiratoire initial puis de façon annuelle chez les patients qui étaient revus lors des consultations ; ainsi trois de nos patients présentaient un syndrome restrictif ventilatoire à l'évaluation initiale ; par contre l'échographie cardiaque pratiquée chez nos patients est normale pour 35cas et a objectivé une insuffisance mitrale minime chez une patiente ; chez 15 patients elle est demandée lors de la première consultation.

13- L'évolution :

Huit patients sont déjà sur chaise roulante ; la majorité restante marche avec aide ; malheureusement on déplore deux décès suite à des complications respiratoires ; et 22 patients sont perdus de vue ne sont plus revus en consultation.

DISCUSSION :

I. L'épidémiologie :

Une revue de la littérature scientifique, publiée fin mars 2014, a été réalisée pour évaluer la fréquence des myopathies de Duchenne (DMD) et de Becker (BMD) dans le monde qui reste les plus fréquentes dans les dystrophies musculaire progressives.

Il en ressort une estimation de la fréquence pour la DMD de 4,78 pour 100 000 hommes et pour la BMD de 1,53 pour 100 000 hommes. Dans la population pédiatrique, la fréquence est pour la DMD de 12,57 pour 100 000 garçons et pour la BMD de 1,35 pour 100 000 garçons.

II. La prévalence :

Il est difficile de connaître la fréquence de l'ensemble des dystrophies. Par ailleurs, on sait qu'environ 1 garçon sur 3 500 est atteint de la myopathie de Duchenne¹. Les autres dystrophies sont plus rares. La dystrophie musculaire de Becker concerne 1 garçon sur 18 000, tandis que la dystrophie facio-scapulo-humérale atteint 1 personne sur 20 000.

Certaines dystrophies musculaires sont plus fréquentes dans certaines régions du monde. Au Québec, la dystrophie musculaire oculo-pharyngée est l'une des myopathies les plus fréquentes (1 cas pour 1 000 personnes), tandis qu'elle est très rare dans les autres pays (1 cas pour 100 000 en moyenne). De même, la maladie de Steinert est très répandue dans la région du Saguenay-Lac St-Jean, où elle touche environ 1 personne sur 500.

III. L'Age :

Les dystrophies musculaires progressives peuvent commencer pendant l'enfance ou encore à l'âge adulte. Il en existe plus de 30 formes, qui diffèrent par l'âge d'apparition des symptômes, les muscles touchés et la gravité. La plus connue et la plus fréquente des dystrophies musculaires est la dystrophie musculaire de Duchenne ; qui est la forme la plus sévère de dystrophinopathie débute en général autour de 3 à 5 ans.

IV. Les éléments du diagnostic positif :

1-Le tableau clinique :

Le début peut se manifester à la naissance par une hypotonie, un retard des acquisitions motrices, des déformations articulaires... ou à l'adolescence par des difficultés à la marche, à courir, à monter les escaliers voire par des intolérances à l'effort ou des accès de paralysies musculaires.

L'interrogatoire recherche la notion de consanguinité et de cas similaires dans la famille, le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, l'âge de début et l'évolution et les signes généraux. L'enquête familiale est primordiale : arbre généalogique, examen des parents et de la fratrie, les ascendants et les collatéraux.

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

L'examen explore le déficit musculaire et sa topographie, recherche l'amyotrophie, l'hypertrophie musculaire et les déformations ostéoarticulaires.

Les symptômes et l'âge d'apparition de la maladie dépendent du type de dystrophie musculaire. Les symptômes de la dystrophie musculaire incluent souvent :

- des troubles de la coordination et de la mobilité, avec des chutes fréquentes ;
- une faiblesse musculaire ;
- une raideur des articulations.

Les symptômes de la dystrophie musculaire de Duchenne apparaissent de manière précoce, habituellement lorsque l'enfant a entre 1 et 6 ans. La maladie progresse rapidement, la plupart des enfants ayant besoin d'une chaise roulante dès 12 ans. Les symptômes incluent ceux de la liste ci-dessus, ainsi que de la fatigue et des anomalies orthopédiques. Ils peuvent éventuellement s'associer à des difficultés respiratoires et à une pneumonie. Les personnes souffrant d'une dystrophie de Duchenne développent parfois aussi une déficience intellectuelle.

La dystrophie musculaire de Becker, qui apparaît habituellement autour de l'âge de 12 ans, est beaucoup moins sévère que la dystrophie de Duchenne. Les symptômes associés à cette maladie incluent des anomalies, ainsi qu'une atteinte cardiaque, orthopédique, une fatigue, des troubles du raisonnement et des difficultés respiratoires.

Les symptômes de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (ou maladie de Landouzy-Déjerine) incluent une faiblesse des muscles du visage et des épaules et des difficultés à lever les bras, à siffler et à fermer les yeux. Cette maladie affecte principalement la partie supérieure du corps et peut entraîner une perte d'ouïe, des problèmes d'élocution et des changements du rythme cardiaque. Les symptômes apparaissent souvent entre 10 ans et 26 ans, mais ils peuvent survenir plus tard.

Les myopathies des ceintures provoquent une faiblesse des hanches ou des épaules. Les symptômes de cette maladie apparaissent habituellement dans

l'enfance ou chez le jeune adulte. La faiblesse musculaire débute dans la région pelvienne puis s'étend aux épaules et à d'autres parties du corps.

La maladie d'Emery–Dreifuss est une variété de dystrophie musculaire qui cause une diminution de volume des muscles de la partie inférieure de la jambe et de la face externe du haut du bras. Elle peut aussi toucher d'autres régions comme les épaules, le thorax et le visage. Habituellement, les contractions musculaires précèdent l'apparition de la faiblesse musculaire.

La dystrophie musculaire oropharyngée engendre des symptômes comportant une gêne à la déglutition et la fermeture ou l'affaissement des paupières (un ptôsis). Une faiblesse musculaire se manifeste aussi dans la langue et le visage. Elle apparaît souvent après l'âge de 45 ans.

La dystrophie musculaire distale touche habituellement les personnes âgées de plus de 35 ans ; elle cause de la faiblesse dans les chevilles et rend la marche difficile.

La dystrophie musculaire myotonique n'entraîne généralement pas de symptômes avant l'âge de 20 ans. Ce type de dystrophie musculaire peut également affecter le cœur, les yeux (cataractes), les poumons, le tube digestif et le fonctionnement cérébral, et peut être associé à un diabète.

2– La créatinine phosphokinase :

L'étude de la créatine kinase a été faite par Banga en 1943 et celle des CP–MB par Jackson et Roberts en 1975.

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

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

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

La phosphorylation de la créatine, se nomme également créatine phosphokinase ou CPK.

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

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

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

Le seuil diagnostic est de 6 à 12 U/l ou de 5 à 10 % de l'activité des CPK totales et de 5-8 ng/ml pour le dosage pondéral.

Chez l'homme de 15 à 130 unités internationales par litre.

Chez la femme de 15 à 95 unités internationales par litre.

Le taux de CPK s'élève essentiellement en cas d'atteinte musculaire. Une simple injection intramusculaire (piqûre dans le muscle), une activité musculaire

(marche intense, course à pied) ou un traumatisme plus ou moins important des muscles, suffisent pour élever le taux de CPK.

La CPK est fréquemment élevée dans les formes à début précoce, alors qu'elle est habituellement normale dans les autres cas, même s'il existe déjà des signes patents de la maladie ; pouvant atteindre 50 à 200 fois la normale dans la DMD.

Donc un résultat normal ne constitue nullement un argument pour éliminer le diagnostic.

3- La biopsie musculaire

La biopsie musculaire est un élément essentiel de la démarche diagnostique dans le cadre d'une pathologie musculaire génétique ou acquise. Un conditionnement initial optimal, dans un laboratoire spécialisé, est indispensable pour permettre la réalisation des nombreuses techniques qui peuvent être faites, soit de façon systématique, soit secondairement : histologie conventionnelle, histoenzymologie, immunohistochimie, microscopie électronique et biochimie. L'histologie montre en général des lésions de nécrose-régénération et une involution fibroadipeuse du muscle. L'immunohistochimie permet dans un grand nombre de cas d'approcher le diagnostic exact en montrant une diminution ou une absence d'expression d'une protéine membranaire.

Le principe : elle doit être faite sur un muscle atteint cliniquement et électriquement, mais pas trop pathologique, en dehors de zones de pression, de zones traumatisées ou immobilisées, on prélève dans la partie moyenne du muscle 3 fragments d'une longueur de 1,5 cm et d'un diamètre de 4 à 5 mm, en respectant le sens des fibres et en évitant tout écrasement ou déchirure de la biopsie. Elle doit être faite au minimum 15 jours après l'EMG. C'est un examen peu douloureux, habituellement pratiqué sous anesthésie locale, et parfois sous anesthésie générale chez l'enfant. Trois fragments sont toujours prélevés (un pour une étude

histologique, un autre pour une étude histo- enzymologique, et un dernier pour une étude en microscopie électronique).

La biopsie musculaire n'est utile que dans certains cas où la clinique est atypique ; ainsi les indications chez l'enfant sont :

- Un retard des acquisitions psychomotrices.
- Un déficit moteur.
- Une intolérance à l'effort.
- Une hyperCkémie isolée.

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

4- L'électromyogramme :

L'électromyogramme (EMG) est un examen qui permet d'étudier l'activité électrique des muscles au repos et durant la contraction. L'étude de la conduction nerveuse mesure à quel point et à quelle rapidité les nerfs peuvent envoyer des signaux électriques. L'analyse de l'activité électrique des muscles et des nerfs est utile pour diagnostiquer les maladies ou les lésions nerveuses.

L'EMG est indiqué lorsqu'on suspecte une maladie du muscle, du nerf ou de la jonction entre le nerf et le muscle (jonction neuromusculaire).

