



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université de Larbi Tébessi –Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie Appliquée

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mise en évidence des myopathies chez des patients de la wilaya de Tébessa

Présenté par :

Melle. DJELLABI. Abir

Melle. KHERNENE. Zaineb

Devant le jury:

Dr. TOUMI. Nassima

MCB U. de Tébessa

Promotrice

Dr. TALB. Salima

MCA U. de Tébessa

Présidente

Melle. ZIANI. Sawsene

MAA U. de Tébessa

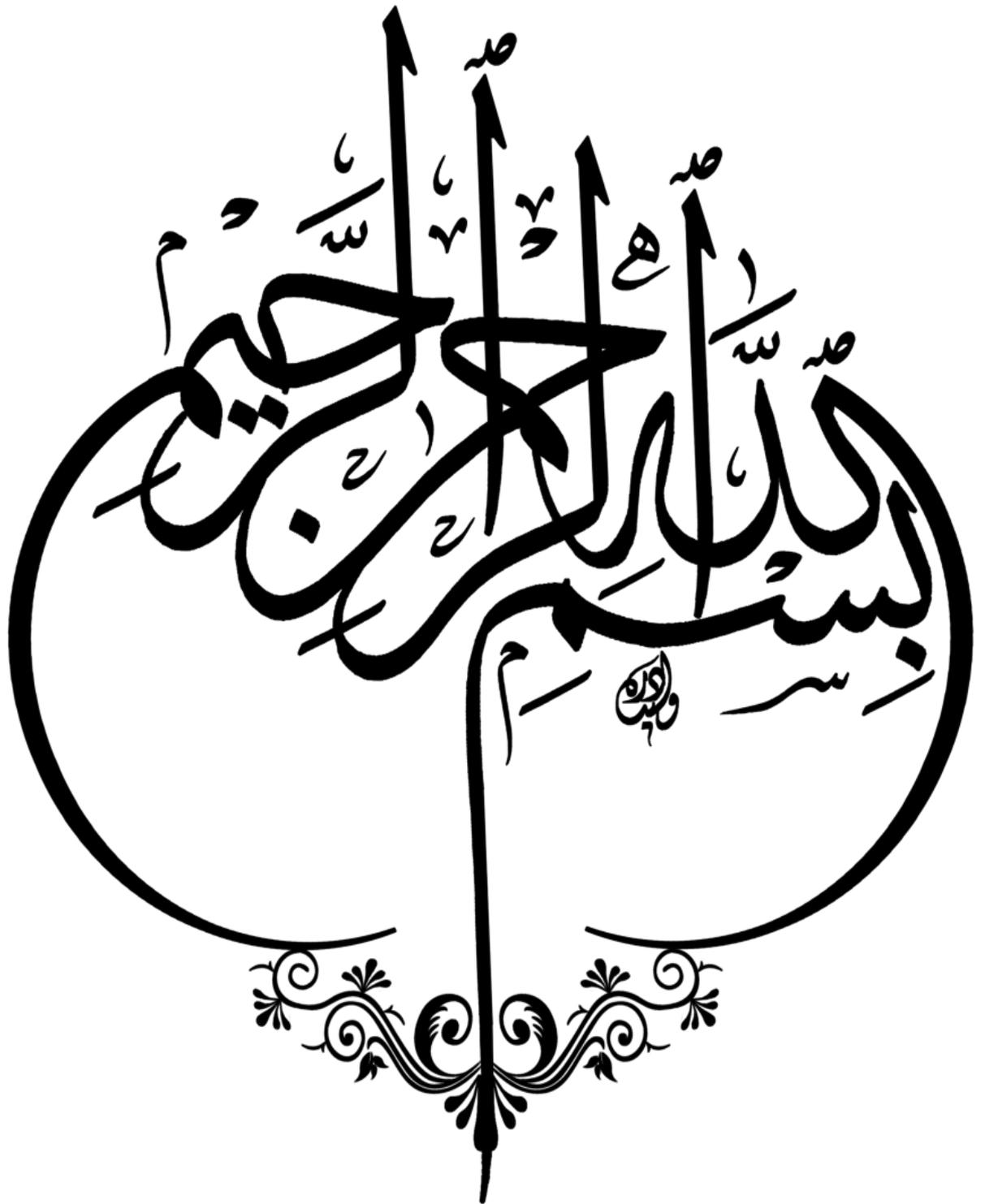
Examinatrice

Date de soutenance : 16/06/2019

A 14 :00h

Note :

Mention :



ملخص

لقد كان مرض فشل العضلات موضوعًا لكثير من الأبحاث، حيث أنه مرض يصعب للغاية تشخيصه وتحديد هويته، نظرًا لعدم تجانسه. أصل هذا المرض إما وراثي أو مكتسب، حيث يتجلى في أشكال سريرية عديدة والتي يتراوح عددها إلى حوالي 200 نوع.

هدفنا في هذه الدراسة هو تسليط الضوء على الجوانب الوبائية والسريية والوراثية للفشل العضلي في ولاية تبسة ومحاوله العثور على مسببات هذا المرض.

لهذا قمنا بجمع حوالي 85 مريضًا يعانون من هذا المرض، وهذا ما قد تم ذكره في الوسائل والطرق المستعملة في هاته الدراسة، حيث احتوت هذه المجموعة علا كلا الجنسين (ذكر، أنثى)، والتي تتراوح أعمارهم بين 3 إلى 66 عامًا، لكننا قد قمنا بالتركيز بشكل أساسي على 60 حالة. والتي تم العثور من خلالها على الفئة العمرية الأكثر تضررا بهذا المرض لتكون من 18 إلى 30 سنة (مرحلة الطفولة) بمعدل 33,33%. ويلاحظ فيها غلبة الذكور بنسبة جنسية 1,6. وكذلك 75% من هذه الفئة يعانون من مستوى منخفض من التعليم. كما أن لديهم تاريخ عائلي في ظهور هذا المرض (58,34%) والذي يتفاقم بسبب ظاهرة زواج الأقارب.

كشفت التحليلات الإحصائية للدراسات المقارنة بين مجموعتي المصابين وغير المصابين بهذا المرض اختلافات كبيرة، وخاصة فيما يتعلق ببعض المعلومات الكيميائية الحيوية مثل HDL، الكرياتينين، CPK، transaminase. أما فيما يتعلق بالمضاعفات الناجمة عن الفشل العضلي، فلقد وجدنا أن تواتر مشاكل الجهاز التنفسي كان 33,34%، تليها مشاكل أخرى في القلب (18,33%).

بالنظر إلى النسبة المئوية الكبيرة من زواج الأقارب في منطقة تبسة، فمن الواضح أنه يمثل أحد العوامل الرئيسية التي تزيد من وتيرة ظهور هذا المرض. حيث أنه يشجع على ظهور الصفات المتنحية للأفراد، وبالتالي يؤدي إلى تكوين مصاب متجانس الأليلات.

الكلمات المفتاحية:

فشل عضلي، عدم تجانس، تاريخ عائلي، زواج الأقارب، صفة متنحية.

Résumé

La Myopathie a fait l'objet de nombreuses recherches, c'est une maladie extrêmement difficile à diagnostiquer et à identifier, à cause de son hétérogénéité. L'origine de cette pathologie est soit génétique soit acquis, en se manifestant en plusieurs formes cliniques allant jusqu'à 200 types.

Notre objectif est de mettre en évidence les aspects épidémiologiques, cliniques et héréditaires des myopathies dans la wilaya de TEBESSA et d'essayer de trouver l'étiologie de cette maladie.

Pour cela nous avons recueilli au total 85 patients atteint de Myopathie est ce mentionné dans matériel et méthode répartis entre les deux sexes (hommes, femmes), leurs âges varient de 3 à 66 ans, mais nous nous sommes concentrés principalement sur 60 cas. On a constaté que la tranche d'âge la plus touchée par la pathologie est celle de 18 à 30 ans (Forme juvénile) avec un taux de 33,33 %. Une prédominance masculine est observée avec un sexe ratio de **1,6**. Ainsi que 75 % des myopathes ont un niveau d'instruction bas.

La plupart des Myopathes ont des antécédents familiaux (58,34 %) aggravés par un mariage consanguin.

Les analyses statistiques des études comparatives entre les groupes des témoins et les cas ont révélé des différences significatives surtout à propos de quelques paramètres biochimiques tel que : HDL, Créatininémie, Transaminase, CPK. En ce qui concerne les complications issues de la myopathie, nous avons constaté que la fréquence des problèmes respiratoires étaient majoritaires avec 33,34 %, suivie des problèmes cardiaques (18,33 %).

Vu le grand pourcentage de la consanguinité dans la région de Tébessa, il est évident qu'elle représente l'un des facteurs majeurs qui augmentent la fréquence de l'apparition de la myopathie. Ceci favorise l'apparition des caractères récessifs des individus et conduit ainsi à la formation des homozygotes atteints.

Mot clé :

Myopathie, hétérogénéité, histoire familiale, consanguinité, caractère récessif.

Abstract

Myopathy has been the subject of much research. It is a disease extremely difficult to diagnose and identify, because of its heterogeneity. The origin of this disease is either genetic or acquired, manifesting itself in several clinical forms ranging from up to 200 types.

Our objective is to highlight the epidemiological, clinical and hereditary aspects of myopathies in the wilaya of TEBESSA and to try to find the etiology of this disease.

For this we collected a total of 85 patients with Myopathy and this mentioned in material and method used in this research and this group contained both sexes (male, female), their ages vary from 3 to 66 years. But we focused mainly on 60 cases.

The age group most affected by the pathology was found to be 18 to 30 years (juvenile form) at a rate of 33,33%. A male predominance is observed at a sex ratio of 1,6, and also 75% of Myopathies have a low level of education.

Most Myopathies have a family history (58.34%) aggravated by a consanguineous marriage.

Statistical analyzes of comparative studies between control groups and cases revealed significant differences, especially with respect to some biochemical parameters such as: HDL, creatinine, Transaminase, CPK. Regarding the complications resulting from myopathy, we found that the frequency of respiratory problems was 33.34%, followed by heart problems (18.33%).

Given the large percentage of consanguinity in the Tébessa region, it is clear that it represents one of the major factors that increase the frequency of the onset of Myopathy. This promotes the appearance of recessive traits of individuals and thus leads to the formation of affected homozygotes.

Keyword :

Myopathy, heterogeneity, family history, consanguinity, recessive trait.

Remerciement

Je voudrais tout d'abord à remercier Dieu qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long du travail et m'a inspiré les bons pas et les justes reflexes. Sans sa miséricorde, ce travail n'aura pas abouti.

*Je voudrais dans un premier temps remercier, notre encadrant **Dr.TOUMI NASSIMA**, pour l'orientation, la confiance, la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port. Qu'elle trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.*

*Nous remercions les membres du jury **Melle Zaini .S** et **DrTalbe. S** de nous avoir honorés en acceptant de juger ce travail.*

*Nous exprimons nos vifs remerciements à **Dr Mardje .A**, **Dr. Djellabi**, **Dr Kharnane .I**, **M**, **Dr Bestandji** et le professeur **Djabri .B** pour leur orientation éclairée, et leur aide dans l'élaboration de notre mémoire.*

Nous tenons aussi à adresser nos remerciements à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation.

*Nous ne saurons terminer sans remercier toutes ces personnes qui sont dans l'ombre et dont la contribution à mon travail est non négligeable notamment tout les personnes de laboratoire de **Bouznada** et le bibliothèque, l'administration de notre université ,aussi les médecins de service médecine interne de l'hôpital de **Bouguerra Boulaaressse***

Dédicace

A Mes Très Chers Parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A ma chère sœurs : MANAR

A mes Très Chers Frères : TAKI EDINNE ,RAMZI ,HAMZA

Pour la joie que vous me procurez et merci infiniment pour votre aide à la réalisation de ce travail.

A mes oncles, tantes et mes cousins je vous remercie pour votre soutien

A toute le famille DJELLABI et MAHDI

Qui m'a partagée les bons moments ainsi que les mauvais durant toutes mes études.

A mes très chères amis

SERINE ,SARRA, MAROUA, AMER, RAMZI, MOUHAMED ALI ...

Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble, de votre soutien et de votre serviabilité

Et enfin merci à toutes les personnes qui m'ont épaulé de loin ou de pré, je vous présente ma sincère gratitude.

Djellabi Abir.

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance , je dédie ce modeste travail à ceux qui , quels que soient les termes embrassés , je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère .

A l'homme , mon précieux offre du dieu , qui doit ma vie , ma réussite et tout mon respect

mon cher père Mohamed El Cherif .

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir , qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse mon adorable mère Dalila .

A mon cher mari qui m'a aidé et supporté dans les moments difficiles .

A ma chère grand-mère à qui je souhaite une bonne santé.

A ma chère sœur Iman, son mari Tarek et ma nièce Alaa.

A mes frères Taki Eddine et Abd El Moughith

qui n'ont pas cessé de me conseiller , encourager et soutenir tout au long de mes études , que dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A mes chères ami(es) pour leurs aides et supports et à qui je souhaite plus de succès .

A toute ma famille.

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

Khernane ZaineB .

Table des matières

ملخص

Abstract

Résumé

Remerciements

Dédicaces

Table de matière	I-III
Liste des figures	IV-VII
Liste des tableaux	VIII-X
Liste des abréviations	X-XII
INTRODUCTION	1-2
Chapitre I synthèse théorique	
Partie I: Les muscles striés	
1. Le muscle strié squelettique.	6
1.1. Composition du muscle squelettique.	6
1.2. La fibre musculaire squelettique.	7-8
1.3.Types des fibres.	8-10
2. Le muscle cardiaque.....	10
2.1. Composition du muscle cardiaque.	10
2.2. Les cardiomyocytes.	11
3. Les sarcomères, unités contractiles des muscles squelettiques et cardiaques.....	13-14
4. Filaments.....	14
4.1. Composition des filaments.....	14-17
4.1.1. Myofilaments fin d'actine.....	15-16
4.1.2. Myofilaments épais de myosine	16-17
5. La contraction musculaire et l'importance du calcium.	17-19

6. Relâchement musculaire	19
7. Régénération /dégénération	20-22
8. Vieillessement des cellules musculaires.....	22-23
Partie II : pathologie musculaire	
1. Myopathie ou dystrophie	25
2. Les myopathie d'origine génétique.....	25
2.1. Classification.....	25
2.1.1. La dystrophie musculaire de Duchenne.....	26-29
2.1.2. La dystrophie musculaire de Becker.....	30-32
2.1.3. La dystrophie Myotonique.....	32-34
2.1.4. La dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (FSHD).	34-35
2.1.5. La dystrophie des Ceintures.....	35-37
2.1.6. Les dystrophie musculaires congénitales.....	37
2.2. Myopathie Métabolique.....	40
2.2.1. Glycogénoses.....	40-42
2.2.2. Lipidoses.....	43
2.2.3. Myopathie Mitochondrial.....	43-44
2.3. Myopathie congénital.....	45
2.3.1. Les myopathies à agrégat protéique.....	45
2.3.2. Les myopathies centronucléaires.....	46
3. La Myopathie inflammatoire.....	49
3.1. Classification.....	49
3.1.1. Dermatomyosite.....	49

3.1.2. poly myosite.....	50
3.1.3. Myosite à inclusions.....	51

II-Partie pratique

1. Matériels et méthodes.

1.1. objectif de l'étude	53
1.2. Lieu et période de l'étude.	53
1.3. Echantillons.	54
1.4. Les critères étudier	54
1.5. Questionnaire.	55-60
1.6. Prélèvements sanguins.....	60
1.7. Le bilan biologique	60-65
1.8. Paramètres spécifiques aux myopathes.....	65-67
1.9. Les arbres généalogique.	67
1.10. Traitement des donnees.....	69

2. Résultats

2.1. Présentation des paramètre étudier.	72-89
2.2. Présentation des arbres généalogiques.	91-121

3. Discussion..... 123-129

..

4. Conclusion..... 131

Références bibliographiques..... 132-148

Annexe

Liste Des Figures

N	Figure	Pages
I.1	Tissus musculaires lisses, cardiaques et squelettiques.	05
I.2	Représentation schématique des différents niveaux d'organisation du muscle squelettique.	07
I.3	Image obtenue par microscope électronique d'un paquet de fibres musculaire enveloppé dans son tissu conjonctif.	08
I.4	Coloration des différents types de fibre musculaire.	10
I.5	Vue d'ensemble de la structure du tissu cardiaque.	11
I.6	Ultra structure d'une cellule cardiaque qui se contracte .	12
I.7	La structure des deux types des myofilaments fin et épais.	14
I.8	Ultra structure de la fibre musculaire squelettique et sarcomère.	15
I.9	Structure des filaments fins .	16
I.10	Structure des filament d'actine.	17
I.11	Bases moléculaires de la contraction musculaire.	19
I.12	La contraction musculaire nécessite de l'ATP et du Ca ²⁺ .	20
I.13	Cellule satellite sur une fibre musculaire isolée.	21
I.14	Processus de la régénération musculaire: rôle des cellules satellites.	22
I.15	vieillessement des cellules musculaire.	23
I.16	Représentation schématique des interactions de nombreuses protéines avec la dystrophine.	27
I.17	Les mutations du gène DMD chez les patients DMD et BMD.	28
I.18	le Mode récessif lié à l'X .	29
I.19	Les principales délétions à l'origine de la myopathie de Duchenne et de Becker.	30
I.20	le Mode récessif lié à l'X De myopathie de Becker (BMD).	31
I.21	Étude des protéines à partir de la biopsie musculaire.par	32

immunofluorescence : marquage de la dystrophine avec un anticorps monoclonal (NCL DYS 1).		
I.22	Mode autosomique dominant .	33
I.23	Mode autosomique récessif .	37
I.24	Schéma représentatif des protéines impliquées dans les dystrophies musculaires Congénitales .	39
I.25	Représentation schématique des voies du métabolisme du glycogène.	42
I.26	Chaine respiratoire mitochondriale.	44
I.27	Myopathie à némaline. Fibre musculaire en coupe transversale	46
I.28	Histologie musculaire de CNM liée à DNM2, schéma d'organisation du domaine de la dynamine 2 et sa tubulation	47
I.29	Myopathie à cores centraux.	48
I.30	Caractéristiques histologiques du muscle au cours de la dermatomyosite.	49
I.31	Aspect histologique d'un muscle de patient atteint de polymyosite.	50
II. 1	Atteintes musculaires et amyotrophiques typiques de la myosite à inclusions.	51
II. 2	Indice de masse corporelle chez les filles de 0 à 18 ans.	59
II. 3	Indice de masse corporelle chez les garçons de 0 à 18 ans.	66
III.1	la légende des arbres pédigrées.	69
III.2	la répartition de l'échantillon selon l'âge.	72
III.3	Distribution des myopathe selon le sexe.	73
III.4	Répartition de l'échantillon en fonction de l'IMC.	73
III.5	Répartition des patients selon l'origine géographique.	75
III.6	Répartition de l'échantillon selon leur niveau socioéconomique.	76
III.7	Répartition des malades selon l'âge d'apparition de la	78

maladie.		
III.8	Répartition des patients atteints de la myopathie selon la sévérité de la maladie.	78
III.9	la répartition de l'échantillon selon la présence ou l'absence des antécédents familiaux.	79
III.10	Répartition de l'échantillon en fonction de la présence d'un Retard psychomoteur.	85
III.11	Répartition de l'échantillon en fonction de la présence des problèmes cardiaques.	86
III.12	Répartition de l'échantillon en fonction de la présence des problèmes respiratoires.	87
III.13	Répartition de l'échantillon en fonction de présence des troubles de vision.	88
III.14	Répartition de l'échantillon en fonction de la présence des problèmes rénaux.	89
III.15	Arbre généalogique de la famille 01	91
III.16	Arbre généalogique de la famille 02	93
III.17	Arbre généalogique de la famille 03	94
III.18	Arbre généalogique de la famille 04	96
III.19	Arbre généalogique de la famille 05	98
III.20	Arbre généalogique de la famille 06	99
III.21	Arbre généalogique de la famille 07	101
III.22	Arbre généalogique de la famille 08	102
III.23	Arbre généalogique de la famille 09	103
III.24	Arbre généalogique de la famille 10	105
III.25	Arbre généalogique de la famille 11	106
III.26	Arbre généalogique de la famille 12	107
III.27	Arbre généalogique de la famille 13	108
III.28	Arbre généalogique de la famille 14	109
III.29	Arbre généalogique de la famille 15	110

III.30	Arbre généalogique de la famille 16	112
III.31	Arbre généalogique de la famille 17	114
III.32	Arbre généalogique de la famille 18	114
III.33	Arbre généalogique de la famille 19	117
III.34	Arbre généalogique de la famille 20	118
III.35	Arbre généalogique de la famille 21	119
III.36	Arbre généalogique de la famille 22	121

Liste Des Tableaux

N	Tableau	Pages
I.1	Caractéristiques des différents types de fibres musculaires	09
I.2	Tableau Comparatif entre DMD et BMD	31
I.3	Myopathies des ceintures avec atteinte respiratoire.	36-37
II.01	La classification de l'IMC selon l'Organisation mondiale de la santé OMS en 2007	58
II.2	Les valeurs normales des paramètres hématologiques	62
II.3	Dosage sanguin de la créatinine	63
II. 4	Valeurs normales de l'ionogramme sanguin	65
II.5	Valeurs normales de CPK	66
II.6	Valeurs normales de LDH	67
II-7	degrés de parenté	68
III.1	Répartition de l'échantillon selon le sexe	72
III.2	Répartition de l'échantillon selon leur niveau d'instruction	77
III.3	Répartition de l'échantillon selon la présence ou l'absence du mariage Consanguin	80
III.4	Répartition des patients selon quelques paramètres hématologiques.	80
III.5	Répartition de l'échantillon en fonction du dosage de la créatinine.	81
III.6	Répartition des patients selon le dosage de la transaminase.	81
III.7	Répartition de l'échantillon selon le dosage de la glycémie.	82
III.8	Répartition des patients selon le dosage de CRP.	82
III.9	Répartition des patients selon le dosage d'ionogramme.	83
III.10	Répartition des patients selon le dosage de la Calcémie.	83
III.11	Répartition des patients selon le dosage de CPK	84
III.12	Répartition des patients selon le dosage de HDL.	84
III.13	Caractéristiques des malades de la famille 1	91
III.14	Caractéristiques des malades de la famille 2	93
III.15	Caractéristiques des malades de la famille 3	94

III.16	Caractéristiques des malades de la famille 4	96
III.17	Caractéristiques des malades de la famille 5	97
III.18	Caractéristiques des malades de la famille 6	99
III.19	Caractéristiques des malades de la famille 7	100
III.20	Caractéristiques des malades de la famille 8	102
III.21	Caractéristiques des malades de la famille 9	103
III.22	Caractéristiques des malades de la famille 10	104
III.23	Caractéristiques des malades de la famille 11	106
III.24	Caractéristiques des malades de la famille 12	107
III.25	Caractéristiques des malades de la famille 13	108
III.26	Caractéristiques des malades de la famille 14	109
III.27	Caractéristiques des malades de la famille 15	110
III.28	Caractéristiques des malades de la famille 16	111
III.29	Caractéristiques des malades de la famille 17	113
III.30	Caractéristiques des malades de la famille 18	115
III. 31	Caractéristiques des malades de la famille 19	116
III. 32	Caractéristiques des malades de la famille 20	118
III. 33	Caractéristiques des malades de la famille 21	119
III. 34	Caractéristiques des malades de la famille 22	120

Liste Des Abréviations

AD-CNM : la forme autosomique dominante.

AR-CNM : la forme autosomique récessive.

BMD : dystrophie musculaire de Becker.

CCD : Myopathie à cores centraux (central core disease)

CK ou CPK : créatine kinase sérique.

CNM : Les myopathies centronucléaires.

CRM : chaîne respiratoire mitochondriale.

DAS : direction d'assurance sociale.

DHPR : dihydropyridine .

DM : Dermatomyosite

DM : dystrophies musculaires.

DM1 : dystrophie myotonique de type 1.

DM2 : dystrophie myotonique de type 2.

DMCs : dystrophies musculaires congénitales.

DMD : Dystrophie Musculaire de Duchenne

DMPK : dystrophia myotonica-protein kinase

EC : excitation-contraction.

EMG : Electromyogramme.

FSHD : Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale.

IBM : myosite à inclusions.

IMC : Indice de masse corporelle.

LGMD : Limb-Girdle Muscular Dystrophy.

MAI : Les myopathies auto-immunes (MAI)

MAR : myopathies autosomiques récessives.

MI : myopathies inflammatoires Myosite à inclusions

MII : myopathie inflammatoire idiopathique

MmD : multi minicore Disease.

MNAI : myopathies nécrosantes auto-immunes.

Mt : troubles mitochondriaux.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

ONS : Organisation nationale de la santé.

PM : Polymyosite

RyR : récepteur de ryanodine .

SAS : syndrome des anti-synthétases.

SERCA : sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase.

SNP : système nerveux périphérique.

TAM : myopathies à agrégats tubulaires

Tubules T : tubules transverses.

XL-MTM : la forme liée au chromosome X ou myopathie myotubulaire



Introduction générale

Introduction

Depuis l'avènement de la génétique moléculaire, les gènes des maladies héréditaires à transmission mendélienne sont devenus accessibles. Ce nouvel éclairage a permis d'asseoir des diagnostics sur une base objective, celle de l'étiologie génétique.

Les maladies neuromusculaires sont des maladies qui atteignent les **cellules nerveuses motrices** de la moelle épinière ou motoneurones, **les racines et les nerfs** des membres (**neuropathies périphériques**), la jonction entre le nerf et le muscle (**myasthénie**) et le muscle (**myopathies**).

Les maladies du muscle, se regroupent sous le terme de myopathie qui émane du grec « myo » signifiant le muscle et « patho » la souffrance. [160]

Les maladies musculaires se répartissent en deux grands groupes :

A. Myopathies d'origine génétique qui comprennent :

- Les dystrophies musculaires où, du fait d'une altération primaire des fibres musculaires, celles-ci se détruisent progressivement ;
- Les myopathies congénitales dues à une anomalie du développement et de la maturation des fibres pendant la période fœtale ;
- Les myopathies métaboliques secondaires à un dysfonctionnement de la voie de dégradation des sucres (glycogénoses), du métabolisme des graisses (lipidoses) ou de la chaîne respiratoire (maladies mitochondriales).

B. Myopathies acquises qui surviennent sur un muscle antérieurement sain et regroupent :

- Les myopathies toxiques et médicamenteuses ;
- Les myopathies inflammatoires ;
- Les myopathies endocriniennes.[161]

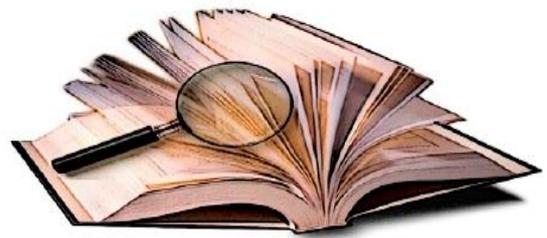
Le diagnostic de ces affections musculaires est difficile à faire parce que d'une part elles sont rares et d'autre part parce que la sémiologie diffère selon l'origine acquise ou héréditaire de la myopathie.[162]

Dans notre pays, où ces affections sont relativement fréquentes du fait du taux élevé de consanguinité, mettre au point et appliquer une démarche de diagnostic fondée sur l'étiologie moléculaire serait d'une grande aide permettant de résoudre le problème de

diagnostic des polymorphismes cliniques rencontrés dans les myopathies , affections d'évolution très handicapante, constituant actuellement un problème majeur de santé publique [163] .Pour ces raisons, il nous a paru intéressant de faire l'état des lieux des myopathies dans notre wilaya en recensant les malades atteints de cette pathologie à l'échelle des services de neurologie et de rééducation fonctionnelle ainsi que le secteur privé (cabinets médicaux de neurologie et pédiatrie) au cours de ces dix dernières années.

Les objectifs de ce travail sont :

- ✓ Mettre en évidence le profil épidémiologique des myopathies tous types confondus dans la wilaya de Tébessa par la description de la répartition des sujets inclus dans notre échantillon en fonction de leurs caractéristiques individuelles (âge, sexe ,IMC, hérédité,...) , bilan biochimique et leur zones géographiques.
- ✓ La comparaison entre le groupe des sujets malades (cas) par rapport au groupe des témoins à la recherche des facteurs favorisant l'apparition de cette pathologie.
- ✓ Mettre en évidence l'aspect héréditaire de cette pathologie par l'analyse des arbres généalogiques.



Chapitre I : Synthèse Bibliographique

Partie I :
« Muscle strié »



I. MUSCLES STRIES

Les muscles sont des tissus du corps humain qui convertissent l'énergie chimique en énergie mécanique pour permettre le mouvement des fluides biologiques [1]. Ils participent aussi à plusieurs fonctions essentielles comme la respiration, la digestion, la motricité et la thermorégulation aussi le maintien de la posture ou le mouvement oculaire [2]. Le tissu musculaire est classé d'après sa structure et sa fonction en trois catégories : les muscles squelettiques striés, cardiaques et lisses [3](figure 1).

Les caractéristiques anatomiques, morphologiques et fonctionnelles spécifiques des cellules musculaires confèrent aux systèmes musculaires leurs propriétés intrinsèques (conductibilité, contractibilité, élasticité, excitabilité et extensibilité).[1]

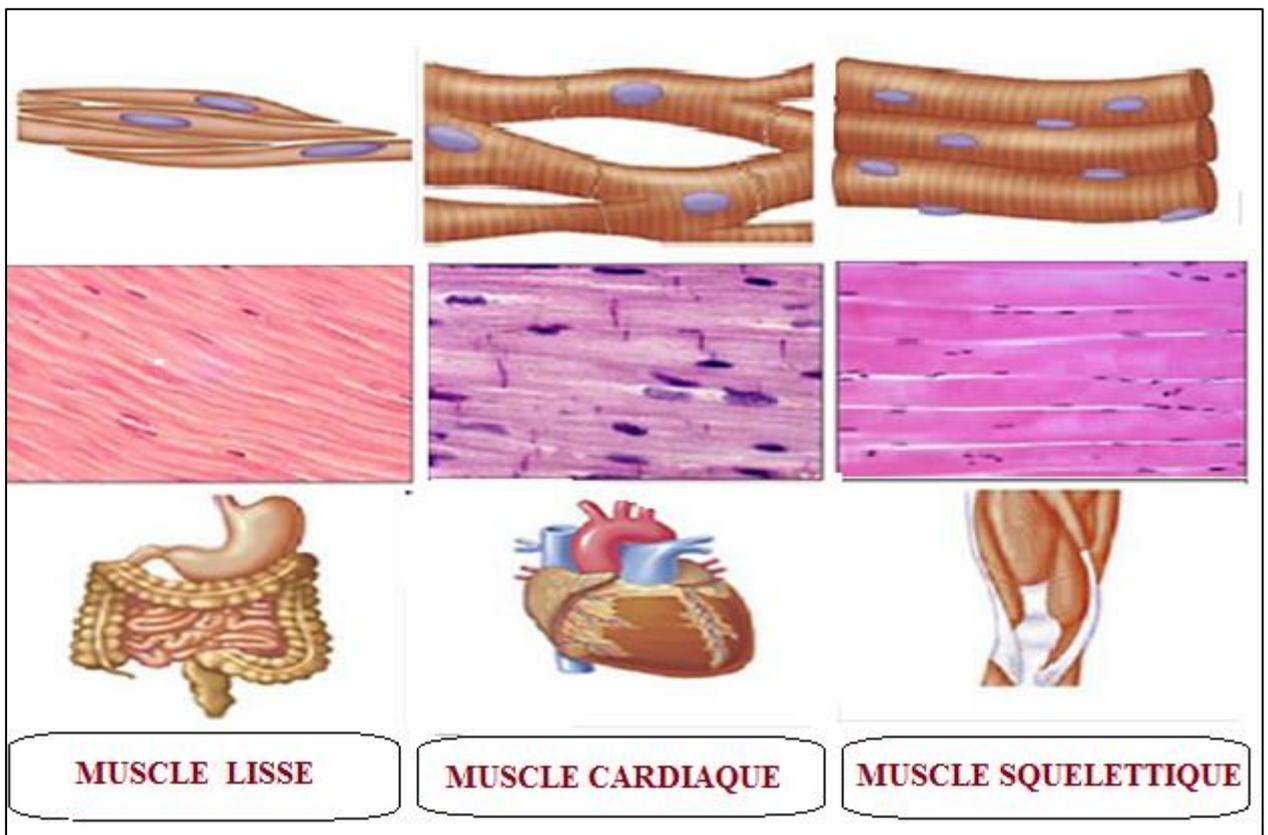


Figure I.1 : Tissus musculaires lisses, cardiaques et squelettiques.[27]

1. MUSCLE STRIE SQUELETTIQUE :

Le muscle squelettique représente une proportion importante de la masse corporelle, environ 30% chez la femme et 38% chez l'homme [4]. Aussi il contient entre 50 et 75% des protéines de l'organisme et donc c'est le tissu le plus abondant du corps humain [7].