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

L'électromyographie de détection en utilisant une aiguille électrode insérée dans le muscle. Cet examen consiste à enregistrer l'activité électrique spontanée d'un muscle, tout d'abord au repos, puis lors d'un mouvement volontaire. L'électrode est déposée à la surface du muscle que l'on désire étudier.

L'examen, qui dure environ 30 minutes, est réalisé par un médecin spécialiste en neurologie.

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



Figure 12 : tracé EMG montrant une contraction musculaire chez un patient atteint de DM [59].

5- L'étude génétique :

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

Un test génétique est toujours nécessaire même si la DM est confirmée au préalable par une biopsie musculaire. Différents types de tests génétiques fournissent des informations précises et détaillées sur la mutation ou la modification de l'ADN. Il est important d'obtenir la confirmation génétique du diagnostic, et ce pour plusieurs raisons. D'une part, connaître l'anomalie génétique permet de savoir si l'enfant peut participer à des études cliniques spécifiques à un type de mutation. D'autre part, cela permettra d'aider la famille à prendre une décision concernant le diagnostic prénatal et les grossesses futures. Une fois connue avec précision la mutation ou la modification de l'ADN du gène de la dystrophine, la mère devrait avoir la possibilité de passer un test génétique pour savoir si elle est ou non porteuse de la mutation. Cette information sera importante pour les autres membres de sexe féminin de la famille du côté maternel (sœurs, filles, tantes, cousines) et

leur permettra de savoir si elles sont également porteuses. Des tests et un conseil génétiques aideront la famille à comprendre les résultats des examens et leur impact potentiel sur les autres membres de la famille.

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

Dans certaines formes de myopathie (dystrophie musculaire des ceintures), le gène est déjà identifié, pour d'autres, les gènes sont localisés (on connaît l'endroit où ils se trouvent sur tel chromosome), mais ils ne sont pas encore identifiés. Les avancées de la biologie moléculaire ont permis de découvrir que des maladies qui se présentent de la même façon (dystrophies musculaires touchant les ceintures des membres, la ceinture scapulaire : épaules et omoplates ; la ceinture pelvienne : hanches et bassin) sont liées à des anomalies génétiques différentes, précisant et faisant évoluer ainsi la classification des maladies.

V. Formes cliniques :

1-Dystrophinopathies :

La dystrophine est une protéine localisée sous la membrane de la cellule musculaire ; Elle lie l'actine du cytosquelette à des glycoprotéines du sarcolemme : dystroglycanes (α , β) et sarcoglycanes (α , β , γ , δ) ; L' α -dystroglycane se fixe à la

laminine $\alpha 2$ de la matrice extracellulaire ; Ainsi le complexe dystrophine–protéines associées établit un lien entre le cytosquelette de la fibre musculaire et la matrice extracellulaire, en particulier la membrane basale ; Des anomalies moléculaires de la dystrophine provoquent une fragilisation de la membrane de la fibre musculaire.

1-1 Dystrophie musculaire de Duchenne :

La myopathie de Duchenne est à ce jour la dystrophie musculaire progressive la plus fréquente chez l'enfant avec une évolution inexorable, progressive, conduisant au décès dans la troisième décennie. L'enfant se retrouve généralement condamné au fauteuil roulant vers l'âge de 11 ans et perd graduellement sa capacité à utiliser l'ensemble de ses membres. Lors de ses dernières années de vie, le patient peut avoir de la difficulté à remuer ne serait-ce qu'un doigt et sa masse musculaire est à peine perceptible. L'amélioration de la survie est liée à l'amélioration de la prise en charge orthopédique, au dépistage précoce des complications cardiaques et respiratoires mais aucune thérapeutique curative n'est applicable à ce jour.

1-1-1 Le gène responsable de la maladie :

Le cas de la myopathie de Duchenne représente le premier succès important de clonage positionnel dans le cas d'une maladie génétique humaine fréquente. Au début des années 1980, différentes équipes localisèrent le gène causal de la maladie au niveau de la région Xp21 du chromosome X. Le chromosome et la position étant connus, le gène appelé « *DMD* » fut ensuite isolé par le groupe de Kunkel en 1986. Formé de 2,4 millions de nucléotides (soit 1 % de la longueur du chromosome X), le gène codant pour la dystrophine est le plus grand gène humain connu à ce jour.

La taille quelque peu démesurée du gène *DMD* fait de ce dernier une cible propice pour les mutations. Dans 60 à 70 % des cas, le gène muté est transmis à l'enfant par une mère porteuse de la mutation mais qui est la plupart du temps asymptomatique. Comme les femmes possèdent deux chromosomes X, elles sont

rarement affectées par les symptômes de la maladie. Seul le tiers des femmes porteuses d'un allèle muté présentent des signes cliniques modérés. Bien que l'on puisse envisager la mise en place d'un programme de dépistage des mères porteuses afin de les soumettre à des diagnostics prénataux, ces dispositions ne permettraient pas d'éradiquer la Dystrophie Musculaire de Duchenne. La raison est que 30 % des cas sont associés à l'apparition de nouvelles mutations. Au niveau des cellules sexuelles, on estime qu'au moins une cellule sur 5000 est victime d'une mutation spontanée à l'intérieur du gène DMD. La seule approche permettant d'éviter l'apparition de nouveaux cas serait donc la pose de diagnostics prénataux sur tous les embryons.

Les mutations responsables d'une dystrophie musculaire de type Duchenne sont habituellement reliées à un changement dans le cadre de lecture du gène DMD. Qu'il s'agisse de la délétion d'une partie du gène (55 % des cas), d'une mutation ponctuelle (40 % des cas) ou de la duplication d'une partie du gène (5 % des cas), le phénotype Duchenne survient généralement lorsque la mutation cause une absence quasi-totale de dystrophine.

1-1-2 L'incidence de la DMD :

L'incidence de la DMD est évaluée à 23.7/100000 naissance mâles ; l'incidence des mutations dans le gène de la dystrophine est de l'ordre de 1/10000. La prévalence du statut de transmettrice de dystrophinopathie (Becker et Duchenne) est estimée à 40/100000.

1-1-3 La dystrophine

Structure et emplacement :

Identifiée par Kunkel en 1987, soit un an après l'isolation et l'identification du gène DMD. La mise en évidence de la dystrophine constitue le premier succès de la génétique inverse. Bien que la dystrophine codée par le gène DMD puisse être

produite dans le cerveau par certains neurones, cellules gliales et cellules de Purkinje ; on la retrouve principalement dans les tissus musculaires de types squelettiques, cardiaque et lisse. L'isoforme de la dystrophine retrouvée dans le muscle squelettique est une protéine de 427 kilodaltons d'environ 3 à 4 nm d'épaisseur et 175 nm de longueur. Situés sous la membrane basale des fibres musculaires, les monomères de dystrophine sont de longs bâtonnets qui s'associent spontanément pour former des structures oligomériques complexes comparables à des filaments. Ces filaments constituent une sorte de filet sous-membranaire capable de se déformer lors de la contraction et de la relaxation des fibres musculaires.

D'un point de vue structural, la dystrophine peut être décrite comme un arrangement de quatre modules différents : un domaine N-terminal ; un large domaine central en hélice comportant 24 répétitions semblables à la spectrine ; un domaine riche en résidus cystéines et un domaine C-terminal (**figure 12**). 1- La partie amino-terminale permet à la dystrophine d'interagir avec la F-actine du cytosquelette. 2- Le domaine riche en cystéines, également nommé domaine de liaison au dystroglycane, permet de lier l'autre extrémité de la dystrophine au complexe membranaire « DGC », c'est-à-dire le complexe de glycoprotéines liées à la dystrophine. 3- Localisé au centre de la dystrophine, le domaine en hélice assure une plus grande stabilité de la liaison entre le cytosquelette d'actine et le complexe DGC. Il permet à la protéine d'adopter une forme allongée et lui confère une force d'élasticité nécessaire à son bon fonctionnement. Comme l'a démontré Chamberlain, l'absence du domaine en hélice au centre de la dystrophine est suffisante pour conférer un phénotype dystrophique à des souris transgéniques. 4- Finalement, la région carboxy-terminale de la dystrophine interagit avec la dystrobrevine ainsi qu'avec l' α et la β -syntrophine. Les syntrophines permettent le

recrutement de protéines de signalisation comme la nitrique oxyde synthase (nNOS) et les canaux sodium au niveau du complexe DGC (**figure 13**).

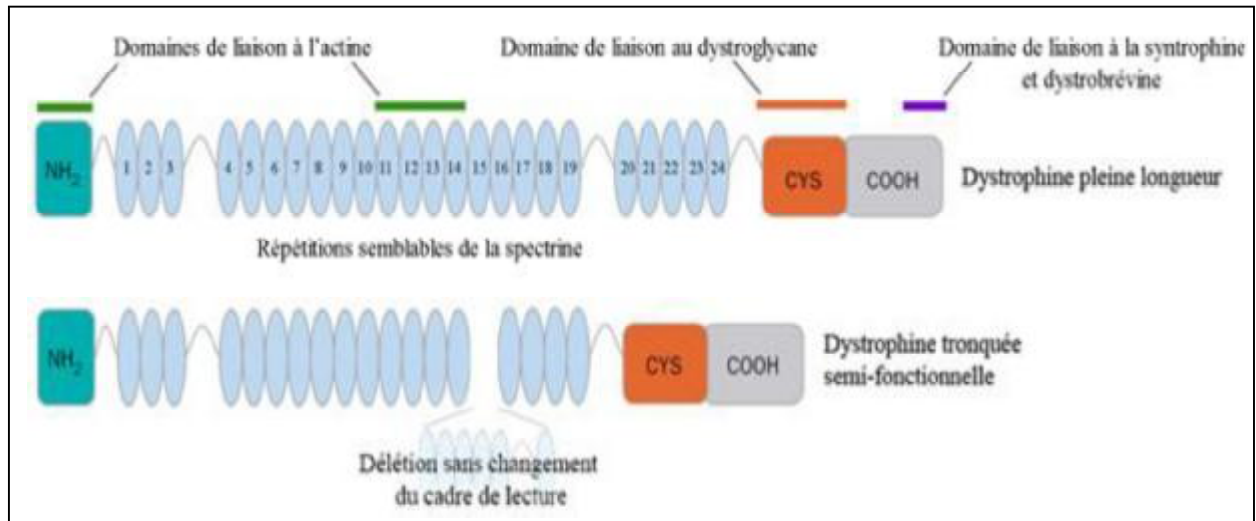


Figure 12 : Représentation structurale des quatre modules de la dystrophine.