Ce type de muscle recouvre le squelette osseux et s'y attache. Bien qu'il soit parfois activé par des réflexes. Ce muscle s'appelle aussi muscle volontaire puisqu'il permet le mouvement volontaires et le maintien postural. [6]

I.1. Composition du muscle squelettique

Les muscles striés squelettiques sont constitués des faisceaux, chacun comportant plusieurs fibres maintenues par du tissu conjonctif [8]. La fibre musculaire est composée principalement d'un ensemble de cellules allongées, de forme cylindrique multi nucléés, juxtaposées les unes à côté des autres et parcourant en parallèle toute la longueur du muscle, de l'une à l'autre de ses insertions tendineuses [5]. Les faisceaux des fibres musculaires sont regroupés dans un tissu conjonctif dense nommé **l'épimysium**. Ce dernier recouvre et protège l'ensemble du muscle. Les faisceaux de fibres musculaires sont délimités par une autre couche plus épaisse de tissu conjonctif appelée le **périmysium qui peut** englober de 10 à 100 fibres musculaires en faisceau [10]. Chaque fibre est entourée et séparée elle-même des autres fibres par une mince couche de tissu conjonctif nommée **l'endomysium** [9]. (Figure 02)

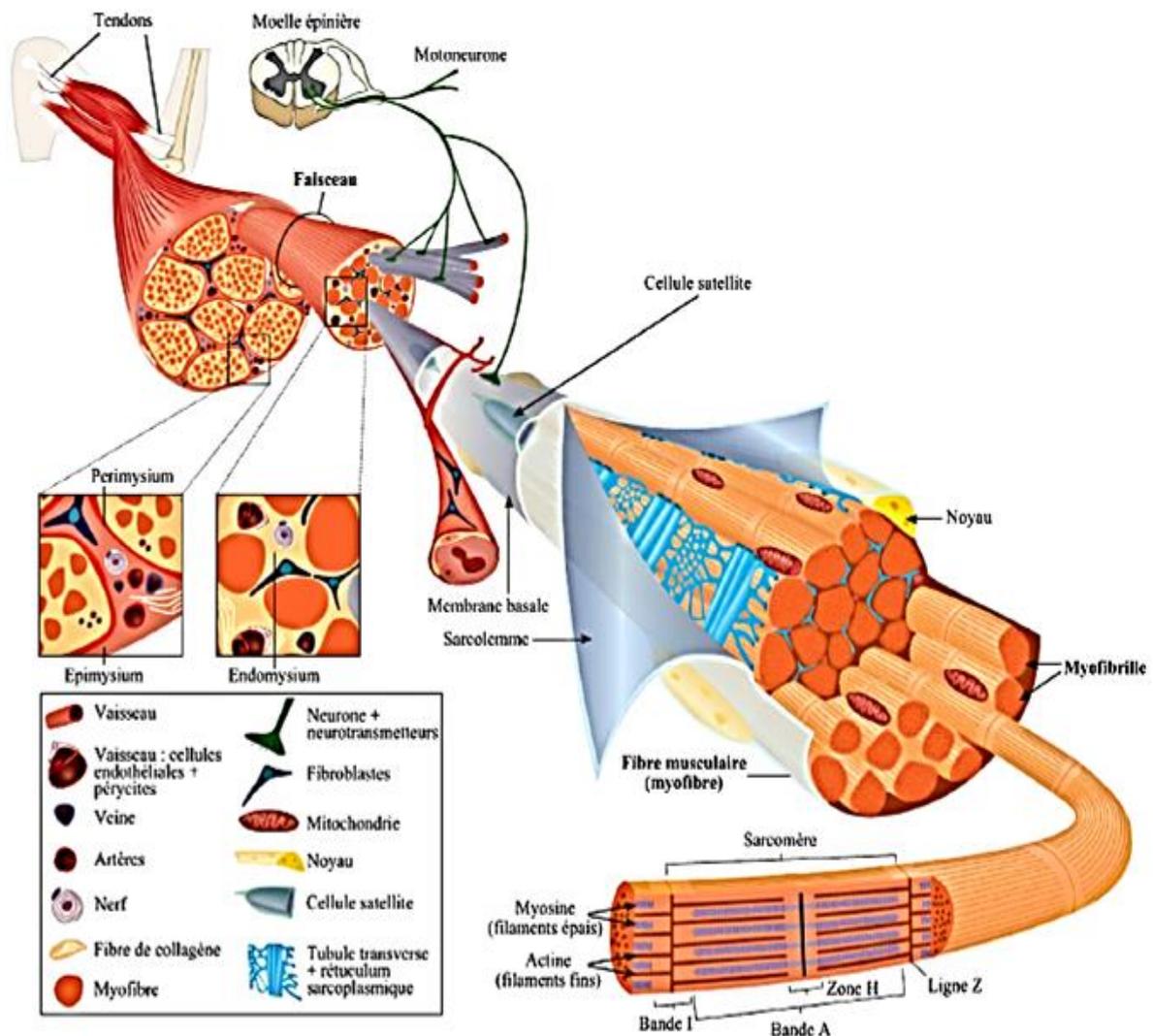


Figure I.2 : Représentation schématique des différents niveaux d'organisation du muscle squelettique.[17]

I.2.Fibre musculaire squelettique :

Chez l'homme, les fibres matures ont un diamètre de 10 à 100µm et peuvent mesurer jusqu'à 30cm de long. Chaque fibre est formée par la fusion au cours du développement de centaines des cellules appelées myoblastes [10]. Ces cellules contrôlent la synthèse des protéines au sein d'une région spécifique de la fibre musculaire. Les plus abondantes de ces protéines sont l'actine et la myosine. Elles forment des myofilaments qui s'assemblent pour former les myofibrilles [7]. Les myofibrilles ont un diamètre de 1 à 3µm et occupent la quasi-totalité interne de la fibre [10]. On estime que chaque fibre est composé de milliers de myofibrilles et contient des milliard de myofilaments[12].

La fibre musculaire contient aussi de nombreux noyaux situés en périphérie, sous la membrane plasmique nommée sarcolemme. Cette dernière présente de fine invagination tubulaires (**tubules transverses(T)**) réparties régulièrement le long de la fibre musculaire [9].

Le cytoplasme des cellules musculaires (ou sarcoplasme) est occupé à 85%-90% par les myofibrilles, composées des sarcomères ; les sous unités contractiles du muscle [15].

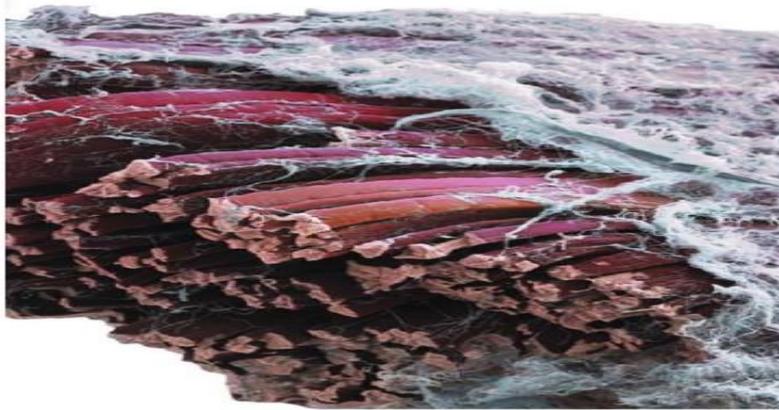


Figure I.3: Image obtenue par microscope électronique d'un paquet de fibres musculaire enveloppé dans son tissu conjonctif [32]

I.2.1. Types des fibres

Depuis, de nombreuses études ont permis de classer les fibres musculaires en deux catégories principales: les fibres lentes (rouge) de type I et les fibres rapides (blanc) de type II, cette différence de couleur est due à la sensibilité au PH de l'ATPase myofibrillaire [19]. Les principaux critères de classifications sont repris dans le **tableau1**.

Tableau I.1 : caractéristiques des différents types de fibres musculaires[25]

	Type I	Type IIa	Type IIx	Type IIb
Contraction	Lente	Plutôt rapide	Rapide	Très rapide
Résistance à la fatigue	Haute	Assez haute	Intermédiaire	Faible
Force produite	Faible	Intermédiaire	Importante	Très importante
Densité mitochondriale	Très haute	Haute	Intermédiaire	Faible
Densité capillaire	Haute	Intermédiaire	Faible	Faible
Capacité oxydative	Haute	Haute	Intermédiaire	Faible
Capacité glycolytique	Faible	Haute	Haute	Haute
Source d'ATP majoritaire	Triglycérides	Glycogène, phosphocréatine	Glycogène, phosphocréatine	Glycogène, phosphocréatine
Couleur	Rouge	Rouge	Blanc	Blanc

a. Fibres musculaires de types 1 :

Ces fibres musculaires sont sollicitées essentiellement pour le maintien de la posture ou pour un effort musculaire de durée élevée. Ces fibres sont relativement de faible diamètre et possèdent un métabolisme aérobie oxydatif dû à leur forte vascularisation et la présence importante de mitochondries et de myoglobine qui les rend résistantes à la fatigue [19].

b. Fibres musculaires de type II :

Ces fibres vont avoir des propriétés contractiles, métaboliques et histochimiques différentes. Les fibres de type II sont subdivisées en IIA, IIX et IIB. De plus, il y a une corrélation avec la concentration intracellulaire en calcium (0,10-0,3 μ M pour les fibres lentes et 1-2 μ M pour les fibres rapides) [8].

✚ Il existe trois variantes de fibre musculaires de type II (**Figure 4**) :

- **Type IIa** : sont dites intermédiaires, riche en mitochondries et myoglobine, mais aussi en glycogène et donc capable de glycolyse anaérobie. Fibre oxydative à contraction rapide et aux propriétés métaboliques intermédiaires [7].
- **Type IIb** : riche en glycogène et pauvre en mitochondrie et myoglobine. Donc ce type de fibres a un métabolisme glycolytique, se contracte très rapidement et génère une force importante sur de courtes durées [20].
- **Type IIx** : les fibres de type IIx sont rapides, a métabolisme glycolytique et permettent de faire des efforts importants mais peu prolongés [21] [6] [20].

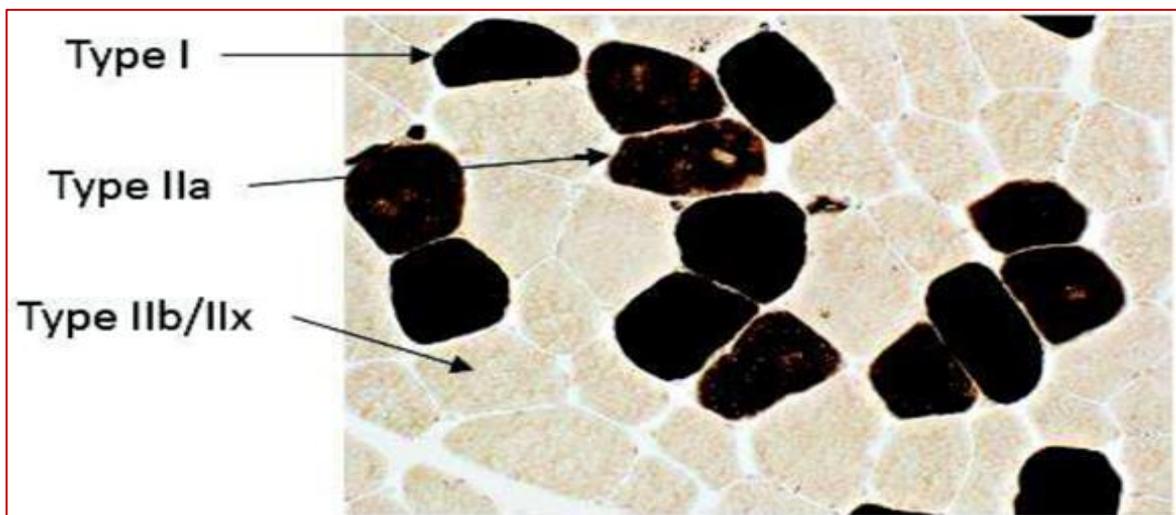


Figure I.4 : Coloration des différents types de fibre musculaire

Cette coloration met en évidence l'activité ATPase qui permet de déterminer le type de fibre musculaire [7].

II. MUSCLE CARDIAQUE

II.1. Composition du muscle cardiaque :

Le muscle cardiaque est un muscle creux à contraction involontaire (**figure 5**). Il est très dépendant du métabolisme oxydatif et il est continuellement actif [10].

Le muscle cardiaque forme la partie contractile du cœur, il a aussi un aspect strié mais des nombreuses différences structurelles existent avec le muscle squelettique [12]. La fibre musculaire cardiaque a une longueur de 50 à 100 μ m et un poids de 14 μ m revoir l'unité [22].

Le muscle strié cardiaque est un muscle constitué de cardiomyocytes qui forment un réseau tridimensionnel dans le myocarde[8]. Une cellule cardiaque est une cellule mononucléée au contraire de fibre musculaire. Comme le muscle squelettique, le muscle cardiaque est constitué de nombreux autre type cellulaire tels que les neurones, adipocytes, fibroblaste, cellule endothéliales et cellule du système immunitaire. Il ne possède pas des cellules souches renouvelables (cellules satellites) comme dans le muscle squelettique, Alors les fibres cardiaques endommagées ne sont donc pas remplacées[10].

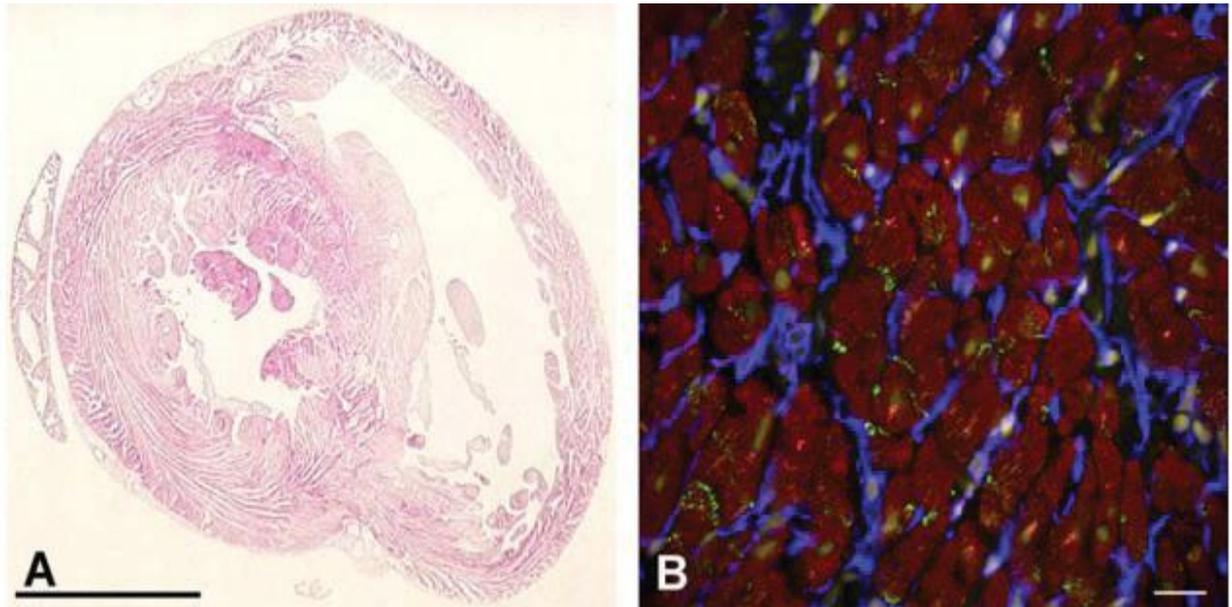


Figure I.5: Vue d'ensemble de la structure du tissu cardiaque.[28]

(A) Coupe transversale d'un myocarde ventriculaire de lapin. Marquage des cardiomyocytes en rose qui sont séparés des cellules non musculaires. Barre d'échelle de 5 mm.

(B) Coupe transversale de ce même tissu myocardique observé en microscopie confocale. Marquage des cardiomyocytes en rouge, des fibroblastes en bleu et des noyaux en vert-jaune. Barre d'échelle de 20 μ M.

II.2. Cardiomyocytes :

Les cardiomyocytes ont une forme de cylindre. Leur taille est sans commune mesure avec celle de leurs homologues squelettique car nettement plus petites (100 μ m de long par 20 μ m de large) [24 ; 10]. Ils possèdent chacun un noyau central allongé dans le sens du grand axe de la cellule. Les striations observées dans le sarcoplasme des cardiomyocytes sont semblables à celles observées dans le muscle squelettique.[10]

Les extrémités des fibres adjacentes sont accolés l'une à l'autre au niveau d'une structure appelée **disque intercalaire** (point de jonction entre la fibre musculaires qui ralentissent l'impulsion électrique et permettent de maintenir une importante cohésion de cellule à cellule) riche en **des mosomes** (jonctions assurant la solidité mécanique par liaison aux filaments intermédiaire de la fibre).[8 ; 24]

Les cytoplasmes des cellules cardiaques sont en communication directe via de nombreuses jonctions communicantes (**Figure 6**). Ces jonctions fournissent des ponts de faible à l'autre. Elles permettent au muscle cardiaque de fonctionner comme un syncytium. [10 ; 8]

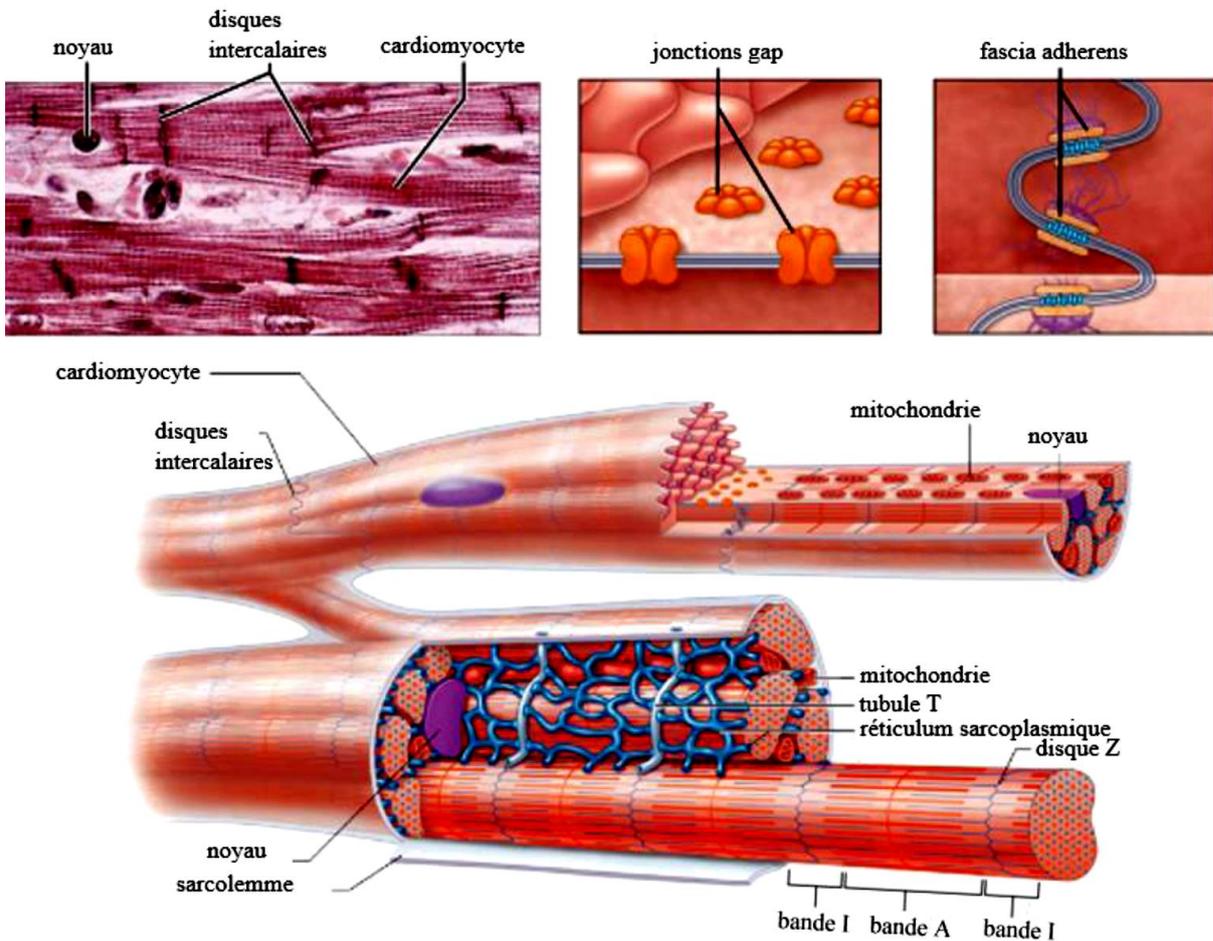


Figure I.6: Ultra structure d'une cellule cardiaque qui se contracte.[28]

III. Sarcomères

Les sarcomères sont les unités contractiles des muscles squelettiques et cardiaques.

Les sarcomères sont des assemblages de filaments d'actomyosine. En microscopie électronique, ces filaments apparaissent sous forme d'une alternance des bandes claires (bandes I: isotropes) et bandes sombres (bandes A:anisotropes). Alors le sarcomère contient une bande A et deux demies bandes I, séparées en leur centre par la ligne Z. [35 ;16]

Les bandes A sont composées de filaments épais de myosine qui chevauchent les filaments fins d'actine par contre la bande I sont dépourvues de myosine et sont composées des filaments fins d'actine (de 5nm à 7nm de diamètre) [16] [3]. La bande H correspond à la région où le filament épais de myosine ne chevauche pas les filaments fins d'actine [35]. Au milieu de la bande H se trouve la ligne M qui apparaît sous forme de trois à cinq lignes selon le type de fibre. La bande M est composée, entre autres, de myoméline et de protéine M, qui stabilisent la myosine en connectant les filaments entre eux [17] (figure 7)

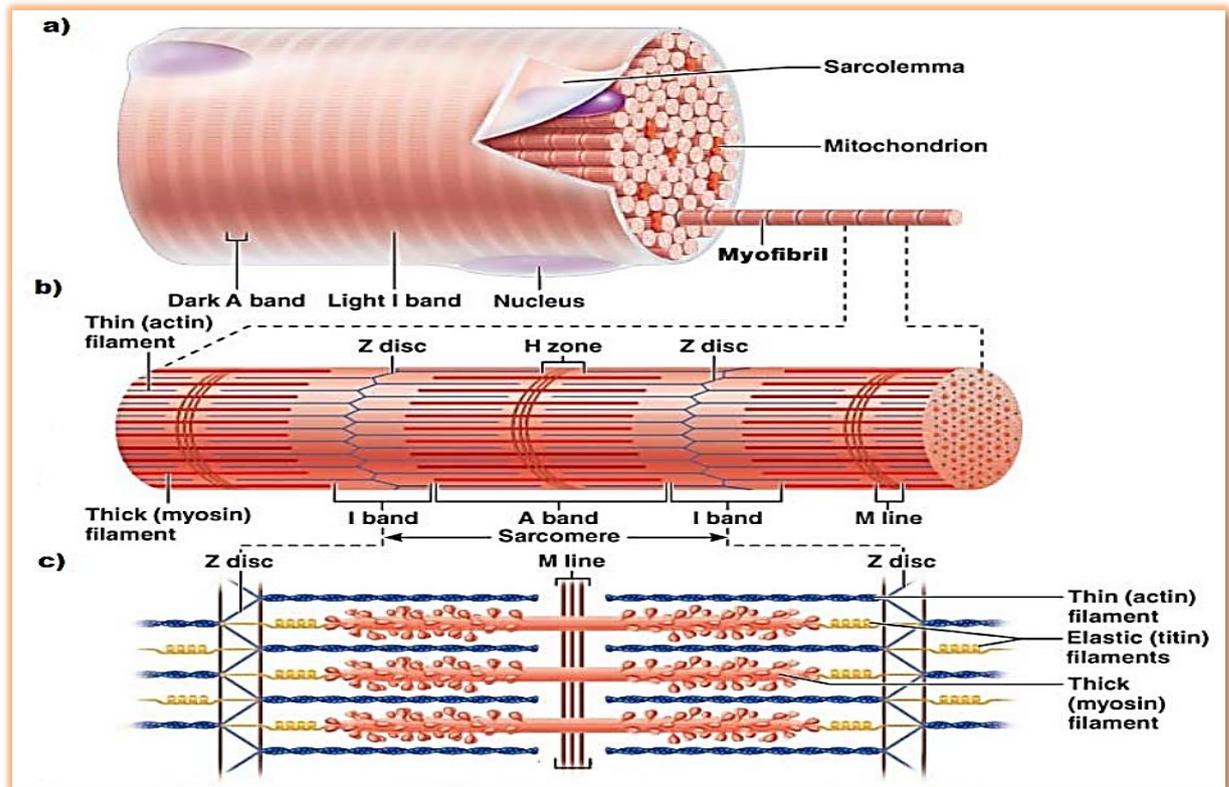


Figure I.7 : Ultra structure de la fibre musculaire squelettique et sarcomère . [34]

b) Organisation schématique d'une myofibrille. Les striations observées au niveau macroscopique sont le résultat d'une organisation très régulière des myofilaments. Les striations des myofibrilles résultent d'une alternance de bandes claires et de bandes sombres.

c) Disposition des myofilaments dans le sarcomère (panneau du haut). Cliché de microscope électronique montrant l'organisation des myofilaments et les motifs auxquels ils donnent naissance sur une myofibrille.

IV. Filaments :

Les myofilaments sont constitués de différentes protéines contractiles présentes dans la majorité des types cellulaires, mais plus abondante dans le muscle (**Figure 08**)[23].

Il existe 2 catégories de myofilaments sont les filaments fins et épais.

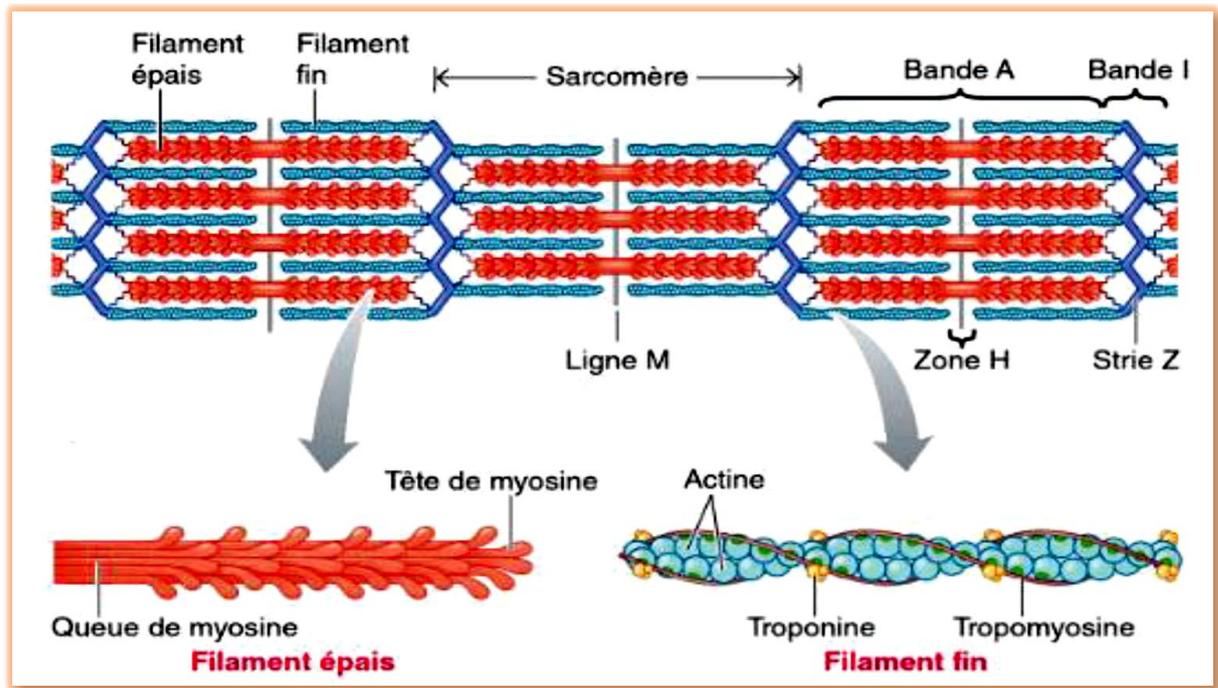


Figure I.8 : La structure des deux types des myofilaments fin et épais . [19]

a. Myofilaments fin d'actine

Sont constitués de l'assemblage de trois protéines différentes [24]. (L'actine G, la tropomyosine et la troponine)[23].

La structure de filament est formée de deux molécules d'actine filamenteuse (actine F) enroulées en une double hélice. Chacune de ces actines F provient de la polymérisation de molécules d'actine globulaire (actine G). [24](L'actine G est une protéine globulaire de 2KDA [23], l'hélice d'actine F étant constitué de 13,5 molécules d'actine F étant constitué de 13.5 molécules d'actine G de 4 nm de diamètre. Cette double hélice d'actine F est associée à une autre double hélice constituée d'une protéine de tropomyosine. Cette dernière provient de la polymérisation d'un dimère assemblant deux sous-unités de 284 acides aminés, chacun de la double hélice super enroulée de tropomyosine polymérisée occupe le sillon de l'hélice de l'actine F avec un rapport d'un dimère de tropomyosine pour sept molécules d'actine.[24](figure 9).

La tropomyosine est un dimère constitué de deux sous-unités : α -tropomyosine (PM=34 kDa) et β -tropomyosine (PM=36kDa). [18]

Au repos (une faibles concentration de calcium intracellulaire), une protéine globulaire, la troponine est associée à la fois à l'actine F et à la tropomyosine. **La troponine**

(Tn) est une protéine oligomérique constituée de trois sous-unités ayant chacune une fonction spécifique :

- **la troponine T** (TnT, PM=37 kDa), qui se lie à la Tm, et stabilise le complexe Tn-Tm-actine ;

- **la troponine I** (TnI, PM=23 kDa), qui se fixe à l'actine, et inhibe l'interaction actine-myosine (elle maintient le complexe dans une configuration qui masque le site de fixation de la myosine sur le filament d'actine) ;

- **la troponine C** (TnC, PM=18 kDa), qui se lie aux ions Ca^{2+} lors de la contraction, et régule l'inhibition exercée par la TnI. [18]

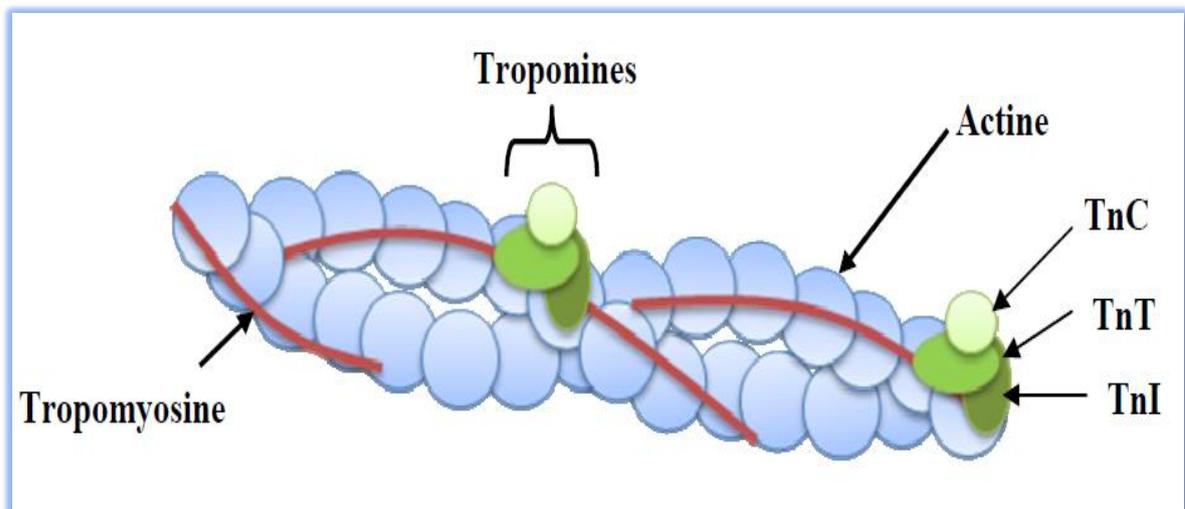


Figure I.9 : Structure des filaments fins. [26]

b. Les myofilaments épais de myosine

Les myofilaments épais sont en majorité composés de myosine (48% des protéines myofibrillaires totales) Cette protéine de masse moléculaire de 470 kDa et longue de 134 nm est un polymère composé de deux chaînes lourdes (MHC pour Myosin Heavy Chain) d'environ 220KDa qui au niveau de leur extrémité C-terminale s'enroulent l'une autour de l'autre en hélice α [17] [24]. Elles forment ainsi la queue de la molécule. Au niveau de l'extrémité N-terminale, ces chaînes lourdes se séparent et s'associent à deux chaînes légères de myosine (PM de 15 à 30 kDa)(MLC pour Myosin Light Chain), formant une structure globulaire qui constitue la tête de la molécule (**Figure10**). Les têtes de myosine portent un site de liaison à l'actine (composant des myofilaments fins) et une activité ATPasique, impliquée dans la contraction musculaire[18]. Dans un sarcomère chaque myofilament épais est composé de 300 à 400 molécules de myosine[17], regroupées de telle sorte que leurs queues

représentent la partie centrale du filament, et que les extrémités globulaires soient orientées dans des directions opposées[18].

Les interactions non covalentes entre ces deux sous unités permettent de former une molécule polaire asymétrique en forme de bâtonnet de 20 Å de diamètre et 1450 Å de long [17].

La tête de cette molécule porte un site de liaison à l'actine et une activité ATPasique contrôlée par les ions calcium qui sont à la base de la contraction musculaire [24].

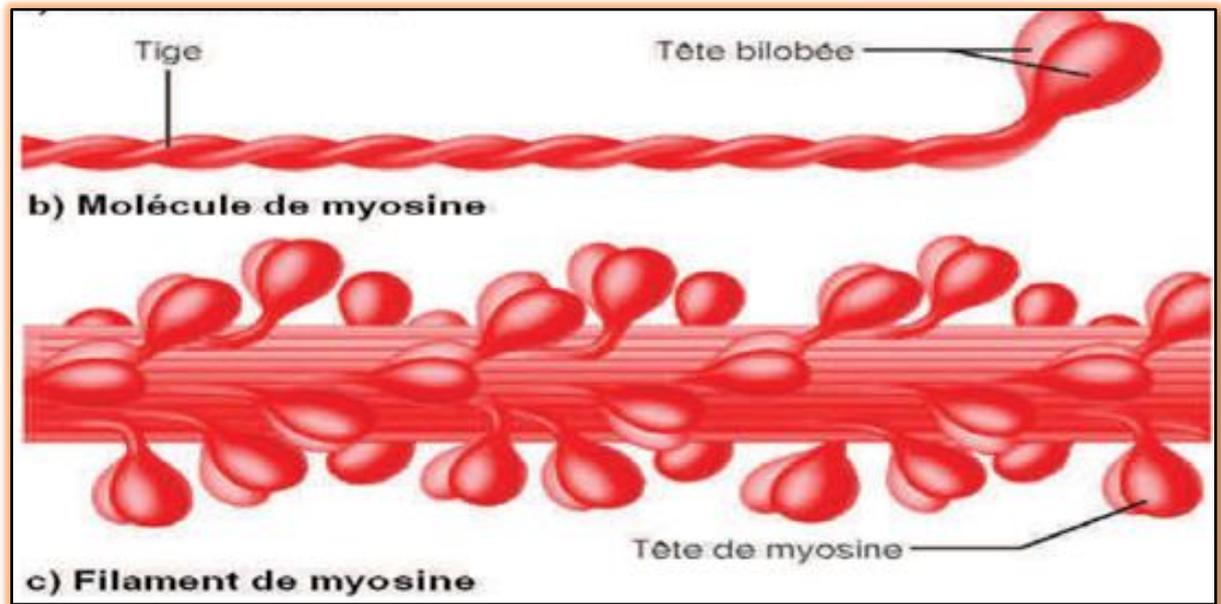


Figure I.10: filament d'actine[14;25]

IV.2. Contraction musculaire et l'importance du calcium

Pour résumer, le glissement des filaments fins le long des filaments épais est produit par l'alternance d'attachements et de détachements de la tête de myosine au filament d'actine (**figure11**) Celle-ci agit comme une crémaillère pour produire une tension et tirer le filament fin vers le centre du sarcomère. La fixation d'ATP sur la tête de myosine et son hydrolyse en ADP+Pi interviennent dans ce cycle d'attachements/détachements. La contraction musculaire est donc une conséquence de l'activation de l'ATPase de la myosine[18 ;19 ;14 ;16].