Le domaine N-terminal (turquoise) ; le domaine central (bleu) ; le domaine riche en résidus cystéines (orange) et le domaine C-terminal (gris). Une mutation causant un phénotype Duchenne cause généralement une absence de protéine. Dans le cas d'une mutation causant un phénotype Becker, il y a production d'une dystrophine tronquée moins fonctionnelle [30].

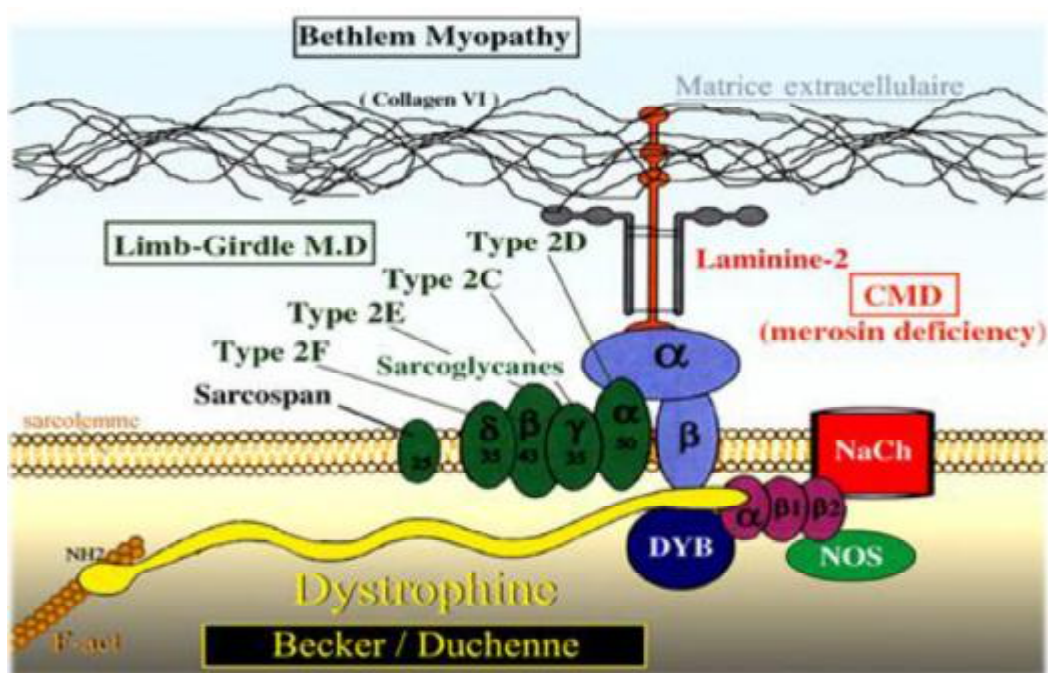


Figure 13 : Représentation du complexe de glycoprotéines liées à la dystrophine. Ce complexe comprend la laminine-2, les dystroglycane (bleu), les sarcoglycane, le sarcospan, les syntrophines (violet), la dystrobrevine (DYB), la nitrique oxyde synthase (NOS) et la dystrophine. Parmi les myopathies liées à ce complexe, on retrouve les dystrophies de Duchenne, Becker, dystrophie des ceintures, myopathie de Bethlem ainsi que la dystrophie musculaire congénitale (CMD) [33].

Fonction du complexe DCG :

La fonction de la dystrophine est principalement liée au complexe DCG (figure 13). En assurant un lien flexible entre la matrice extracellulaire et le cytosquelette associé à la membrane, le complexe DCG contribue à la stabilité membranaire durant les cycles de contraction et de relaxation des fibres musculaires [34]. Outre la dystrophine, les dystroglycane et la laminine, le complexe DGC comprend également les sarcoglycane α - β - γ et δ ; les syntrophines; la dystrobrevine; le sarcospan et la syncoline.

Chez les patients DMD, l'absence de dystrophine déstabilise et empêche la formation du complexe DGC à la membrane. Cette carence entraîne une grande

fragilité de la fibre musculaire et augmente sa susceptibilité aux dommages induits par la contraction du muscle. Les membranes des fibres musculaires endommagées n'étant plus en mesure d'assurer correctement leur fonction, à savoir séparer l'extérieur et l'intérieur de la cellule, on retrouve un taux élevé d'enzymes musculaires dans le sang des individus atteints d'une carence en dystrophine. L'exemple le plus connu est celui de la créatine phosphokinase (CK) dont le niveau est 50 fois supérieur chez les patients myopathes. Quoique la détérioration musculaire observée chez les patients Duchenne soit principalement reliée à la fragilisation des membranes. Cette perte de signalisation de la part de la dystrophine et de ses protéines associées pourrait également contribuer à la mort des fibres musculaires ; en plus de favoriser le processus d'atrophie musculaire. Finalement, bien que l'absence de dystrophine semble surtout avoir des répercussions au niveau du tissu musculaire, il est intéressant de noter que l'absence de certaines isoformes (Dp71 et Dp140) dans le cerveau pourrait possiblement expliquer les retards mentaux observés chez le tiers des patients DMD.

Comme en témoignent les diverses myopathies qui y sont reliées, l'intégrité du complexe DGC est essentielle au maintien de l'intégrité des fibres musculaires. Toutes mutations qui affectent les liaisons à l'intérieur du complexe DGC ou qui bloquent l'interaction de ce dernier avec les protéines de la matrice et du cytosquelette peuvent causer une myopathie (figure 3). Parmi les dystrophies liées aux autres protéines du complexe DGC.

1-1-4 Le tableau clinique :

La maladie se manifeste rarement avant l'âge de 3 ans. Le garçon commence à tomber et a des difficultés à se relever. Une faiblesse musculaire gagne progressivement les membres inférieurs (bassin et haut de la cuisse), entraînant des difficultés pour courir et monter les escaliers, ainsi que des chutes fréquentes. Elle

touche ensuite les muscles du dos et les membres supérieurs (omoplate et épaule), avec des difficultés pour attraper des objets en hauteur et lever les bras. Les muscles du dos étant situés le long de la colonne vertébrale, leur affaiblissement entraîne une scoliose.

Les muscles respiratoires sont également touchés par la maladie, généralement au moment de l'adolescence. L'altération de leur fonction est accentuée par la survenue d'une déformation de la colonne vertébrale qui gêne la respiration. Cela entraîne des difficultés à expectorer, un encombrement, une impression de souffle court et la survenue fréquente d'infections (bronchites, pneumonies). En outre, l'atteinte des muscles abdominaux rend la toux moins efficace pour dégager les voies respiratoires.

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

La maladie entraîne enfin une atteinte des muscles du tube digestif associée à des troubles du transit intestinal qui sont accrus par l'immobilisation et le manque de verticalisation. Le muscle lisse de l'intestin peine à faire progresser les aliments,

avec une tendance à la constipation. Ces troubles peuvent aller de simples ballonnements à des douleurs abdominales, voire à des complications graves comme une occlusion intestinale. Une alimentation équilibrée et riche en fibres est nécessaire dès le plus jeune âge.

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

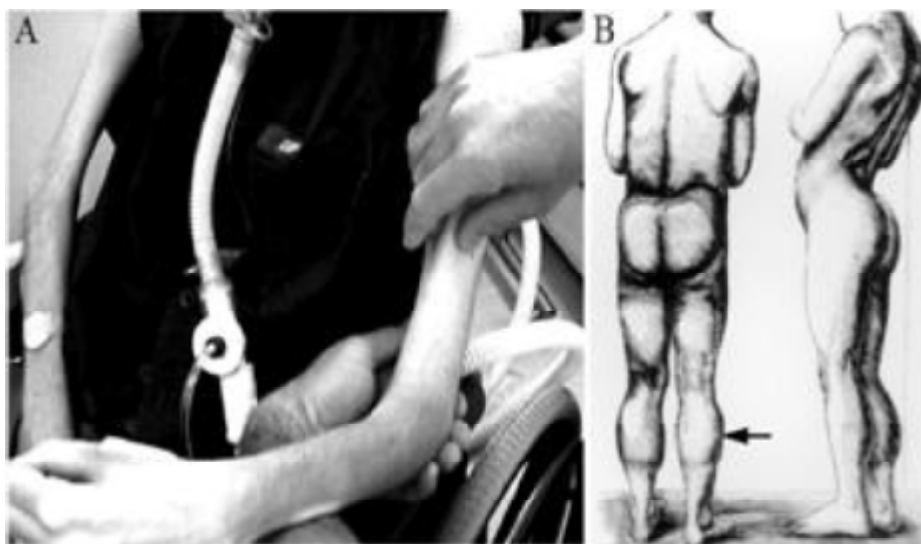


Figure 14 : Les déformations chez un patient atteint de DMD.

1-1-5 Etude biochimique :

L'étude en Western blot des différentes protéines musculaires permet une évaluation quantitative et qualitative de la dystrophine (poids moléculaire). Cette étude est indispensable pour préciser le type de déficit protéique (absence de la dystrophine dans la dystrophie musculaire de Duchenne) (**figure 15**).

La sévérité du phénotype est corrélée à la quantité résiduelle de la dystrophine présente mais aussi à la taille de celle-ci.