Dans le muscle squelettique, il y a activation de l'ATPase de la myosine lorsque la concentration de calcium cytoplasmique varie de 100 nM à 1 µM [18]. En effet, à une concentration calcique de repos, la TnI inhibe l'interaction actine-myosine. Lorsque sa concentration augmente dans le cytoplasme, le calcium se fixe à la TnC, qui va lever l'inhibition exercée par la TnI, en permettant le déplacement de la Tm [20 ;14 ;16]. La

myosine se fixe alors sur le filament d'actine. Elle subit une modification conformationnelle consommatrice d'énergie (activation de l'ATPase et hydrolyse d'une molécule d'ATP), qui produit une tension sur le filament d'actine, à l'origine de la contraction [19 ;14] . Le calcium se lie également à la calmoduline, molécule activant les calmodulines kinases qui vont phosphoryler les MLCs(chânes légères de myosine) régulatrices [29].La phosphorylation de ces MLCs n'est pas essentielle à la contraction du muscle squelettique chez les Vertébrés, mais elle augmenterait, lors d'une faible activation de la contraction par le calcium, la force développée et la vitesse de redéveloppement de force. Les MLCs possèdent elles aussi un site de fixation du calcium, dont le rôle n'est cependant pas établi [18].

Lors de la relaxation, la concentration de calcium cytoplasmique retourne à des valeurs de repos. Le calcium se détache alors de la TnC qui change de forme, permettant à la Tm de masquer à nouveau les sites actifs de l'actine [25 ;14 ;16](Figure 11).

D'autres protéines interviennent également dans la contraction et la relaxation musculaire.

C'est le cas de la titine, qui s'étend de la strie M à la strie Z et confère, entre autre, ses propriétés élastiques au sarcomère. Bien que le rôle de la titine ait été longtemps considéré comme passif, de récentes études suggèrent qu'à faibles niveaux de calcium, les propriétés de la protéine et ses interactions avec les autres filaments varient, ce qui pourrait modifier les propriétés du sarcomère[18 ;16] .

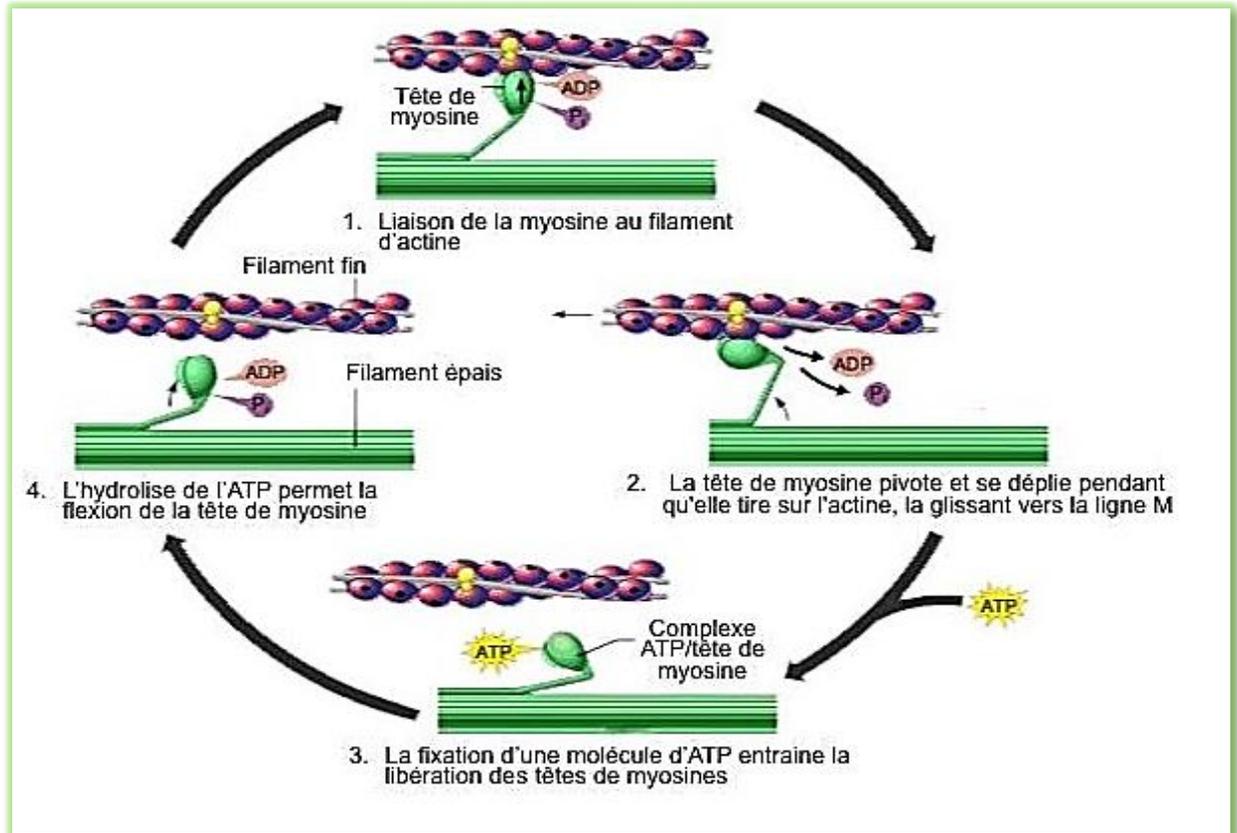


Figure I.11: Bases moléculaires de la contraction musculaire[23].

V. Relâchement musculaire

La phase de repos, ou relaxation, résulte d'une dissociation du Ca^{2+} de la troponine C suivie de sa recapture dans le réticulum sarcoplasmique sous l'action de la pompe à calcium SERCA(sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase), dépendante de l'ATP. Si le Ca^{2+} est toujours présent il y a nouvelle contraction ; des cycles successifs d'attachement, de mouvements latéraux et de séparations des deux types de filaments se succèdent jusqu'à épuisement des réserves en Ca^{2+} intra-sarcoplasmique, la relaxation totale n'étant permise qu'après le retour final du Ca^{2+} sarcoplasmique à sa concentration basale [23 ;16] (Figure 12).

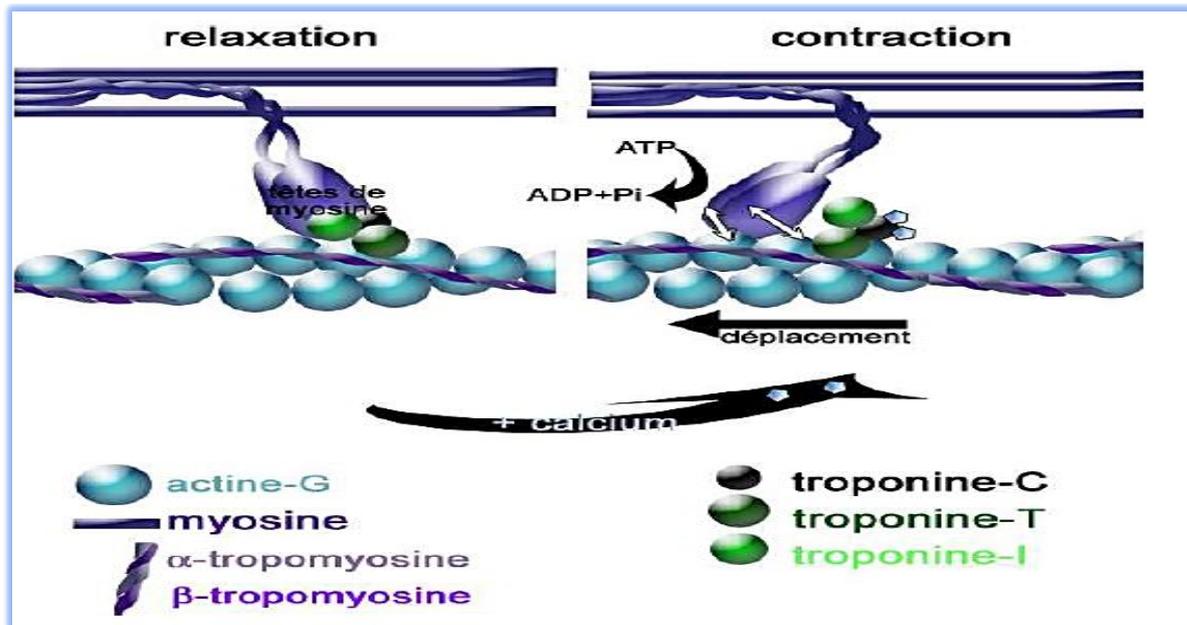


Figure I.12: La contraction musculaire nécessite de l'ATP et du Ca^{2+} [16 ;15].

VI. Régénération/dégénération

Dans le cas d'une lésion musculaire, les fibres du tissu atteint peuvent présenter des signes de souffrance intracellulaire comme une **nécrose**, une dégénérescence vacuolaire... Dans les premières heures qui suivent le traumatisme, un nettoyage de la zone lésée par les cellules inflammatoires (macrophages, polynucléaires) ne laisse des fibres nécrotiques que leurs **membranes basales** (matrice extracellulaire à l'interface de l'épithélium et du tissu musculaire qui contribue à la cohésion structurale de l'épithélium et, par sa perméabilité, régule les échanges de molécules) qui vont alors servir d'ossature à la **régénération musculaire**[23]. Un pool de cellules satellites progénitrices issues des membranes basales des cellules lésées mais migrant également des cellules saines avoisinantes, entre alors en différenciation pour donner des myoblastes qui vont coloniser la niche vacante (**Figure13**). L'alignement et la fusion de ces myoblastes en myotubes, évoluant en fibres musculaires, permettent la régénération de la zone blessée[13 ;9 ;30 ;17].

Ce processus régénératif fait aussi intervenir la fibronectine et les collagènes de type 3, 4 et 5 qui forment un réseau d'ancrage pour les fibroblastes, composants du futur tissu conjonctif. Enfin, pour que la régénération soit possible deux facteurs sont indispensables : la **vascularisation** de la zone blessée qui va apporter l'oxygène nécessaire à la prolifération myoblastique et fibroblastique et l'**innervation** de la jeune fibre musculaire qui va permettre sa maturation[5]. Cette réinnervation qui est permise par une repousse des fibres nerveuses atteintes ou bien se fait à partir des fibres adjacentes intactes, est suivie de l'établissement de

nouvelles jonctions neuromusculaires. (**Figure 14**) En l'absence d'innervation la nouvelle fibre musculaire s'atrophie et régresse au stade de myotube [23].

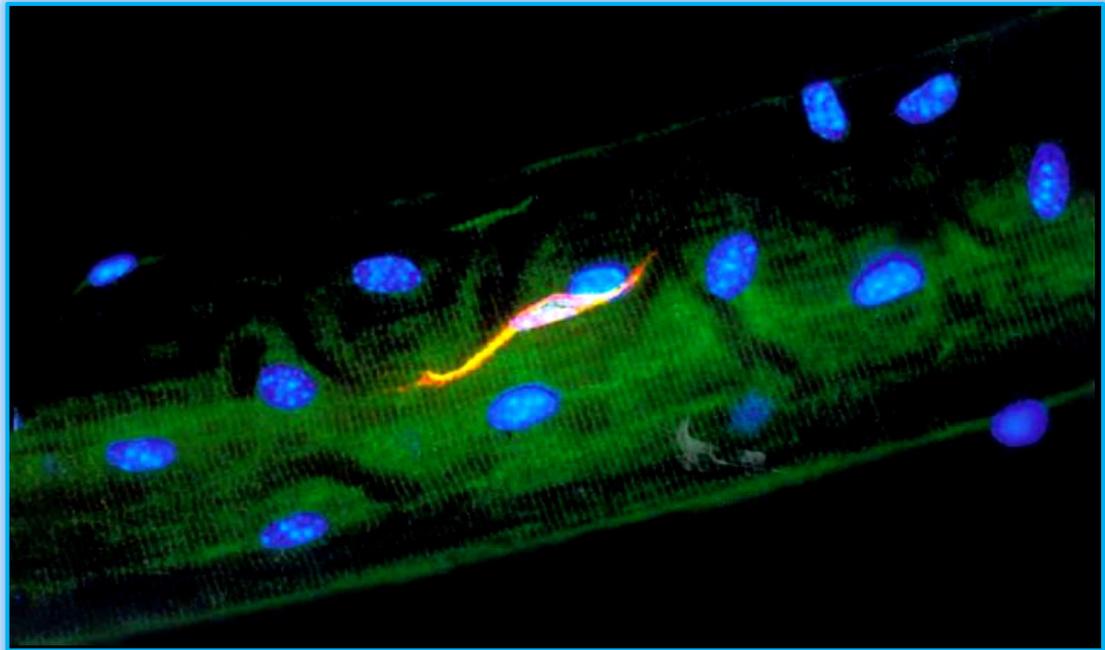


Figure I.13: Cellule satellite sur une fibre musculaire isolée [17].

La fibre musculaire a été étiquetée avec des anticorps dirigés contre la M-cadhérine (rouge), la desmine (vert) et un marquage des noyaux a été réalisé au DAPI (bleu). La M-cadhérine est présente dans les cellules satellites. La Desmine est présente dans les fibres musculaires au niveau de la ligne Z des sarcomères et dans les cellules satellites.

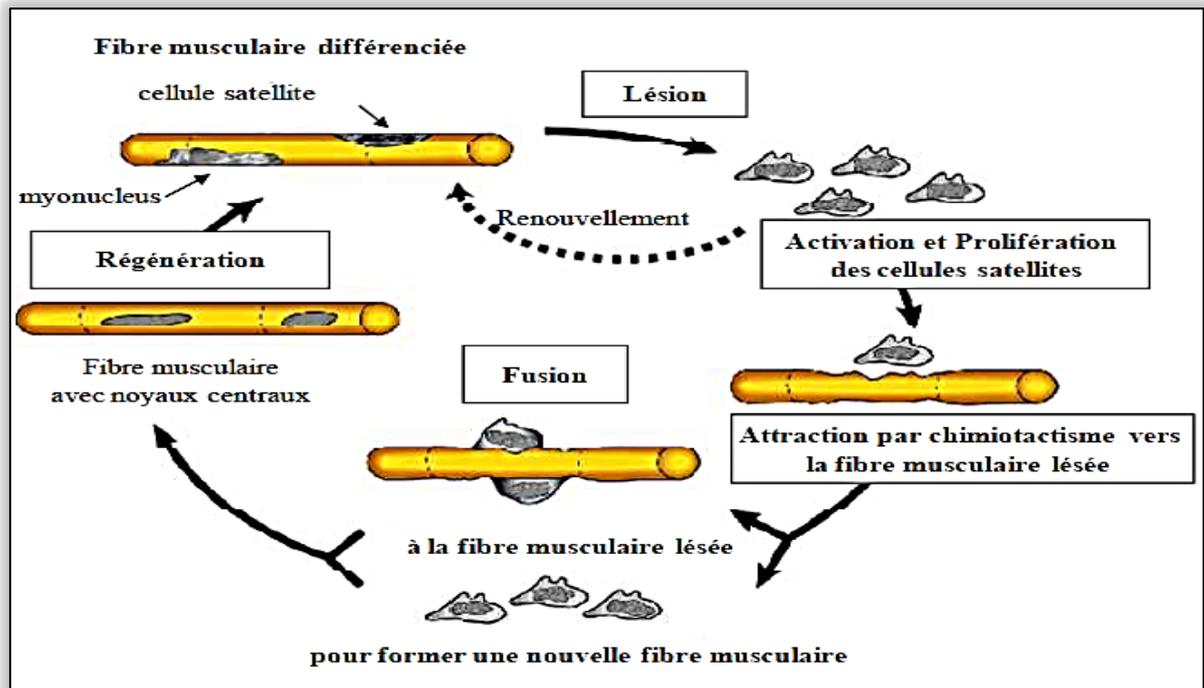


Figure I.14: Processus de la régénération musculaire: rôle des cellules satellites[33].

VII. vieillissement des cellules musculaires

Les cellules musculaires comme toutes les cellules de l'organisme vieillissent au cours de la vie. Le vieillissement musculaire serait à l'origine de la perte de la masse musculaire mais aussi de la force musculaire. L'un des principaux responsables serait la mitochondrie. Cet organite, bien qu'essentiel pour le métabolisme énergétique, est aussi à l'origine de la production d'espèces radicalaires oxygénées (ROS) par sa chaîne respiratoire [17].

Les ROS sont des molécules très réactives et peuvent conduire à la formation de lipides oxydés, de mutations au niveau de l'ADN mitochondrial et à la synthèse de protéines non fonctionnelles[19] (Figure 15).