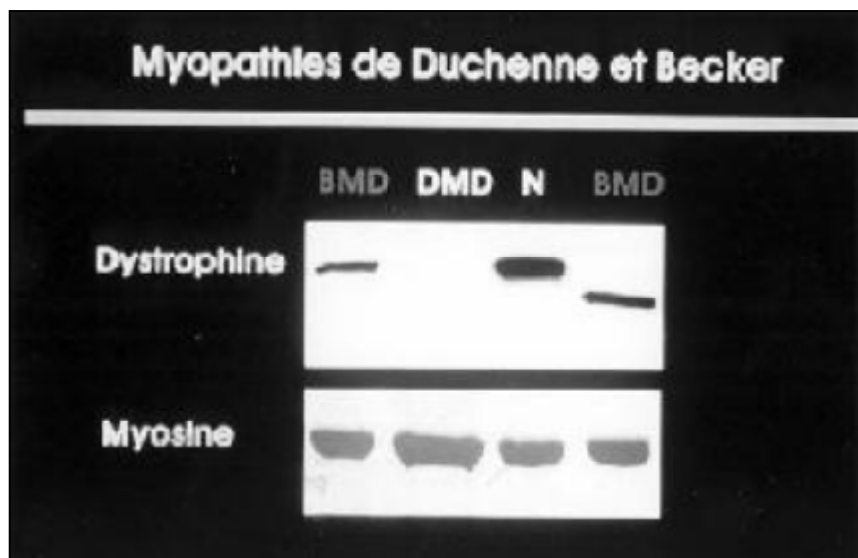


Figure 15 : Technique de Western-blot pour l'étude de la dystrophine sur muscle solubilisé [71].

- En cas de Duchenne, la bande dystrophine est absente.
 - En cas de Becker, la dystrophine est en quantité réduite et de longueur diminuée : bande fine, de migration différente (Fardeau et al, 1996).
- C'est l'examen clé qui fait la différence entre un patient atteint d'une dystrophie musculaire de Duchenne ou d'une dystrophie musculaire de Becker.

1-1-6 Les complications de la DMD :

Des conséquences variables allant de la fragilité osseuse aux difficultés urinaires :

- Une fragilité osseuse s'installe progressivement. Le manque de sollicitation mécanique des os, lié à l'immobilisation, favorise leur déminéralisation (ostéoporose). Le risque est alors la survenue de fractures au niveau des membres ou de la colonne vertébrale.

- Des problèmes nutritionnels surviennent souvent. Ils se manifestent soit par une prise de poids (voire une obésité au moment de la perte de la marche) quand les apports nutritionnels deviennent supérieurs aux besoins, soit, à l'inverse, par un amaigrissement lié à une perte d'appétit, une dépression et des difficultés à avaler (troubles de la déglutition liés à l'affaiblissement de certains muscles de la gorge).

- Une incontinence urinaire peut apparaître à un âge variable, généralement à l'adolescence. Elle résulte de l'affaiblissement des structures qui contrôlent la miction. Le phénomène est accentué par le manque de toilettes accessibles aux personnes à mobilité réduite ou par la dépendance d'un tiers pour s'y rendre. Par ailleurs, l'immobilité et l'apport insuffisant en liquides favorisent la formation de petits calculs dans la vessie ou dans les reins (lithiase urinaire) qui sont, à terme, très douloureux.

- Des troubles de la microcirculation peuvent se produire tardivement. Il s'agit le plus souvent d'une sensation de froid et de picotements au niveau des extrémités des membres, notamment des pieds, liés à un mauvais retour de sang.

– Des difficultés d'apprentissage peuvent être liées à des troubles anxieux ou dépressifs ainsi qu'à l'absence de dystrophine dans le cerveau et le cervelet.

– L'anxiété de l'enfant face à la maladie peut également entraîner des problèmes émotionnels se manifestant par des sauts d'humeur, une certaine irritabilité, voire de l'agressivité ou une baisse des performances scolaires. Quelques enfants présentent des troubles majeurs de la communication.

1-2 La dystrophie musculaire de Becker :

La dystrophie musculaire de Becker (DMB) est une maladie neuromusculaire caractérisée par une atrophie et une faiblesse musculaires progressives dues à une dégénérescence des muscles squelettiques, lisses et cardiaques. La maladie de Becker est liée à des mutations dans le gène DMD sur le chromosome X, qui entraînent un déficit partiel en protéine dystrophine et/ou une production d'une dystrophine de taille anormale, elle se transmet sur le mode récessif lié au chromosome X. Seuls les garçons ayant une anomalie sur le gène DMD sont atteints.

1-2-1 Incidence :

La DMB affecte principalement les garçons avec une incidence à la naissance de 1/18 000 à 1/ 31 000 garçons. Les filles sont habituellement asymptomatiques mais un faible pourcentage de femmes conductrices présente des formes modérées de la maladie (Forme symptomatique de la dystrophie musculaire de Duchenne et Becker de la femme conductrice).

1-2-2 Tableau clinique :

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

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

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

1-2-3 Confirmation diagnostique :

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

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

Le diagnostic prénatal est possible lorsque l'anomalie génétique a été identifiée chez les porteurs. Le conseil génétique est recommandé : toutes les filles d'un homme affecté seront conductrices et auront un risque de 50% d'avoir des garçons atteints.

1-2-4 Complications :

La maladie progresse lentement ; 40% des patients auront éventuellement besoin d'un fauteuil roulant. Chez ceux-ci, la faiblesse des muscles intercostaux et du diaphragme peut conduire à une insuffisance respiratoire restrictive. L'atteinte

cardiaque se manifeste par une cardiopathie dilatée disproportionnée par rapport à l'atteinte des muscles squelettiques.

La DMB progresse lentement avec une grande variabilité phénotypique. Malgré le fait que la maladie débute dans l'enfance, la marche autonome n'est pas perdue avant l'âge de 16 ans. L'espérance de vie peut être normale ou bien sensiblement raccourcie par la cardiomyopathie dilatée ou l'insuffisance respiratoire.

2- **Dystrophies musculaires des ceintures :**

Les dystrophies musculaires des ceintures forment un groupe de maladies progressives des muscles déterminées génétiquement ; l'atteinte concerne surtout ou d'abord la ceinture pelvienne ou scapulaire. Elles se transmettent sur le mode autosomique récessif ou dominant ; Les différents sous-groupes peuvent être différenciés par analyse des protéines ou des gènes.

Il est possible d'identifier plusieurs sous-groupes de dystrophies musculaires des ceintures de type 1 (formes autosomiques dominantes) et de type 2 (formes autosomiques récessives), en s'appuyant sur les mutations des gènes et/ou les défauts des produits des gènes.

**DYSTROPHIE MUSCULAIRE DES CEINTURES DE TRANSMISSION AUTOSOMIQUE
DOMINANTE (type1)**

Sous-Type	Chromosome	Locus	Gène	Protéine codée par le gène
<u>Type 1A</u>	<u>5</u>	q31		Myotiline
<u>Type 1B</u>	<u>1</u>	q21	LMNA	Lamine A/C
<u>Type 1C</u>	<u>3</u>	p23	CAV3	Cavéoline
<u>Type 1D</u>	<u>7</u>			

**DYSTROPHIE MUSCULAIRE DES CEINTURES DE TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE
(type2)**

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

Tableau 2 : Les différents types de dystrophie musculaire des ceintures selon le mode de transmission

On détaillera les sous types les plus fréquemment retrouvés.

2-1 La calpaïnopathie LGMD2A :

La calpaïnopathie, aussi appelée dystrophie musculaire des ceintures de type 2A, fait partie des dystrophies musculaires des ceintures (LGMD, de l'anglais 'Limb girdle muscular dystrophy'), caractérisées par une faiblesse musculaire progressive, dans lesquelles les muscles des ceintures humérale ou pelvienne sont principalement touchés. La prévalence des formes autosomiques récessives et sporadiques de la LGMD2A a été estimée à 1 pour 200 000. Plusieurs descriptions détaillées du phénotype de LGMD2A confirment sa présentation clinique relativement uniforme représentée par une atrophie musculaire symétrique associée à une hypertrophie musculaire relativement rare. Une contracture du tendon d'Achille peut être un signe précoce, et des contractures à d'autres niveaux peuvent aussi être importantes. L'atteinte de la ceinture pelvienne est présente dès le début des symptômes, ainsi que des omoplates décollées.

Le taux de créatine kinase (CK) sérique est souvent plus de 20 fois sa valeur normale. L'âge de début est très variable. Dans la plupart des cas il se situerait entre 8 et 15 ans, mais un intervalle entre 2 et 40 ans a aussi été rapporté.

Le taux de détérioration varie selon les familles, mais des variations intra-familiales ne sont pas évidentes. La LGMD de type 2A se transmet de manière autosomique récessive causée par une mutation du gène codant pour l'enzyme protéolytique calpaïne-3 (CAPN3) qui est localisé sur le chromosome 15q15. Parmi les cas de LGMD autosomiques récessives, 33% seraient dus à des mutations de CAPN3.

Cette maladie est beaucoup moins sévère que la DMD, et peut même être très peu symptomatique. Des complications respiratoires, mais non cardiaques, ont été

décrites. Un confinement au fauteuil roulant n'est pas nécessaire avant 11 à 18 ans après le début des symptômes.

2-2 Les Sarcoglycanoopathies:

Les sarcoglycanopathies ont été identifiées dans les années 1995 même si l'entité de Duchenne Fille, ou myopathie dite maghrébine, était connue. Il s'agit de dystrophie musculaire progressive de transmission récessive autosomique avec une évolution progressive assez proche de la DMD en termes d'atteintes fonctionnelles musculaires, mais l'atteinte cardiaque est plus tardive et inconstante, il n'existe pas d'atteinte cognitive. Le diagnostic repose sur l'absence d'une des protéines sarcoglycan à la biopsie musculaire. Certaines mutations sont les plus fréquentes dans les populations données avec un effet fondateur pour les déficits en gammasarcoglycan : del521T dans la population maghrébine, chez les gitans et chez les basques; Différents sous-types de LGMD peuvent être actuellement distingués grâce aux analyses des protéines et à l'analyse génétique.