L'ensemble de ces altérations peut conduire à une perte de la masse musculaire mais aussi à un défaut du métabolisme musculaire.[17]

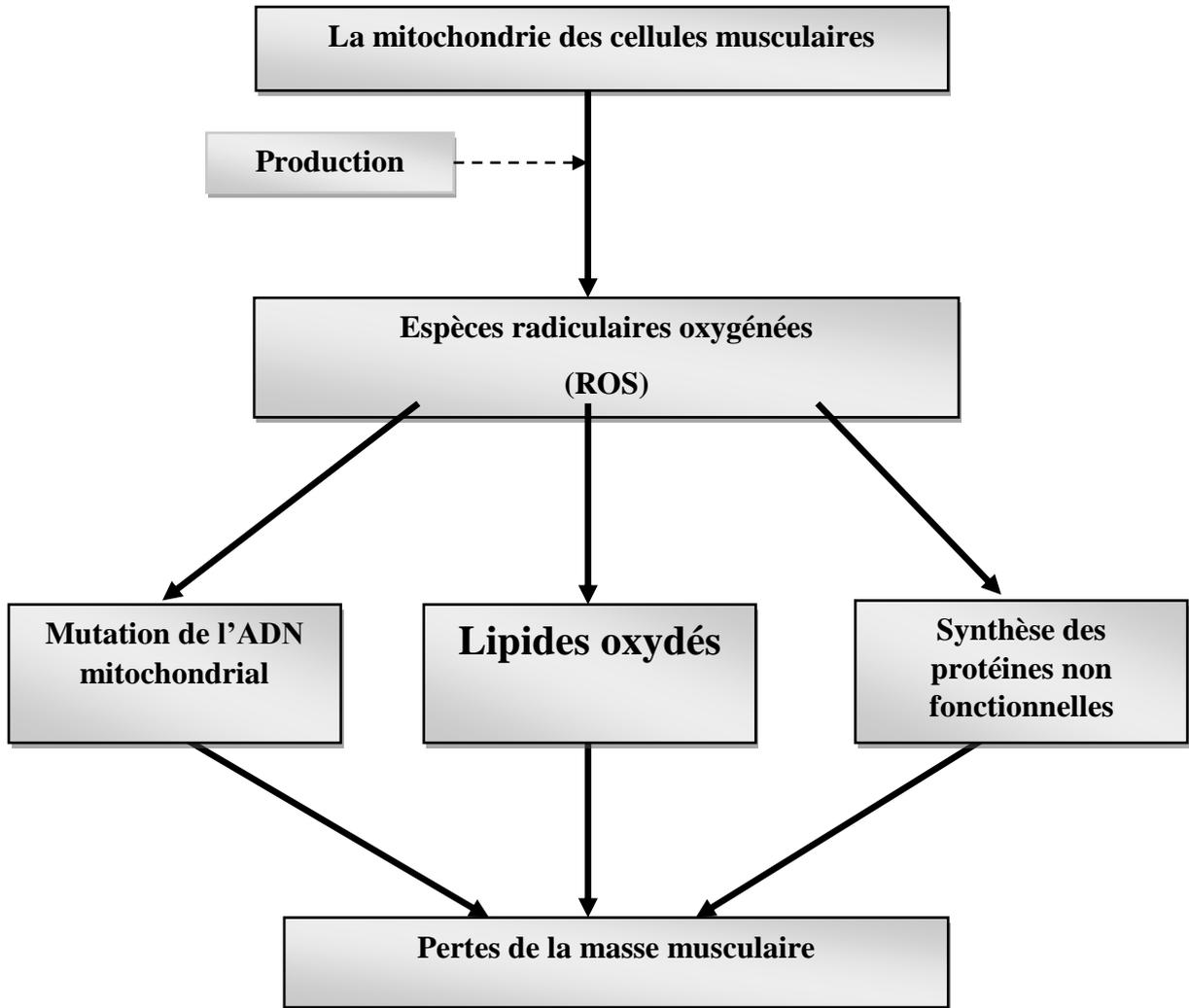


Figure I.15 : vieillissement des cellules musculaire

Partie II:
*« Pathologies
musculaires »*



II-1-Myopathie ou dystrophie

Le terme myopathie désigne les maladies musculaires en général, alors que les dystrophies musculaires sont des formes particulières de myopathies caractérisées par une dégénérescence (nécrose) des cellules musculaires. L'évolution clinique et l'aspect morphologique des biopsies musculaires suggèrent des **mécanismes physiopathologiques distincts** pour les différentes entités regroupées sous ces nomenclatures. La pathologie des myopathies distingue deux grands groupes selon que la maladie soit **héréditaire ou acquise** [23].

II-2-Myopathie d'origine génétique

Les myopathies héréditaires sont d'origine génétique. Depuis les premiers cas identifiés de myopathies héréditaires décrits par Duchenne au 19ème siècle, il existe à ce jour plusieurs dizaines de gènes et mutations impliqués dans la survenue de myopathies héréditaires. Les tableaux cliniques sont très variables d'une mutation à l'autre et par fois même aussi pour une même mutation. Certaines de ces myopathies se déclarent dès la naissance ou dès les premières années de vie, on parle alors de myopathies congénitales, alors que d'autres se révèlent plus tardivement, voire à un âge avancé. Tous les modes de transmission héréditaire peuvent être observés. [80;23].

II-2-1-Classification

Les myopathies d'origine génétiques ont classées en trois sous-groupes selon l'âge d'apparition des premiers symptômes, la rapidité du développement de la maladie et le mode de transmission [115].

Parmi ces myopathies on distingue entre autres :

Dystrophies musculaires,

Dans lesquelles une altération primaire des fibres musculaires provoque leur destruction progressive et qui peuvent être des formes infantiles (dystrophie musculaire congénitale, dystrophie musculaire de Duchenne,) ou de début à l'âge adulte (dystrophie myotonique de Steiner, dystrophie facio-scapulo humérale, dystrophie des ceintures). Elles se manifestent du point de vue histopathologique par la présence de fibres en nécrose-régénération et par une augmentation du tissu conjonctif endomysial (fibrose endomysiale) [110].

Myopathies métaboliques

Sont dues à des déficits enzymatiques au niveau des voies métaboliques permettant au muscle de produire de l'énergie. Ces voies peuvent être celles de la dégradation des sucres, glycolyse et glycogénolyse (maladie de Pompe) ; du métabolisme des graisses (lipidose) ; mais aussi celles intervenant dans le transport et l'oxydation des acides gras dans la mitochondrie (myopathies mitochondriales) [80].

Myopathies congénitales

Sont attribuées à une anomalie du développement et de la maturation des fibres musculaires lors de la période fœtale. Leur définition repose sur l'observation au sein des fibres musculaires, par les techniques histo-enzymologiques et ultra structurales, d'anomalies structurelles spécifiques[96 ;98 ;120].

II-2-2-Dystrophinopathies

Les dystrophinopathies représentent l'ensemble des maladies liées à des mutations dans le gène de la dystrophine. Les formes les plus connues sont les dystrophies musculaires de Duchenne (DMD) et de Becker (BMD)(**Figure 18**), mais d'autres formes de présentations cliniques plus atypiques sont maintenant décrites[44].

II-2-2-1-Myopathie de Duchenne et dystrophine

La DMD, dans sa forme classique, a été décrite en 1868 par Duchenne de Boulogne, mais « l'histoire de la dystrophine » connaît un rebondissement majeur à la fin des années 1980 lorsque Monaco et Hoffman identifient en Xp21.2, par clonage positionnel, le gène impliqué dans cette affection [43].

La myopathie de Duchenne (DMD) est une affection génétique grave qui touche toute la musculature. Elle résulte de mutation(s) affectant le gène de la dystrophine (**le gène DMD**)[40].C'est le plus grand gène connu, il est formé de 79 exons dispersés sur un segment de près de 2,5 millions de nucléotides [39] . La DMD touche les garçons(1/3500 naissances masculines)[41].Il n'y a pas de traitement curatif, mais les traitements palliatifs, orthopédiques et respiratoires, améliorent la qualité de vie et le pronostic vital. Dans la forme typique de la myopathie, la dystrophine est absente, alors que chez les sujets sains, cette

protéine de 427 kDa est localisée sous la membrane plasmique des fibres musculaires. La plus grande partie de la molécule a une forme allongée (**Figure 18**).[38]

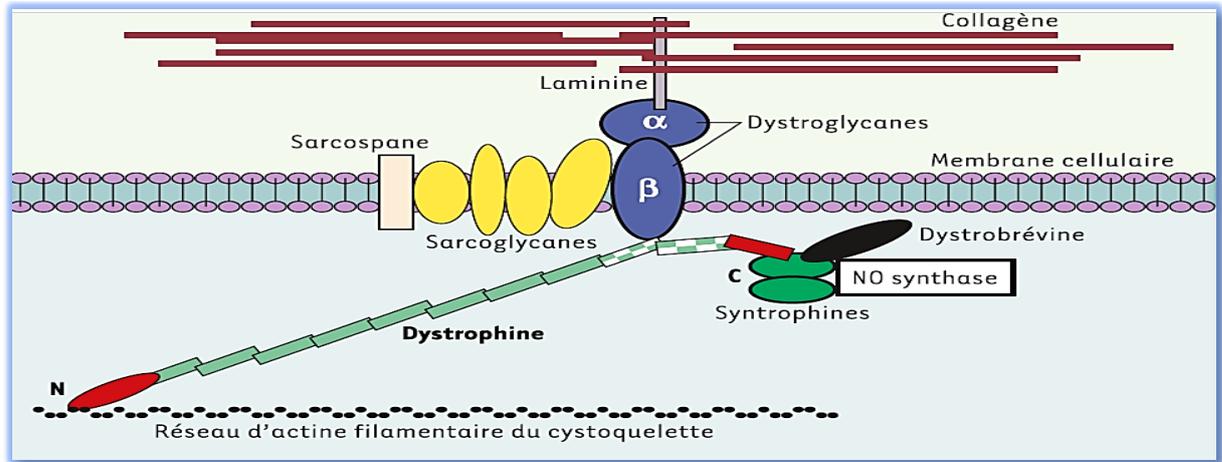


Figure I.16 :Représentation schématique des interactions de nombreuses protéines avec la dystrophine.[38]

La majorité des mutations qui touchent le gène DMD sont de grands réarrangements intra géniques correspondant à des délétions ou des duplications d'un ou plusieurs exons. Les délétions sont majoritaires (> 60 %des mutations) et sont retrouvées préférentiellement dans deux régions du gène (points chauds délétionnels) autour des exons 2 à20 (15 % des délétions) et des exons 45 à 55 (74 % des délétions) [44]. Les duplications sont plus rares (13%et 6 % des mutations DMD et BMD, respectivement) et sont retrouvées plus fréquemment en début du gène, la duplication isolée de l'exon 2 étant la plus fréquente [42] .(figure 14)

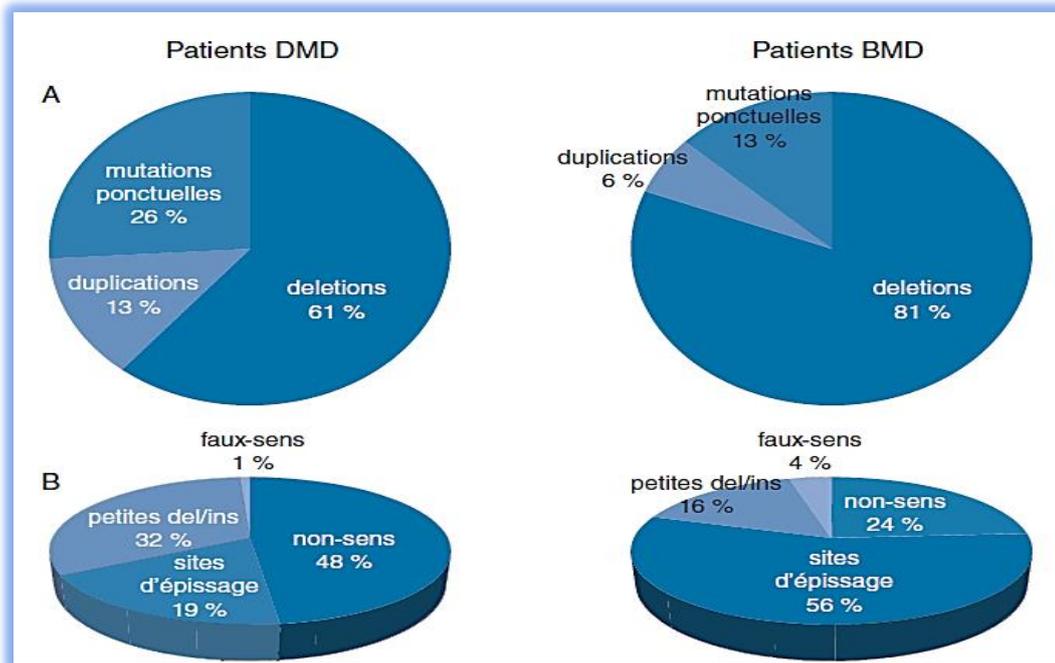


Figure I.17 : Les mutations du gène DMD chez les patients DMD et BMD.

(A) Fréquence des différents types de mutations (délétions, duplications, mutations ponctuelles) chez les patients DMD et BMD. (B) Fréquence des différents types de mutations ponctuelles (non-sens, épissage, petites délétions ou insertions de quelques nucléotides, faux-sens) identifiées chez les patients DMD et BMD.[42]

Le mode de transmission de la DMD est récessif lié à l’X (figure 15) ; elle se transmet dans deux tiers des cas environ par des mères non atteintes mais « conductrices » ou « porteuses de gène pathogène».[45]

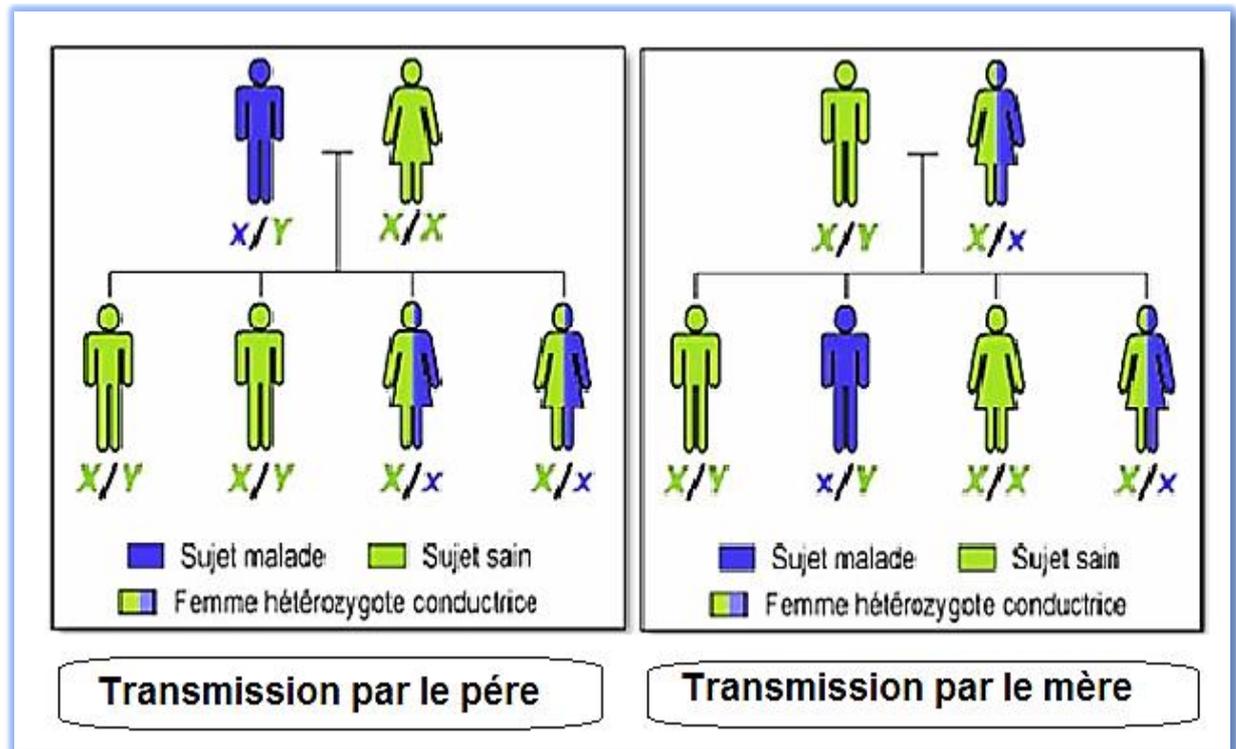


Figure I.18: le Mode récessif lié à l’X [46] .

Signes cliniques du DMD :

Les signes de faiblesse commencent à apparaître entre l’âge de trois et cinq ans (quelquefois plus tôt). Au début, les symptômes se manifestent surtout au niveau des jambes et des hanches. Voici quelques-uns des symptômes que l’enfant(Sexe masculin.) peut présenter :

- Chutes fréquentes
- Difficultés à courir aussi rapidement que ses amis
- Difficultés à grimper les escaliers
- Difficultés à se relever d’une chaise
- Gonflement progressif des mollets
- Tendance à marcher souvent sur ses orteils et à se pencher en arrière pour maintenir son équilibre Progressivement, cette faiblesse entraînera des difficultés à marcher et l’enfant aura besoin d’un fauteuil roulant. Graduellement, tous les muscles deviendront extrêmement affaiblis y compris les muscles du cœur et de la respiration.[41]
- Taux de CK et Ca^{2+} élevé d’au moins 10 fois la limite supérieure du sujet sain.[36]

II-2-2-2-Dystrophie musculaire de Becker (BMD)

En 1955, Becker et Kiener ont identifié la myopathie dite de Becker [45]. Elle est caractérisée par les mêmes symptômes que la myopathie de Duchenne, mais débute plus tardivement avec des symptômes moins prononcés (entre 6 et 16 ans). Elle est due à des mutations dans le gène de la dystrophine, principalement des délétions dans les exons 45 à 49, sans décalage du cadre de lecture [47]. Une protéine tronquée de sa partie médiane est alors exprimée, les deux domaines amino et carboxy terminaux restant présents. Son incidence est 10 fois moins grande que celle de la myopathie de Duchenne car les mutations responsables sont beaucoup plus localisées [45].