2-2-1 L'alpha-sarcoglycanopathie LGMD2D :

L'alpha-sarcoglycanopathie LGMD de type 2D fait partie du groupe « dystrophies musculaires des ceintures ». Elle est due à des mutations dans le gène de l'alpha-sarcoglycane, une protéine transmembranaire faisant partie d'un complexe associé à la dystrophine ; La LGMD de type 2D se caractérise par des omoplates décollées et une hypertrophie des mollets. L'âge de début se situe entre deux et quinze ans. Une atteinte cardiaque est présente dans environ 20% des cas. L'activité créatine kinase (CK) sérique est toujours élevée. Elle se transmet de manière autosomique récessive et est causée par des mutations du gène adhalin localisé sur le chromosome 17q21 et codant pour l'alpha-sarcoglycane, une glycoprotéine associée à la dystrophine. La sévérité du phénotype est corrélée à

l'importance du déficit musculaire en alpha-sarcoglycane. La prévalence des LGMD autosomiques récessives et sporadiques a été estimée à 1 pour 175 000. En ce qui concerne les LGMD autosomiques récessives, il a été estimé que 17% d'entre elles étaient causées par une mutation du gène adhalin. Aucun traitement spécifique n'est connu et la plupart des patients nécessitent une kinésithérapie pour prévenir l'aggravation des contractures.

2-2-2 La bêta-sarcoglycanopathie LGMD2E :

La bêta-sarcoglycanopathie est une dystrophie musculaire des ceintures (LGMD) caractérisée comme toutes les LGMD par une faiblesse musculaire progressive, dans laquelle les muscles des ceintures humérale ou pelvienne sont principalement touchés. Ce sous-type, aussi appelée LGMD de type 2E, se distingue par des omoplates décollées et une hypertrophie des mollets. La prévalence globale des sarcoglycanopathies primitives dans le nord-est de l'Italie a été estimée à 1 pour 200 000. La LGMD de type 2E se transmet de manière autosomique récessive et est due à une mutation du gène codant pour le bêta-sarcoglycane, localisé sur le chromosome 4q12. L'âge de début se situe entre 2 ans et la mi-adolescence. Une atteinte cardiaque survient dans environ 20% des cas. L'activité de la créatine kinase (CK) sérique est toujours élevée. Il n'existe pas de traitement spécifique et beaucoup de patients bénéficient d'une kinésithérapie pour prévenir l'aggravation de leurs contractures.

2-2-3 La gamma-sarcoglycanopathie LGMD2C :

La gamma-sarcoglycanopathie est une dystrophie musculaire des ceintures caractérisée comme toutes les LGMD par une faiblesse musculaire progressive, dans laquelle les muscles des ceintures humérale ou pelvienne sont principalement touchés. Aussi appelée dystrophie musculaire des ceintures de type 2C, cette maladie est caractérisée par un décollement des omoplates et une hypertrophie des

mollets. L'âge de début se situe généralement en-dessous de 10 ans. Une atteinte cardiaque survient dans environ 20% des cas. L'activité créatine kinase (CK) sérique est toujours élevée. La prévalence globale des sarcoglycanopathies primitives dans le nord-est de l'Italie a été estimée à 1 sur 200 000 mais est notamment beaucoup plus élevée dans au moins deux populations de patients : la population d'origine gitane (C283Y) et les populations habitant autour de la Méditerranée, en particulier au Maghreb (del525T). La LGMD de type 2C se transmet de manière autosomique récessive et est due à une mutation du gène codant pour le gamma-sarcoglycane qui est localisé sur le chromosome 13q12. Parmi les cas de LGMD autosomiques récessives, il a été estimé que moins de 10% peuvent être incriminées à des mutations du locus 13q. Il n'existe pas de traitement spécifique et beaucoup de patients bénéficient d'une kinésithérapie pour prévenir l'aggravation de leurs contractures.

2-2-4 Dysferlinopathie LGMD2B :

La myopathie de Miyoshi (dysferlinopathie (LGMD2B)), décrite au Japon, appartient au groupe hétérogène des myopathies distales (MD). La MD de Miyoshi débute dans la deuxième décennie, classiquement par une faiblesse et atrophie des mollets, parfois asymétrique, générant une difficulté à la course ou au saut et une impossibilité à marcher sur la pointe des pieds. La faiblesse musculaire s'étend aux membres inférieurs et supérieurs. Il n'y a pas d'atteinte faciale, ni bulbaire, ni de cardiomyopathie. Le taux sérique de créatine kinase est constamment élevé de façon massive (10 à 150 fois la normale) et cette élévation est pré-symptomatique. Les tracés électromyographiques (EMG) sont de type myopathique. A la différence des autres MD, la biopsie musculaire met en évidence des lésions de type dystrophique, alors qu'il n'y a pas ou peu de vacuoles bordées. Elle peut montrer des lésions inflammatoires. L'incidence de la myopathie de Miyoshi au Japon est estimée à

1/440 000, mais des cas ont aussi été rapportés aux Etats-Unis, en Italie, Espagne, Allemagne, aux Pays-Bas et au Brésil. La MD de Miyoshi est transmise suivant un mode autosomique récessif. Le gène responsable, localisé en 2p, code pour la dysferline, une protéine membranaire constituant des fibres musculaires. Le gène de la dysferline est aussi impliqué dans la dystrophie musculaire des ceintures autosomique récessive de type 2B. Le diagnostic de la MD de Miyoshi repose sur la mise en évidence immunocytochimique d'une absence d'expression membranaire de la dysferline.

3- **La DM facio-scapulo-humérale (FSH) :**

3-1 **Le tableau clinique :**

Comme son nom l'indique, le plus souvent les symptômes affectent la face (en latin facio), les épaules (scapulo) et les bras (humerus). Ces symptômes sont les symptômes dits « classiques » de la dystrophie FSH, appelée aussi maladie de Landouzy-Déjerine. L'affaiblissement progressif des muscles de ces régions du corps constitue une part importante de cette maladie, bien que la faiblesse ne se limite pas seulement à ceux-ci. L'affaiblissement musculaire n'est pas toujours également distribué entre les deux côtés du corps. La raison de ce déséquilibre demeure pour l'instant inconnue.

La FSH est une maladie progressive, chez la plupart des personnes, les premiers symptômes apparaissent à l'adolescence limitant les activités personnelles et professionnelles des personnes atteintes. La faiblesse des muscles qui entourent les yeux et la bouche constitue souvent les premiers symptômes de FSH. Les personnes qui en sont atteintes peuvent être incapables d'arrondir les lèvres, par exemple pour siffler ou boire avec une paille ou de relever les coins de la bouche lorsqu'elles sourient. La faiblesse des muscles oculaires est aussi évidente : une

personne atteinte de FSH peut être incapable de bien fermer les paupières, ce qui entraîne des problèmes oculaires tels que la sécheresse des yeux.

La région des omoplates est l'une des principales régions d'affaiblissement des muscles chez les personnes atteintes de FSH. Celles-ci constatent une perte graduelle de stabilité des épaules.

On peut aussi constater un affaiblissement inégal des biceps, des triceps, des deltoïdes et des muscles des avant-bras, ce qui donne une impression visuelle de déséquilibre. Les muscles des hanches et les abdominaux peuvent aussi s'affaiblir, ce qui entraîne une courbature exagérée de la région lombaire. Cependant, il convient de souligner que la faiblesse peut affecter l'ensemble du corps à mesure que progresse la maladie. L'implication des muscles du pied, de la cheville, des hanches et de l'abdomen est aussi courante.

Ces pertes musculaires entraînent fréquemment une distorsion de la démarche, une incidence accrue des chutes et une augmentation du stress qui affecte le fonctionnement des muscles sains. Ceci peut de plus entraîner de la douleur, de l'inflammation et des problèmes de la colonne vertébrale. Il est important de maintenir une activité mesurée ou limitée pour préserver la force et l'amplitude articulaire des muscles sains.

La plupart des personnes qui ont la FSH ont une espérance de vie normale. Il n'existe pas de lien documenté entre la FSH et les difficultés d'apprentissage ou la déficience intellectuelle.

3-2 Etiopathogénie :

La FSH est le résultat d'une délétion ou perte génétique. Souvent, d'autres types de maladies neuromusculaires sont causés par une mutation ou une perte génétique qui touche directement la protéine ou l'enzyme dans un muscle ou un nerf. Mais dans la FSH, les mutations impliquées fonctionnent quelque peu

différemment, la perte génétique survenant dans une partie du chromosome qui affecte la façon dont les autres gènes environnants sont contrôlés. Les scientifiques et les chercheurs ne s'entendent pas sur les gènes qui sont touchés par cette perte, mais quels qu'ils soient, cette perte provoque un changement dans la façon dont les protéines et les enzymes voisins sont fabriqués, ce qui, à terme, déclenchera l'apparition des symptômes de la FSH.

3-3 Diagnostic :

Comme pour plusieurs autres formes de maladies neuromusculaires, le diagnostic est établi par un examen physique des réflexes et de la réponse sensorielle. Des tests de laboratoire, par exemple un électromyogramme (EMG) qui mesure l'activité électrique des cellules musculaires ou une biopsie musculaire, peuvent être utilisés pour confirmer le diagnostic.

Il existe un test génétique précis pour la forme la plus courante de la maladie, la FSH de type 1A qui est dû à une délétion causale sur le chromosome 4q35 ait été identifiée il y a plus de 10 ans mais la pathophysiologie moléculaire de la FSH demeure obscure ; par contre Il n'existe pas pour l'instant de test semblable pour la FSH de type 1B, le gène impliqué n'ayant pas encore été localisé avec précision. Des tests aussi précis permettent de s'assurer qu'il s'agit bien de FSH et non d'une autre maladie telle que la polymyosite ou d'autres maladies du système nerveux. Il existe aussi un test prénatal pour diagnostiquer la FSH.

4- Dystrophies myotoniques:

Elles sont dues à une accumulation dans les noyaux d'ARN messagers mutés, également porteurs du triplet ou du quadruplet anormalement répété, perturbant l'expression et l'activité de protéines de la cellule en piégeant d'autres ARN messagers et des protéines d'épissage, causant des maladies multisystémiques

touchant les muscles, les yeux, le système nerveux, l'appareil cardio-respiratoire, l'appareil digestif et les glandes endocrines.

4-1 Dystrophie myotonique de Steinert ou dystrophie myotonique de type1 :

Due à la répétition exagérée (50 à 3 000 fois au lieu de 5 à 37 fois) d'un triplet CTG dans le gène DMPK (localisé sur le chromosome 19) codant la myotonine protéine kinase, protéine impliquée dans le transfert d'énergie dans la cellule plus ce triplet situé dans le gène DMPK est répété, plus la maladie est sévère.

Début clinique à tout âge. Forme adulte jeune : myotonie prédominant au niveau des mains (difficulté à relâcher le poing), amyotrophie et déficit distal, avec parfois dysphonie et troubles de la déglutition, somnolence excessive diurne, des troubles des fonctions cognitives, de l'humeur et du comportement, des troubles du rythme et de la conduction cardiaque ainsi que des troubles respiratoires avec faiblesse et atrophie des muscles du visage, du cou, du pharynx, des avant-bras, des muscles releveurs des pieds, des abdominaux, des intercostaux et du diaphragme, troubles digestifs (constipation/diarrhée, subocclusion, mégacôlon) ; on peut avoir aussi des troubles du sommeil, et des formes de dépression.

Dans la DMS, près de 90% des malades présentent une atteinte cardiaque infraclinique qui se manifeste essentiellement par des troubles de la conduction atrio-ventriculaire, une fibrillation atriale, une tachyarrythmie ventriculaire, un prolapsus de la valve mitrale plus rarement par un angor ou une insuffisance cardiaque secondaire à une cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique. Malgré la sévérité des anomalies cardiaques démontrées lors de l'investigation, plusieurs sujets ne présentent aucun symptôme clinique. Malgré le fait que peu de sujets se plaignent de symptômes cardiaques, c'est la troisième cause de mortalité dans la DM1.

L'atteinte oculaire est assez constante chez les patients surtout à un âge adulte, qu'il faut savoir rechercher dans la famille de tout enfant atteint de dystrophie myotonique de steinert ; Les principales manifestations oculaires que l'on peut observer dans cette maladie sont l'existence de cataractes, présentes chez près de 100% des patients, et qui peuvent dans certains cas être l'unique signe de la maladie. Les autres manifestations oculaires qui ne sont pas spécifiques sont la diplopie, l'hypotension intra-oculaire et les kératites.

D'autres manifestations sont assez spécifiques de ce type de dystrophie ; celui au niveau de la peau et des phanères : La calvitie existe chez environ 80% des patients masculins, elle est précoce fronto-temporale et son étendue est en général corrélée avec la gravité de la maladie, elle est rare chez les femmes. Les autres systèmes pileux peuvent être touché mais à moindre degré. La peau est souvent blanchâtre, amincie, sèche, parfois rugueuse et hyperkeratosique. Par ailleurs, les ongles sont normaux.

Les atteintes et l'évolution sont variables pouvant atteindre un stade de grande invalidité 15 à 20 ans après son apparition (perte de la marche et déficit intellectuel). Généralement, plus la maladie débute tôt, plus elle est sévère. La forme infantile peut s'associer à des troubles neuropsychologiques prédominants associés à des difficultés scolaires ; il existe aussi une forme congénitale : hypotonie néonatale majeure responsable d'une détresse respiratoire, pieds bots et troubles de succion et de déglutition.

Le conseil génétique difficile à cause du phénomène d'anticipation (âge de révélation de la maladie plus précoce et sévérité plus importante de la maladie au fil des générations), variable selon le sexe du parent transmetteur ; Test présymptomatique et test prénatal sont possibles à réaliser.

4-2 Dystrophie myotonique de type 2 (dite aussi PROMM) :

Autre forme de dystrophie myotonique autosomique dominante, due à un quadruplet de nucléotides (CCTG), répété de 75 à plus de 11 000 fois dans le gène ZNF9 (localisé sur le chromosome 3) codant une protéine doigt de zinc.

Débute dans l'enfance ou à l'âge adulte par une myotonie, une amyotrophie et une perte progressive de la force musculaire (dystrophie) des muscles proximaux des membres volontiers associées à des myalgies, une cataracte et une calvitie souvent présentes.

L'Atteinte cardiaque (troubles du rythme) moins fréquente et les anomalies d'autres organes beaucoup plus modérées que dans la dystrophie myotonique de Steinert ; dans cette forme il n'y a pas de phénomène d'anticipation ni de forme congénitale démontrés jusqu'ici ; l'évolution en règle est plus favorable que celle de la dystrophie myotonique de Steinert.

5- Les DM par déficit en protéine de la membrane nucléaire :

Ce type de DM est dû à une pathologie de la lamina nucléaire (tapisse la face interne de l'enveloppe nucléaire). Deux gènes sont responsables de cette maladie. La transmission est soit récessive à l'X pour le EMD. Les modes de transmission sont : liés au sexe, autosomique dominant ou récessif. Deux gènes sont connus codant des protéines ubiquitaires de l'enveloppe nucléaire : EMD codant l'émerine pour les DMED liée à l'X et LMNA codant les lamines A/C pour les DMED autosomiques. Environ 45% des patients ne sont pas porteurs de mutations de ces 2 gènes, suggérant l'implication d'autres gènes ; ainsi il existe 3 formes : la dystrophie musculaire d'emery-Dreifuss autosomique dominante ; la DM d'Emery Dreifuss autosomique récessive et la DM d'Emery-Dreifuss liée à l'X.

5-1 Tableau clinique :

La dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (DMED) est caractérisée par une faiblesse et une atrophie musculaires associées à des rétractions tendineuses précoces et une cardiomyopathie ; La prévalence est estimée à 1/300 000.

La triade clinique comporte : 1) des rétractions tendineuses débutant dans la petite enfance (tendons d'Achille, coudes, rachis), qui s'aggravent progressivement, limitant le jeu articulaire ; 2) une faiblesse et une atrophie musculaires lentement progressives (huméro-péronière puis plus diffuse) ; 3) une atteinte cardiaque le plus souvent après 20 ans caractérisée par des troubles conductifs et rythmiques et une cardiomyopathie dilatée. Cette atteinte peut être responsable de morts subites (parfois inaugurales) et d'accident ischémiques d'origine embolique.

La sévérité et la progression sont variables d'une famille à une autre et au sein d'une même famille.

5-2 Le diagnostic positif :

Le diagnostic repose sur la triade clinique (atteinte cardiaque pouvant être absente initialement). L'imagerie musculaire peut montrer une atteinte isolée des jumeaux internes évocatrice aux premiers stades de la maladie. Pour les formes liées à l'X, l'immunodétection de l'émerine sur divers tissus (muscle, lymphoblastes, peau) montre l'absence ou la diminution de l'émerine, confirmée par l'analyse du gène.

Pour les formes autosomiques, seule l'analyse moléculaire directe du gène LMNA pose le diagnostic.

VI. Les complications :

1-L'atteinte respiratoire :

La détérioration de la fonction pulmonaire (syndrome restrictif) est proportionnelle à la perte de la force motrice des membres supérieurs. Avec l'évolution on observe une diminution de l'efficacité de la toux et donc une fragilité face aux infections des voies respiratoires.

Une capacité vitale < 30% correspond à une atteinte respiratoire sévère entraînant une insuffisance respiratoire chronique, cause la plus fréquente de décès.

2- L'atteinte cardiaque :

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

Les troubles du rythme ou de la conduction cardiaque provoquent des palpitations, une arythmie, voire des étourdissements. Il n'existe pas forcément de liens entre la gravité de la paralysie des muscles et les problèmes cardiaques. Cependant, l'atteinte cardiaque peut aussi passer inaperçue, elle doit être recherchée chez tous les malades à cause du risque possible de mort subite ; On retrouve des anomalies précoces à l'ECG (90% cas). L'incidence de la cardiomyopathie augmente avec l'âge (présente chez la moitié des sujets à 18 ans), mais elle reste très longtemps asymptomatique.

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

3- Les complications orthopédiques :

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

Dans la forme mineure, les déformations sont moins évidentes, plus faciles à corriger et parfois absentes dans les formes les plus modérées. Il n'existe aucun trouble de la croissance. La lordose est fréquente contrairement à la scoliose qui reste de toute façon mineure. A l'opposé, dans les formes intermédiaires on trouve souvent des cyphoses. Il faudra bien rechercher des déformations mineures qui passent le plus souvent inaperçues contrairement à la forme à évolution rapide, Le développement progressif d'une scoliose nécessitera une correction chirurgicale.

4- Les autres complications :

4-1 Nutritionnelle et digestif :

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

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

4-2 Cognitive :

Certains patients ont un profil cognitif spécifique sans retard mental global. Des troubles de performances verbales, de l'attention peuvent se voir. Un petit pourcentage des enfants présente des troubles relationnels et du comportement sévères voire graves. Le raisonnement peut être d'acquisition lente voire imparfaite. Ces acquisitions sont dysharmonieuses avec certaines difficultés pour certains domaines notamment ceux qui réclament des capacités d'abstraction.

4-3 Vésico-sphinctérien :

On observe une augmentation du nombre des mictions par jour et une diminution du délai pendant lequel le garçon peut se retenir. Dans les formes lentes, aucun signe n'a été rapporté.

VII. La prise en charge :

Une prise en charge multidisciplinaire est indiquée dont les principales objectifs sont la prévention des déformations articulaires, la prévention des complications respiratoires et cardiaques.