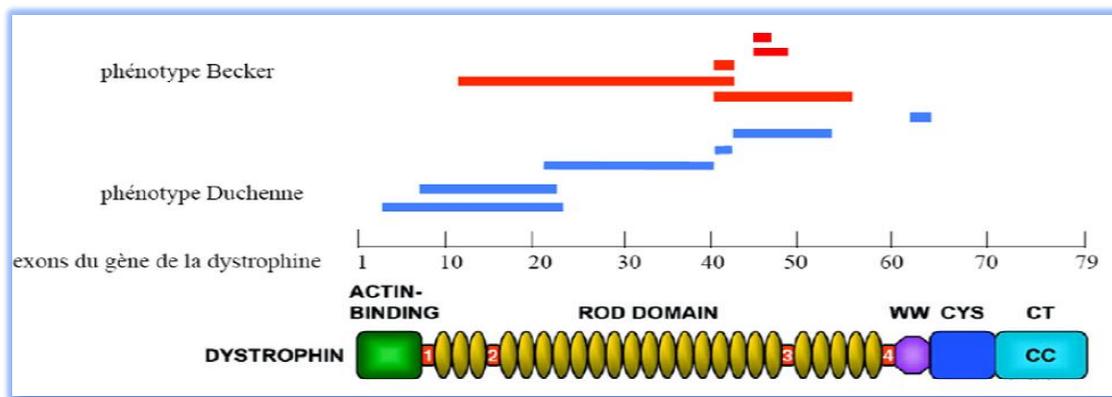


Figure I.19 : Les principales délétions à l'origine de la myopathie de Duchenne et de Becker (en bleu et rouge respectivement) [45].

Le lien entre la matrice extra cellulaire et le cytosquelette est alors fragilisé. Les cellules musculaires s'altèrent lors de leur contraction et se détruisent. Il en découle le même processus de dégénérescence musculaire que dans la myopathie de Duchenne [41]

II-2-2-2-1-Comment la dystrophie musculaire de Becker se transmet-elle ?

La dystrophie musculaire de Becker est une maladie génétique : elle est liée à une anomalie au niveau du gène DMD, situé sur le chromosome X. Chaque femme possède deux exemplaires du gène DMD, les hommes n'en possèdent qu'un.

La dystrophie musculaire de Becker se transmet sur le mode récessif lié au chromosome X. Seuls les garçons ayant une anomalie sur le gène DMD sont atteints. Ce chromosome X avec anomalie génétique peut être transmis à leur descendance :

- toutes les filles reçoivent un chromosome X de leur père. Elles ne développeront pas la maladie, sauf exception, mais ce chromosome X pourra être transmis à son tour à leur descendance.

- tous les garçons reçoivent un chromosome Y de leur père. Ils ne sont pas porteurs d'une anomalie génétique et ne développeront pas la maladie. La transmission de la maladie est arrêtée dans cette branche de la famille. [47 ;48] (figure 17)

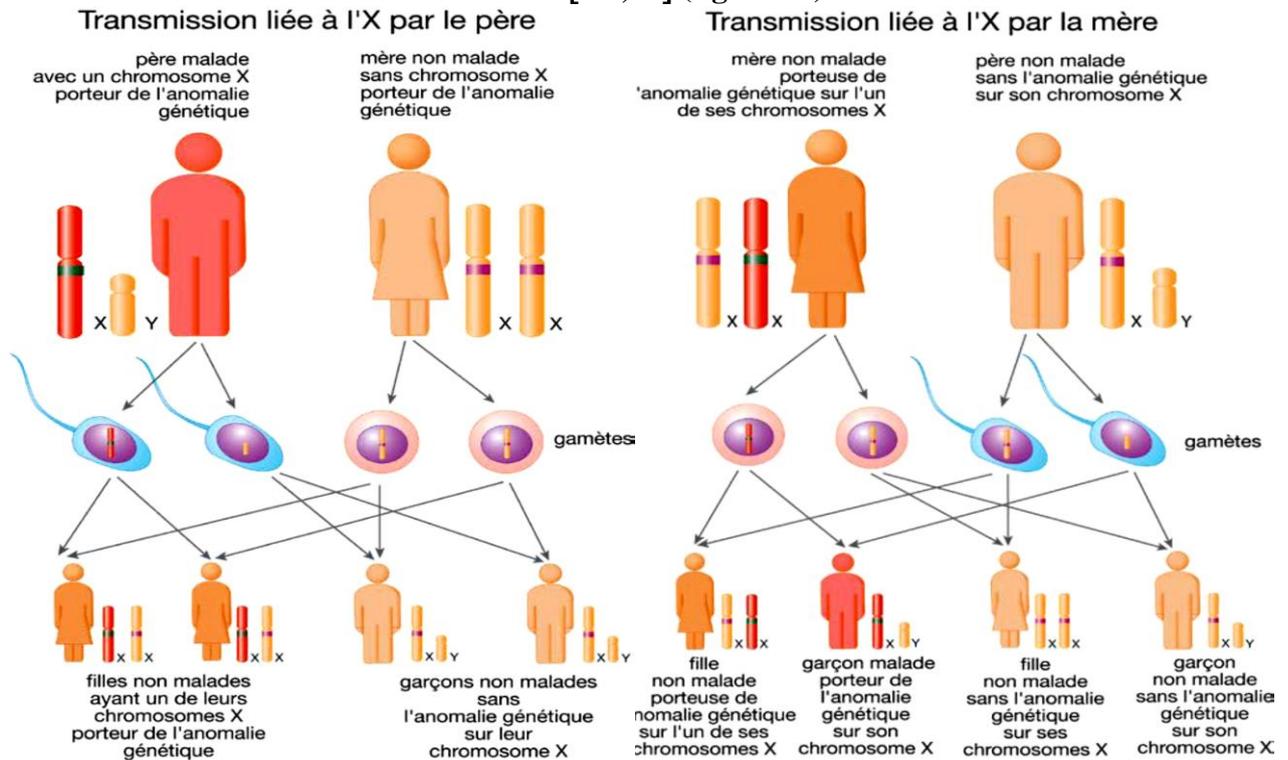


Figure I.20 : le Mode récessif lié à l'X De myopathie de Becker (BMD)[48].

La DMB affecte principalement les garçons avec une incidence à la naissance de 1/18 000 à 1/ 31 000 garçons (Tableau01). 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) [49].

Tableau I.2: tableau Comparatif entre DMD et BMD [51] .

	<i>Duchenne</i>	<i>Becker</i>
Incidence	1/3500	1/31000
Age d'apparition	4 - 6 ans	16 - 40 ans
Fauteuil roulant	9 - 12 ans	25 - 35 ans
Espérance de vie	25 - 40 ans	40 - normale

II-2-2-2-2-Signes cliniques

- Les signes les plus constants de BMD sont une élévation des taux de créatine kinase sérique(10-100 fois plus élevé que la normale)et une hypertrophie précoce des muscles des mollets. La plus préoccupante des complications pouvant survenir au cours de la dystrophie musculaire de Becker est une cardiomyopathie, très proche de celle du phénotype Duchenne[50].
- La dystrophie musculaire de Becker est caractérisée par un grand polymorphisme clinique, l'incapacité locomotrice pouvant survenir tôt dans l'adolescence ou ne jamais se manifester, parfois les seuls signes cliniques sont des crampes et douleurs musculaires[45] .
- Le diagnostic est confirmé par une biopsie musculaire montrant une dystrophie et une faible coloration de la dystrophine, et/ou un test ADN (**Figure 18**) .
- 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.[49]

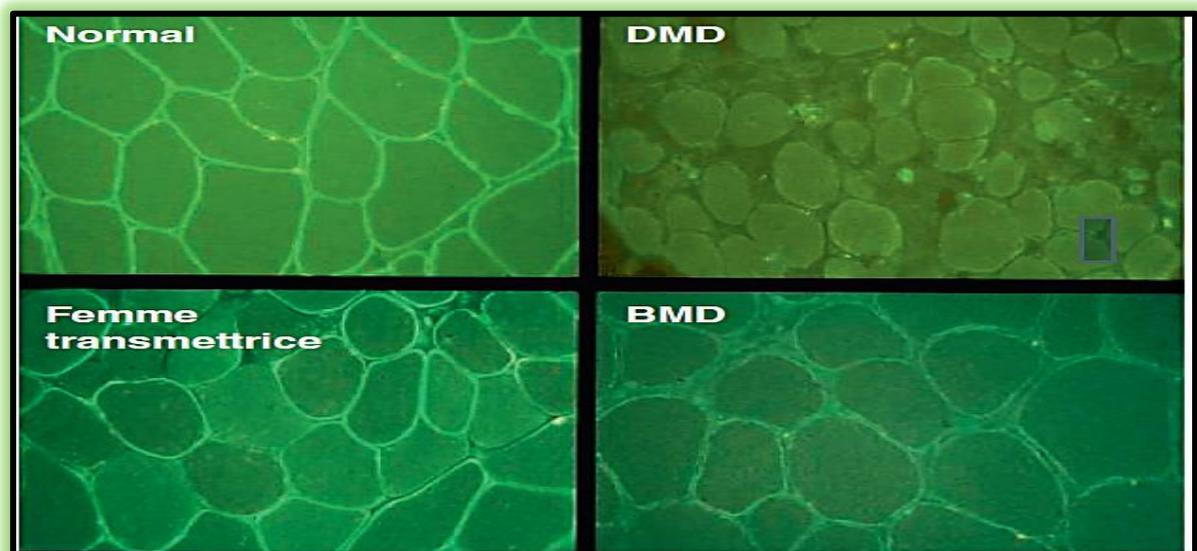


Figure I.21: Étude des protéines à partir de la biopsie musculaire par immunofluorescence : marquage de la dystrophine avec un anticorps monoclonal (NCL DYS 1)[42].

II-2-2-3-Dystrophies myotoniques :

Les dystrophies myotoniques sont des maladies héréditaires qui se transmettent selon le mode **autosomique dominant** [52] (**figure 19**). Elles sont caractérisées par une très grande variabilité de leurs expressions, allant des personnes très atteintes à d'autres pouvant être

porteuses de l'anomalie génétique sans aucun signe clinique. Cette variabilité s'observe aussi bien entre les différentes formes qu'à l'intérieur d'une même forme[116 ;80].

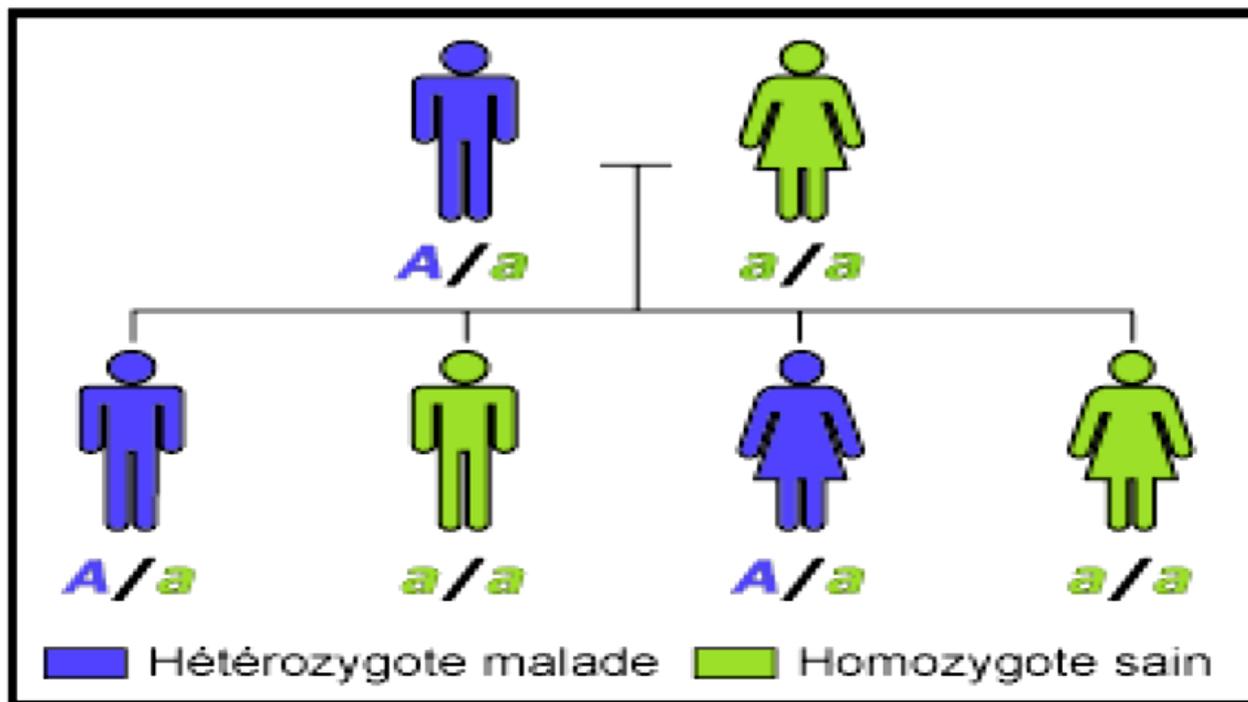


Figure I.22: Mode autosomique dominant [46].

De manière générale, la gravité de la maladie dépend de l'âge de sa survenue (congénitale, infantile, adulte), des signes cliniques et de l'évolution. Pour une majorité de patients, l'âge d'apparition des premiers signes se situe autour de 20 à 25 ans[53].

Cependant, la variabilité et le caractère insidieux des signes font que, bien souvent, le diagnostic est posé tardivement, vers 40 ans. Au niveau clinique, elles sont caractérisées par une myotonie et une atteinte multi-systémique. La myotonie est un retard de la décontraction d'un muscle après une contraction volontaire. Elle s'efface suite à la répétition du mouvement et augmente au froid. Le réflexe idiomusculaire est prolongé. Il s'agit d'une anomalie de la membrane musculaire sous forme d'une conductance anormale de l'ion chlore[80].

Il existe deux formes de dystrophies myotoniques dont les anomalies génétiques sont différentes :

✚ Dystrophie Myotonique de type 1 (DM1) :

La Dystrophie Myotonique de type 1, encore appelée maladie de Steinert du nom du médecin qui a décrit cette maladie en 1909, est une maladie associée à une expansion anormale de triplets nucléotidiques (CTG) dans l'exon 15 de la région non codante du gène DMPK(dystrophia myotonica-protein kinase), porté par le chromosome 19[64].

Le nombre de ces répétitions est directement corrélé à la sévérité de la maladie. Un nombre de répétitions supérieur à 37 est associé à la pathologie avec différents degrés de sévérité[67].

La plus fréquente est la dystrophie musculaire de l'adulte, avec une prévalence mondiale estimée entre 1 à 35 sur 100.000 habitants [65].

L'atteinte multi-systémique affecte les muscles squelettiques et lisses, les yeux (cataracte, ptosis), le cœur (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire), le système endocrinien (diabète, hypogonadisme), le système nerveux, le système digestif (iléus paralytique), le système respiratoire, et engendre une calvitie et une stérilité fréquente [66].

La cause principale de la mort est d'origine cardio-respiratoire avec un âge médian égal à 54 ans [66 ;67].

Dystrophie Myotonique de type 2 (DM2) :ou Myopathie Proximale avec Myotonie a été décrite en 1994 [54]. Cette dystrophie est due à une anomalie génétique impliquant une augmentation du nombre de répétitions CTG dans le gène ZNF9 localisé sur le bras long du chromosome 3 [68]. Elle débute à l'âge adulte. Les patients atteints de DM2 sont moins fréquents avec une prévalence estimée à 1 pour 100 000 habitants [53].

La faiblesse musculaire touche les muscles de la face, du cou, des ceintures avec une prédominance sur les hanches et les épaules, mais cette faiblesse est nettement moins sévère que dans la DM1. L'atteinte respiratoire est rare. La DM2 est caractérisée par la faiblesse des muscles inspirateurs (diaphragme, muscles intercostaux) entraînant un syndrome restrictif. Dans la majorité des cas, le pronostic vital est plus favorable que chez les DM1[69]. Un suivi médical adéquat chez ces patients permet une espérance de vie comparable à celle de la population générale[67].

II-2-2-4-Dystrophie facio-scapulo-humérale (myopathie de Landouzy et Déjerine)

La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH), fut décrite en 1884 par Louis Landouzy et Jules Déjerine. C'est une dystrophie musculaire de transmission **autosomique dominante (figure 19)** caractérisée par une réduction du nombre de répétitions d'une séquence de 3,3 kilo bases (D4Z4) sur l'extrémité du bras long du chromosome 4 en 4q35 [55].

La dystrophie FSH est l'une des maladies neuromusculaires les plus fréquentes à l'âge adulte touchant 1 cas sur 20 000 individus avec une prévalence de 10 sur 100 000[56].