1-Kinésithérapie motrice :

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

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

- La kinésithérapie : mouvements passifs, postures faites avec précaution, kinésithérapie active : d'une part, les conseils destinés à limiter l'activité, (notamment des enfants) et les conseils purement kinésithérapiques qui consistent à proposer des exercices, ou des contractions musculaires par le biais de l'électricité. Chaque cas est particulier et aucun conseil général ne peut être donné. C'est donc le médecin rééducateur qui prescrira le type d'effort souhaitable pour chaque malade mais aussi pour chaque groupe musculaire. L'inaction et le maintien au lit sont à l'opposé très préjudiciables.

2- Prise en charge respiratoire :

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

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

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

3– Prise en charge cardiaque :

Une Consultation cardiologique annuelle est indiquée, avec une échographie cardiaque avant l'âge de 10 ans puis de façon annuelle associée à un ECG, et un Holter.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque dès les premiers signes détectés par un inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ; Dans certaines équipes les IEC sont prescrits systématiquement dès l'âge de 10 ans en prévention primaire ; mais on n'observe pas de corrélation connue entre la gravité de l'atteinte musculaire et l'atteinte cardiaque.

4– Traitements nutritionnels :

Dépister les fausses routes par l'observation des difficultés qu'ont les patients à avaler est nécessaire. Leur prévention amène à modifier l'alimentation en changeant les textures et en réalimentant par des produits complémentaires en cas d'apport calorique insuffisant. Un traitement précoce (école de la déglutition) peut être proposé afin d'éduquer les enfants malades à une mastication efficace et à une déglutition correcte. Une bonne communication entre l'éducateur ou la famille et ces patients permet d'éviter les angoisses liées à la peur de la fausse route. Le malade doit donc être sensibilisé à parler de ses problèmes bien souvent tus et cachés.

5– Prise en charge sociale :

Aides à l'indépendance et à l'autonomie

Le fauteuil roulant électrique (FRE) permet une autonomie aux patients dystrophiques qui nécessite de faire intervenir une équipe labellisée pour déterminer et valider le choix du FRE le mieux adapté. Le prix d'achat peut dépasser le prix d'une automobile en fonction des options nécessaires (verticalisation, lift, multipositions...).

Beaucoup d'aides techniques sont disponibles sur le marché. Il est primordial que le patient soit conseillé sur la pertinence des achats par un ergothérapeute ou un kinésithérapeute.

Autres aides techniques : Planche de transfert, sièges-bain (hamac, hydrauliques...) lève-personnes, lit médicalisé, ordinateur, contrôle d'environnement.

Il est important de proposer une prise en charge globale de ces enfants le plus tôt possible par des équipes spécialisées par des services de médecine physique et réadaptation pédiatrique ; Ces équipes permettent un accompagnement précoce de l'enfant et de sa famille avec de mesures visant à lutter contre l'aggravation des déficiences, des incapacités et du handicap.

Les consultations médicales spécialisées pluridisciplinaires s'imposent pour le suivi respiratoire, orthopédique, pneumologue spécialisé, chirurgien orthopédiste et cardiologue seront les partenaires incontournables de la prise en charge médicale. Il est préférable que l'enfant et sa famille les rencontrent bien avant l'apparition des symptômes afin d'établir ensemble la surveillance et le projet de soins. L'idéal est que ces rencontres aient lieu en présence du médecin de l'équipe de rééducation qui assure le suivi global et régulier du patient.

6- Les thérapeutiques :

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

- La corticothérapie a prouvé son efficacité (ralentissement de la progression de la maladie) dans l'amélioration de la fonction motrice en retardant notamment la perte de la marche. (Tout début d'utilisation en France).

- Les biphosphonates (AREDIA) permettent une diminution des douleurs et peut être des fractures en lien avec l'ostéoporose.
- Les IEC sont utilisés, pour leur action inotrope +, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (action en préventif en cours d'étude).
- Les thérapies génique et cellulaire sont encore des techniques à l'état de recherche.

Les corticostéroïdes :

L'utilisation des corticostéroïdes est présentement la seule approche permettant aux patients dystrophiques d'améliorer leur qualité de vie. Les corticostéroïdes peuvent augmenter la stabilité des membranes musculaires et donc diminuer le taux de relâchement d'éléments cytoplasmiques et de débris cellulaires. Cette particularité a pour effet d'aider à supprimer la réponse inflammatoire ainsi que la fibrose qui en résulte. En plus de réduire l'inflammation, il a été démontré que ces médicaments peuvent augmenter l'hypertrophie des fibres musculaires et affecter la myogenèse. À long terme, la prescription de corticoïdes comme la prednisone parvient à retarder le déclin des fonctions respiratoires et réduit considérablement le besoin de chirurgie de la colonne vertébrale. Son utilisation permet également un accroissement modéré de la force musculaire. Disponible au Canada et en Europe mais non aux États-Unis, le déflazacort est aussi efficace que la prednisone et à l'avantage de présenter moins d'effets secondaires indésirables.

Toutefois, l'utilisation de corticostéroïdes est encore mitigée. Certains invoquent le manque d'information quant aux effets in vivo qu'ont ces médicaments sur la réparation et la nécrose du muscle squelettique. Pour d'autres, il n'est pas encore clair que le rapport entre les effets bénéfiques et les effets négatifs des corticostéroïdes est avantageux. Parmi les effets négatifs associés à l'utilisation des

corticostéroïdes, notons un retard de croissance, un gain de poids, de l'acné, de l'hirsutisme, le syndrome de Cushing et une contribution potentielle à l'accroissement du risque d'ostéoporose.

Les aminoglycosides

Ne pouvant s'appliquer qu'à une faible proportion des patients atteints, l'utilisation d'aminoglycosides demeure la seule approche pharmacologique pouvant potentiellement corriger le déficit moléculaire. Les « aminoglycosides » sont des antibiotiques ayant la capacité de permettre aux polymérases de continuer la traduction d'un gène au-delà d'un codon-stop. Grâce à cette habileté, l'administration de ces antibiotiques pourrait restaurer la dystrophine chez 10 à 15 % des patients DMD ; c'est-à-dire les patients porteurs d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine. À titre d'exemple, la gentamicine permet à la machinerie cellulaire d'outrepasser le codon-stop UAG. Chez la souris mdx, l'administration de cet antibiotique a permis d'assurer une protection contre les bris musculaires grâce à la restauration de la dystrophine pleine longueur sous la membrane des muscles squelettiques. Bien que le premier essai clinique chez l'humain n'a malheureusement pas eu le succès escompté ; la rectification de certains paramètres pourrait néanmoins permettre de conserver un certain espoir pour les essais futurs.

Les traitements du futur (la recherche) ?

Les greffes de myoblastes consistent à injecter des cellules musculaires à un stade indifférencié afin qu'elles colonisent les différents muscles. Malheureusement, ce traitement pose différents problèmes techniques qui restent à résoudre.

Le génie génétique semble plus prometteur : la thérapie génique consiste à injecter la partie défectueuse de l'ADN (du gène) permettant ainsi de fabriquer la

protéine manquante afin qu'elle colonise les muscles atteints. Cette technique pourra également corriger l'ADN défaillant du malade.

Le dépistage :

Les techniques de dépistage permettent dès à présent d'effectuer des tests anténataux, mais aussi de dépister les " femmes conductrices (porteuses du gène mais non malades, susceptibles de le transmettre à leurs enfants mâles). Le dépistage ne se conçoit que pour les femmes à risque déjà connues comme porteuses après la naissance d'un premier enfant atteint. Cependant, la maladie étant dans 30 % des cas due à une néomutation sans anomalie familiale connue, ces cas restent inaccessibles au dépistage. Le problème numéro un du dépistage est la dispersion, voire le refus de certaines familles d'accepter les prélèvements sanguins. Le concours de tous est donc nécessaire pour aider à la mobilisation des familles.

CONCLUSION :

Les dystrophies musculaires sont un groupe de maladies qui se caractérisent par une faiblesse et une dégénérescence progressive des muscles du corps. Ceux-ci s'atrophient peu à peu, c'est-à-dire qu'ils perdent leur force et leur volume.

Ce sont des maladies génétiques qui peuvent commencer dès la naissance, pendant l'enfance ou encore à l'âge adulte. Elles sont dues à une anomalie (ou mutation) d'un gène nécessaire au bon fonctionnement des muscles ou à leur développement. Lorsque ce gène est muté, les muscles ne peuvent plus se contracter normalement, ils perdent leur vigueur et dégénèrent.

Une quarantaine de gènes différents sont impliqués dans les dystrophies musculaires. Le plus souvent, ce sont des gènes qui « fabriquent » des protéines situées dans la membrane des cellules musculaires.

Il en existe plus de 30 formes, qui diffèrent par l'âge d'apparition des symptômes, les muscles touchés et la gravité. Ce sont des maladies qui s'aggravent progressivement et pour lesquelles il n'existe pas de traitement. La plus connue et la plus fréquente des dystrophies musculaires est la dystrophie musculaire de Duchenne.

Les muscles touchés en cas de dystrophie musculaire sont principalement ceux qui permettent les mouvements volontaires, en particulier les muscles des jambes et des bras. Les muscles respiratoires et le cœur peuvent parfois être atteints.

L'évolution des dystrophies musculaires est très variable d'une forme à l'autre, mais aussi d'une personne à l'autre. Certaines formes évoluent rapidement,

conduisant à la perte précoce de la marche et à des complications cardiaques ou respiratoires parfois fatales, tandis que d'autres évoluent très lentement.

Avoir des antécédents familiaux de dystrophie musculaire et si les parents ont déjà eu un enfant atteint de dystrophie musculaire, prédispose au risque que les futurs enfants soient également atteints.

Si une personne est porteuse du gène de la maladie, il n'y a aucun moyen de prévenir l'apparition des symptômes. Cependant, les couples ayant des antécédents familiaux de la maladie peuvent consulter un conseiller en génétique afin de connaître leurs risques de donner naissance à un enfant atteint de la maladie. Aujourd'hui, des tests de dépistage permettent de déceler la maladie, avant la naissance ou même avant l'implantation de l'embryon dans l'utérus (diagnostic prénatal ou préimplantatoire).

Dans notre contexte il existe un seul centre spécialisé celui de l'hôpital de spécialité à Rabat donc on a toujours des difficultés à établir un diagnostic étiologique histologique et génétique.

Pour la prise en charge respiratoire, cardiaque et orthopédique d'un patient atteint de dystrophie musculaire ; on ne dispose pas dans notre service d'une équipe multidisciplinaire spécialisée en DM, ainsi tous les patients sont dirigés vers des consultations spécialisées parfois dans des services différents voire même dans des hôpitaux différents ; ce qui implique dans certains cas des abandons de suivis et la survenue d'avantage de complications.

RESUME :

La dystrophie musculaire (DM) est une maladie héréditaire qui se caractérise par une faiblesse et une dégénérescence progressive des muscles volontaires. Une insuffisance de protéine musculaire, appelée dystrophine, est la cause principale de cette maladie. Plusieurs formes existent, mais la plus fréquente chez les enfants est celle de Duchenne.

Nous rapportons une étude rétrospective colligeant les cas de DM suivis au sein du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès durant une période de 8ans. Nous analysons les aspects épidémiologiques et cliniques et nous évaluons les différents types de la maladie ainsi que la difficulté du diagnostic étiologique.

Nous colligeons 63 cas ; avec prédominance masculine de 69.8%.L'âge de consultation est en moyenne de 7.5ans, avec un âge d'apparition des symptômes qui est de 7ans.

Le motif de consultation était fait de trouble de la marche dans 59%, et perte de la marche dans 12%.

Sur le plan séméiologique, le tableau clinique était fait de déficit musculaire de la ceinture pelvienne dans 60% et des deux ceintures dans 14%.

Nous avons trouvé des difficultés à établir un diagnostic étiologique par contraintes de réalisation d'étude génétique chez tous nos patients qui ne pouvaient se déplacer aux seuls deux centres qui existe celui de Rabat ou Casablanca, pour l'étude histologique de la biopsie musculaire donne rarement un résultat par manque d'unité spécialisée;

Le dosage de CPK est élevé dans 93% des cas.

3 malades sont déjà suivis pour des complications respiratoires ; cependant chez les malades ayant bénéficié d'une échographie cardiaque on n'a pas trouvé d'anomalie.

A travers notre étude nous voulons faire reconnaître la sémiologie d'un syndrome myopathique, connaître la clinique et la génétique de la dystrophie musculaire la plus fréquente (Duchenne) et savoir l'intérêt de la prise en charge médicale qui doit être multidisciplinaire : médicale, sociale et psychologique.

BIBLIOGRAPHIE

- 1– Informations sur l'usage de la thérapie BEMER dans le traitement de la dystrophie musculaire ; Akademie für Bioenergetik ; Schliessa 12
- 2– Brigitte chabrol ; olivier dulag ; josette manchini ; gérard ponsot ; michel arthuis ; Neurologie pédiatrique, 3eme édition Flammarion.
- 3– Tortora 1994.
- 4– Lindstedt, McGlothlin et al. 1998 ; Sauleda, Gea et al. 1998.
- 5– Champion 1984 ; Huard, Li et al. 2002.
- 6– Avancées médico-scientifiques ; Fiche Technique Savoir et Comprendre, AFM, 2008.
- 7– Schafer, Knauf et al. 2006.
- 8– Blau, Webster et al. 1990.
- 9– Adaptation de Skuk et al. 2004
- 10– Irintchev, Zweyer et al. 1997; Bockhold, Rosenblatt et al. 1998.
- 11– Luz, Marques et al. 2002.
- 12– Darin N, Tulinius M, Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. Neuromuscul disord 2000, 10: 1–9.
- 13– Meryon 1851.
- 14– Emery and Emery 1993.
- 15– Duchenne 1861; Hoffman 1993
- 16– Bonilla, Younger et al. 1990.
- 17– Monaco, Neve et al. 1986; Hoffman, Brown et al. 1987; Hoffman, Fischbeck et al. 1988.
- 18– Monaco, Neve et al. 1986.

- 19– Koenig, Hoffman et al. 1987; Mandel 1989.
- 20– Caskey, Nussbaum et al. 1980.
- 21– Penn, Lisak et al. 1970 ; Zimowski, Fidzianska et al. 2006.
- 22– Caskey, Nussbaum et al. 1980; Williams, Thompson et al. 1983.
- 23– McKusick 1966–2003; Hoffman 1993.
- 24– Monaco, Bertelson et al. 1988 ; Koenig, Beggs et al. 1989.
- 25– Emery, AEH, Munton F. Duchenne muscular dystrophy.Oxford, Oxford University Press, 2003.
- 26– Hoffman, Brown et al. 1987.
- 27– Leger, Augier et al. 1991.
- 28– Watkins, Hoffman et al. 1988; Zubrzycka–Gaarn, Bulman et al. 1988.
- 29– Pons, Augier et al. 1990.
- 30– Pons, Augier et al. 1990; Leger, Augier et al. 1991; Pasternak, Wong et al. 1995.
- 31– Leger, Augier et al. 1991.
- 32– Harper, Hauser et al. 2002.
- 33– Schoenwaelder and Burridge 1999.
- 34– Ervasti and Campbell 1993; Pasternak, Wong et al. 1995.
- 35– Pasternak, Wong et al. 1995.
- 36– Vainzof, Zatz et al. 1985; Hoffman 1993.
- 37– Judge, Haraguchiln et al. 2006.
- 38– Brenman, Chao et al. 1995; Grady, Grange et al. 1999; Rando 2001.
- 39– Fitzpatrick, Barry et al. 1986; Bresolin, Castelli et al. 1994.

- 40– Dr Gillian Butler–Browne, Institut de Myologie, UMRS 974 – UPMC Université Paris 6 / U974 – Inserm / UMR7215 – CNRS/AIM – Décembre 2012.
- 41– Dr Rosaline QUINLIVAN ; Orphanet ; Septembre 2009.
- 42– Dr Elena DI GIANANTONIO ; Calpaïnopathie primaire Dystrophie musculaire des ceintures par déficit en calpaïne LGMD2A ; Avril 2004
- 43– Kefi M, Amouri R, Driss A et al, Phenotype and sarcoglycan expression in tunisian LGMD 2C patients sharing the same del251–T mutation. Neuromuscul Disord, 2003, 13 (10); 779–787.
- 44– Trabelsi M, Kavian N, Daoud F et al, Revised spectrum of mutations in sarcoglycanopathies, Eur J Hum genet, 2008, 16 (7 ; 793–803.
- 45– Dr Anneke VAN DER KOOI ; Alpha–sarcoglycanopathie Dystrophie musculaire des ceintures par déficit en alpha–sarcoglycane LGMD2D ; octobre 2004.
- 46– Dr Anneke VAN DER KOOI ; Bêta–sarcoglycanopathie, Dystrophie musculaire des ceintures par déficit en bêtasarcoglycane LGMD2E ; octobre 2004.
- 47– Dr Anneke VAN DER KOOI ; gamma–sarcoglycanopathie, Dystrophie musculaire des ceintures par déficit en gamma–sarcoglycane LGMD2E ; octobre 2004
- 48– Dr Isabelle PENISSON–BESNIER ; Avril 2004
- 49– Monographie Myoline, AFM, 1995.
- 50– Dr Rabah BEN YAOU ; Dr Gisèle BONNE ; Juillet 2007
- 51– A systematic review and meta–analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. Neuromuscul Disord. 2014 Mar 22.
- 52– dystrophie musculaire ; site internet passeport–santé.

- 53– Dr François Rivier ; UFR de Médecine –Université Montpellier I Service de Neuropédiatrie –Hôpital Gui de Chauliac
- 54– Jean de Recondon, Anne Harie de Recondo ; Pathologie du muscle strié, de la biologie cellulaire à la thérapeutique ; Flammarion médecine–science 2001.
- 55– C. Fernandez, A. Maues de Paula, D. Figarella–Branger, J.–F. Pellissier ; Biopsie musculaire ; EMC
- 56–Dystrophie myotonique de Steinert ; Monographie myoline. Mai 1993 ; Association française contre les myopathies.
- 57–Godeau P, Piette J, Herson S ; Traité de médecine. 2nd édition tome2. Section 17 ; Neurologie, 3ème partie, chapitre 68, pathologie musculaire par Fardeau M Paris. Flammarion, 1987, 3131–4.
- 58– C.Fernandez, A. Maues de Paula, D.Figarella–Branger, J.–F.Pellisier ; biopsie musculaire ; EMC
- 59– Dr C de LATTRE – L’Escale – MPR pédiatrique CHU Lyon Sud ; pathologies neuromusculaires chez l’enfant
- 60– bureaux de dystrophie musculaire canada ; diagnostic et suivi de la dystrophie musculaire de duchenne Guide à l’usage des familles.
- 61– Hélène Rivière ; Association Française contre les Myopathies (AFM) ; université de rennes.
- 62– Christian Gilardeau ; Association française contre les myopathies (AFM).
- 63– Hayes and Williams 1998 ; université laval, dystrophie musculaire de duchenne.
- 64– Sussman 2002 ; université laval ; dystrophie musculaire de duchenne.
- 65– Barton–Davis, Cordier et al. 1999.
- 66– Wagner, Hamed et al. 2001.
- 67– Harper PS; Myotonic dystrophy, 2nd edition; London: WB Saunders, 1989.

68– Bell,J; Dystrophia myotonica and Allied diseases treasury of human inheritance.

Cambridge: Cambridge University Press, 1948.

69– Thomasen E; Myotonia, Aarhus: Universitetsforlaget ; 1948.

70– Dyken PR, Harper P ; Congenital dystrophia myotonica ; Neurology 1973, 23:
465–473.

71– Bensghir Samira, mémoire pour un master en biologie moléculaire ; université
Mentouri Constantine, 1996.