L'âge d'apparition des symptômes débute le plus souvent entre l'enfance et l'adolescence, toutefois la maladie peut se déclarer à tout âge, de 1 à 60 ans [57].

a. Signes cliniques

- Au niveau clinique, l'atteinte musculaire est asymétrique.
- Les premiers signes sont un défaut d'occlusion des paupières pendant le sommeil,
- l'apparition d'un sourire asymétrique.
- un décollement unilatéral d'une omoplate provoquant une difficulté et une asymétrie à l'élévation des bras à l'horizontale.
- Un steppage et une difficulté à se relever de la position assise sont également présents entraînant souvent des chutes.
- Environ 10 à 15 % des cas finissent par utiliser un fauteuil roulant.
- L'atteinte respiratoire symptomatique semble toucher environ 1 à 3% des patients porteurs de FSH.
- L'évolution est lente et l'espérance de vie n'est pas réduite.
- Des formes plus précoces, sévères et rapidement évolutives existent mais sont rares.
- Moins de 5% des cas présentent une cardiopathie associée [57;58;59;60].

II-2-3-Myopathies des ceintures

Les myopathies des ceintures (ou dystrophies musculaires des ceintures) constituent un ensemble hétérogène de maladies neuromusculaires. Elles touchent environ 5 personnes sur 1 000 000 [61]. Elles sont classées selon le mode de transmission génétique autosomique dominant (LGMD1) ou autosomique récessif (LGMD2) et/ou selon l'anomalie génétique en cause. A chaque sous-type (1A, 1B, 1C..., 2A, 2B...) correspond une anomalie génétique touchant la fabrication d'une protéine donnée, jouant un rôle au niveau de la membrane de la cellule musculaire ou au niveau d'éléments constitutifs des myofibrilles [62].

Elles sont caractérisées par un déficit et une atrophie progressive des muscles des ceintures pelvienne et scapulaire. Les formes sont très variables, allant d'une simple fatigabilité jusqu'à la perte de la marche, avec ou sans complications cardiaques et/ou respiratoires [63].

L'âge de début varie entre 4 et 38 ans. La perte de la marche arrive entre 20 à 30 ans après l'apparition des premiers symptômes. L'espérance de vie se rapproche de celle de la population générale, toutefois, un affaiblissement des fonctions cardiaques et respiratoires peut engager le pronostic vital [61].

Tableau I.3: Myopathies des ceintures avec atteinte respiratoire. (source :

<http://www.orpha.net>)

DMC (autosomiques récessives LGMD2)						
Nom	Gène	Rôle	Prévalence	Age	Atteinte cardiaque	Atteinte respiratoire
Calpainopathie (LGMD2A)	CAPN3	Rôle clef dans le remodelage du sarcomère (unité de base des myofibrilles des muscles striés)	1/440 000	Jeune adulte	exceptionnelle	exceptionnelle
Dysferlinopathie (LGMD2B)	DYSF	Impliqué dans le processus de réparation membranaire du muscle squelettique	4/100 000	jeune adulte	possible	modérée
Sarcoglycanopathies (LGMD2C, D, E, F)	SGCG, SGCA, SGCB, SGCD	Participent à l'ancrage de la dystrophine à la membrane de la fibre musculaire	1/200 000	enfance	élevée	variable
Dystrophie musculaire des ceintures LGMD 2I	FKRP	Participe à la transformation de protéines en glycoprotéines	<1/1000000	enfance	fréquente	rare et sévère

DMC (autosomiques dominantes LGMD1)						
Nom	Gène	Rôle	Prévalence	Age	Atteinte cardiaque	Atteinte respiratoire
Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1E	DES	Impliqué dans la force de contraction et l'intégrité des myofibrilles	<1/1000000	adulte	fréquente	fréquente
Dystrophie musculaire des ceintures	CAV3	Impliqué dans la constitution de la membrane	<1/1000000	enfance	fréquente	fréquente

LGMD1C		cellulaire				
Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1B	LMNA	Forme un réseau fibreux tapissant la face interne de l'enveloppe nucléaire	<1/1000000	enfance	fréquent et tardif	fréquente
Myotilinopathie (LGMD1A)	MYOT	Rôle dans la constitution du sarcomère du muscle squelettique et cardiaque	<1/1000000	adulte	inconstante	fréquente

II-2-4-Dystrophies musculaires congénitales (DMCs)

Forment un groupe hétérogène de maladies génétiques à transmission **autosomique récessive** (figure 20). Elles sont présentes dès la naissance ou les premiers mois de la vie [111].

La nosologie distingue 4 catégories majeures de DMC qui sont fonction des défauts génétiques identifiés et classées selon que les protéines codées par les gènes mutés sont exprimés dans la matrice extra-cellulaire, la membrane cellulaire, le golgi ou le réticulum sarcoplasmique [117].

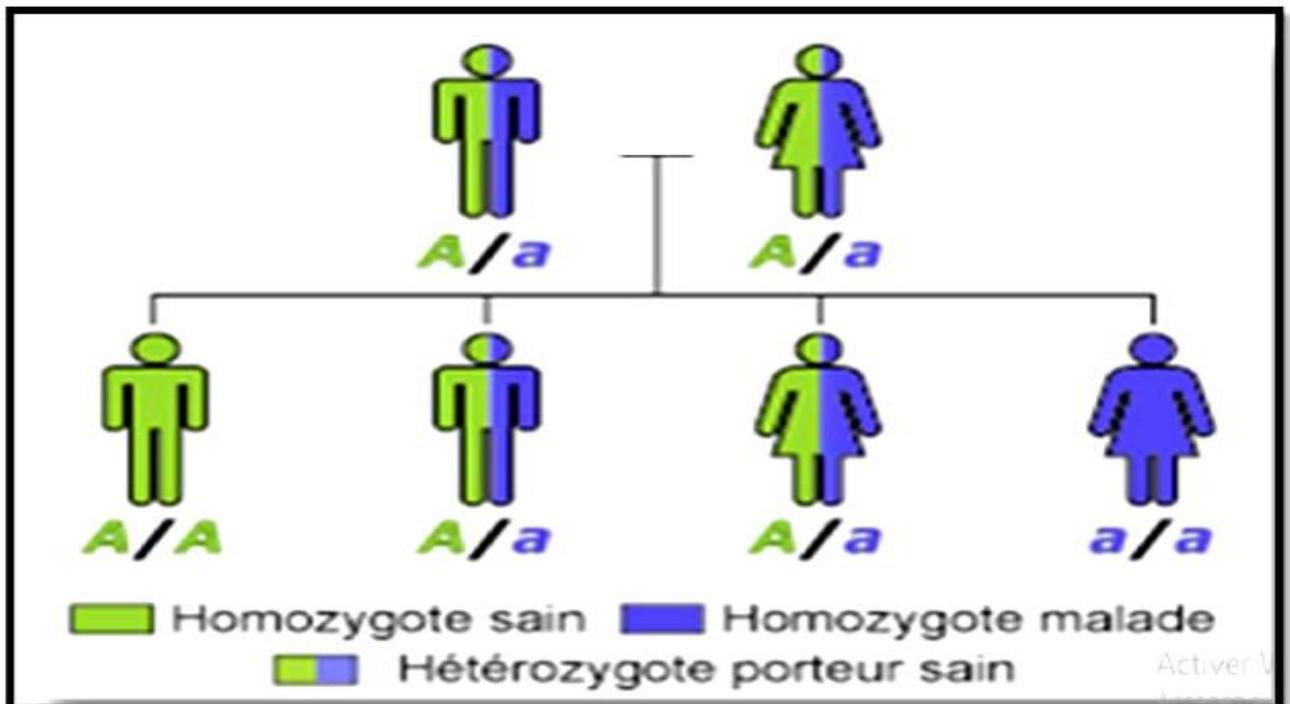


Figure I.23: Mode autosomique récessif [49].

II-2-4-1-Les DMC avec déficit en laminine- α 2 (mérosine)

Elles correspondent à la forme la plus répandue des DMC, représentant 40 à 50 % des cas. Les laminines forment un groupe de glycoprotéines de haut poids moléculaire (400-900kDa) localisées dans la matrice extra-cellulaire. Les protéines matures sont composées de trois chaînes (α , β et γ) formant un hétérotrimère avec plusieurs domaines fonctionnels. Les laminines forment un élément de structure essentiel de la lame basale. Elles se lient à d'autres macromolécules de la lame basale comme le collagène IV. Dans le muscle squelettique, les chaînes majoritaires sont α 2, β 1, γ 1 et β 2, [112]. La chaîne α 2 est codée par le gène LAMA2 (6q22-q23) dont les mutations causent la dystrophie musculaire congénitale 1A (DMC1A), qui représente la plus grande proportion des cas de DMC, Ces mutations provoquent une déficience quantitative ou fonctionnelle de la laminine- α 2 et peuvent aboutir à des déficits complets ou partiels en mérosine [113 ; 114]. Il en résulte la formation d'une protéine tronquée qui n'est que partiellement fonctionnelle, et ceci à des degrés variables, ce qui explique l'extrême variabilité phénotypique [121].

II-2-4-2-Dystroglycanopathies: défaut de glycosylation de l' α -dystroglycane :

Le dystroglycane est important pour la formation de la lame basale[122]. Cette protéine, codée par le gène DAG1, subit une modification post-traductionnelle produisant l' α - et le β -dystroglycane[123]. Ancrée dans le sarcolemme, le β -dystroglycane lie la dystrophine, protéine intracellulaire associée au cytosquelette d'actine (**Figure 21**). Du côté extra cellulaire, le β -dystroglycane lie l' α -dystroglycane. L' α -dystroglycane, fortement glycosylé, complète le lien du cytosquelette vers la lame basale en interagissant avec les laminines [124].

Les DMCs à transmission autosomique récessive, souvent associées à des modifications structurales des yeux et du cerveau, sont dues à des mutations des gènes POMT1, POMT2, POMGnT, FKRP, fukutin et LARGE [125 ;126]. Ces six gènes codent pour des glycosyl transférases, avérées ou potentielles, impliquées dans la glycosylation de l' α -dystroglycane, le mal glycosylation de l' α -dystroglycane plusieurs maladie comme le syndrome de Walker-Walburg (WWS), la DMC de Fukuyama (FCMD)...(**Figure 21**) Dans tous les cas, la glycosylation anormale de l' α -dystroglycane est la caractéristique commune. Ce défaut est visible sur les biopsies musculaires où l'anticorps dirigé contre l' α -dystroglycane ne reconnaît plus l'épitope. Bien que cette déficience apparaisse comme secondaire, elle prend une part importante au mécanisme de pathogénicité, d'où le terme de Dystroglycanopathies[127].

Il existe autre type de DMC comme : [23]

- ✓ Les DMCs avec rétractions proéminentes (Collagène VI et séléno-protéine N).
- ✓ Les DMCs avec déficience en intégrine α -7.

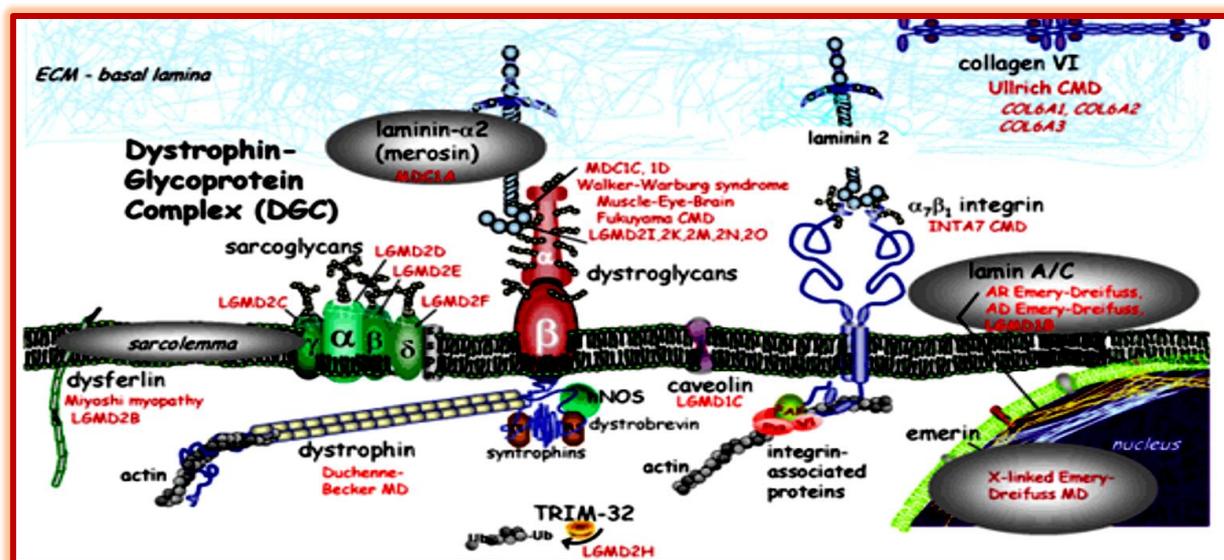


Figure I.24: Schéma représentatif des protéines impliquées dans les dystrophies musculaires Congénitales (pathologie indiquées en rouge) [23].

II-2-4-3-Signes cliniques

Elle se manifestent cliniquement par

- ✚ Une hypotonie néonatale,
- ✚ Une faiblesse musculaire,
- ✚ Un retard de l'acquisition de la marche
- ✚ Des rétractions musculaires précoces conduisant parfois à des déformations articulaires
- ✚ Des malformations du système nerveux central provoquant un retard mental plus ou moins important
- ✚ Des troubles de la déglutition ou des troubles respiratoires [131 ;132].

Observation par les biopsies musculaires :

- ✚ Elles se caractérisent morphologiquement par des phénomènes de nécrose/régénération,
- ✚ La présence d'une fibrose visibles
- ✚ Le phénotype clinique varie de maladies sévères et souvent fatales à des atteintes plus modérées compatibles avec la survie à l'âge adulte.
- ✚ La présence de noyaux internalisés [110 ;132]

II-2-5-Myopathie Métabolique.

Les myopathies métaboliques sont des maladies héréditaires généralement à transmission autosomique récessive ou parfois à transmission liée à l’X récessive [128 ;129].

Elles sont dues à l’incapacité de la cellule musculaire à produire de l’énergie suffisante à l’activité mécanique de cycle association /dissociation actine-myosine responsable de la contraction.

C’est l’inadéquation entre les disponibilités et les capacités à produire de l’ATP en rapport avec un déficit génétique d’un maillon des voies métaboliques soit du métabolisme glucidique (glycogénoses), soit lipidique (lipidoses) ou de la chaîne respiratoire (mitochondriopathies)[129].

II-2-5-1-Glycogénoses musculaires

Les glycogénoses sont des maladies génétiques **autosomiques récessives (figure 20)** en relation avec le métabolisme glucidique. Elles comprennent les maladies en rapport avec une anomalie du métabolisme des glucides par défaut du fonctionnement enzymatique d’un des enzymes[129 ;130].

Parmi les glycogénoses on trouve :

II-2-5-1-1-Maladie de Mc Ardle :

La maladie de Mc Ardle est une myopathie métabolique encore appelée glycogénose de type V, elle correspond à une déficience en glycogène phosphorylase musculaire[77]. cette atteinte est due à une mutation anormale du gène PYGM sur le chromosome 11q13.Elle touche 1 personne sur 100 000 et n’affecte pas l’espérance de vie [78].

Signes cliniques :

- Une insuffisance rénale provoquée par l’accumulation de myoglobine [79].
- Les CPK sont élevées[80].
- L’atteinte respiratoire est traduite par une fatigabilité à l’effort [79].
- Une élévation exagérée de l’ammoniaque, du potassium et des acides gras libres (AGL) dans le sang du patient.[81 ;82].
- Elle se manifeste principalement par des douleurs musculaires au début de toute sollicitation des muscles[79].
- Ces patients produisent également peu d’acide lactique, peu de pyruvate et peu de glutamate, un acide aminé pourtant essentiel pour diminuer l’ammoniémie[77].

II-2-5-1-2-La maladie d'Andersen :

Cette atteinte est due à une mutation anormale du gène GBE1 localisée sur le chromosome 3 [94]. Elle représente 3% des glycogénoses. Les premiers symptômes peuvent apparaître dès la naissance et jusqu'à l'âge adulte. Elle se caractérise par un tableau clinique hétérogène selon l'âge d'apparition avec une atteinte hépatique et/ou neuromusculaire [95]. L'atteinte neuromusculaire se traduit par une hypotonie musculaire, une cardiomyopathie, et une défaillance respiratoire. Le pronostic est défavorable pour les patients atteints d'une forme précoce n'ayant pas bénéficié d'une transplantation hépatique. Le pronostic à long terme des autres patients dépend de l'étendue, de la sévérité et de l'évolution de la maladie [50].

II-2-5-1-3-Maladie de Pompe (glycogénose de type II) :

C'est une maladie génétique rare de transmission **autosomique récessive** (**figure 20**). Cette atteinte est due à une mutation anormale du gène GAA, qui code l'Alpha-glucosidase, également connue comme acide maltase, située dans le chromosome 17q25 [83]. Sa fréquence est comprise entre 1 sur 8 600 et 1 sur 40 000 [84 ;85]. L'alpha glucosidase clive les liaisons alpha1- 4 et alpha 1- 6 du glycogène et du maltose (**figure 22**). Son absence se traduit par une accumulation du glycogène dans les vacuoles lysosomales et dans le cytoplasme à l'origine d'une destruction progressive musculaire. De plus, les enzymes toxiques des lysosomes peuvent être « relarguées » dans les cellules pathologiques, ce phénomène participant à la destruction cellulaire.[87]

La forme infantile est la forme la plus sévère de cette maladie mais il existe d'autres formes comme la forme juvénile et la forme tardive de l'adulte.[86]

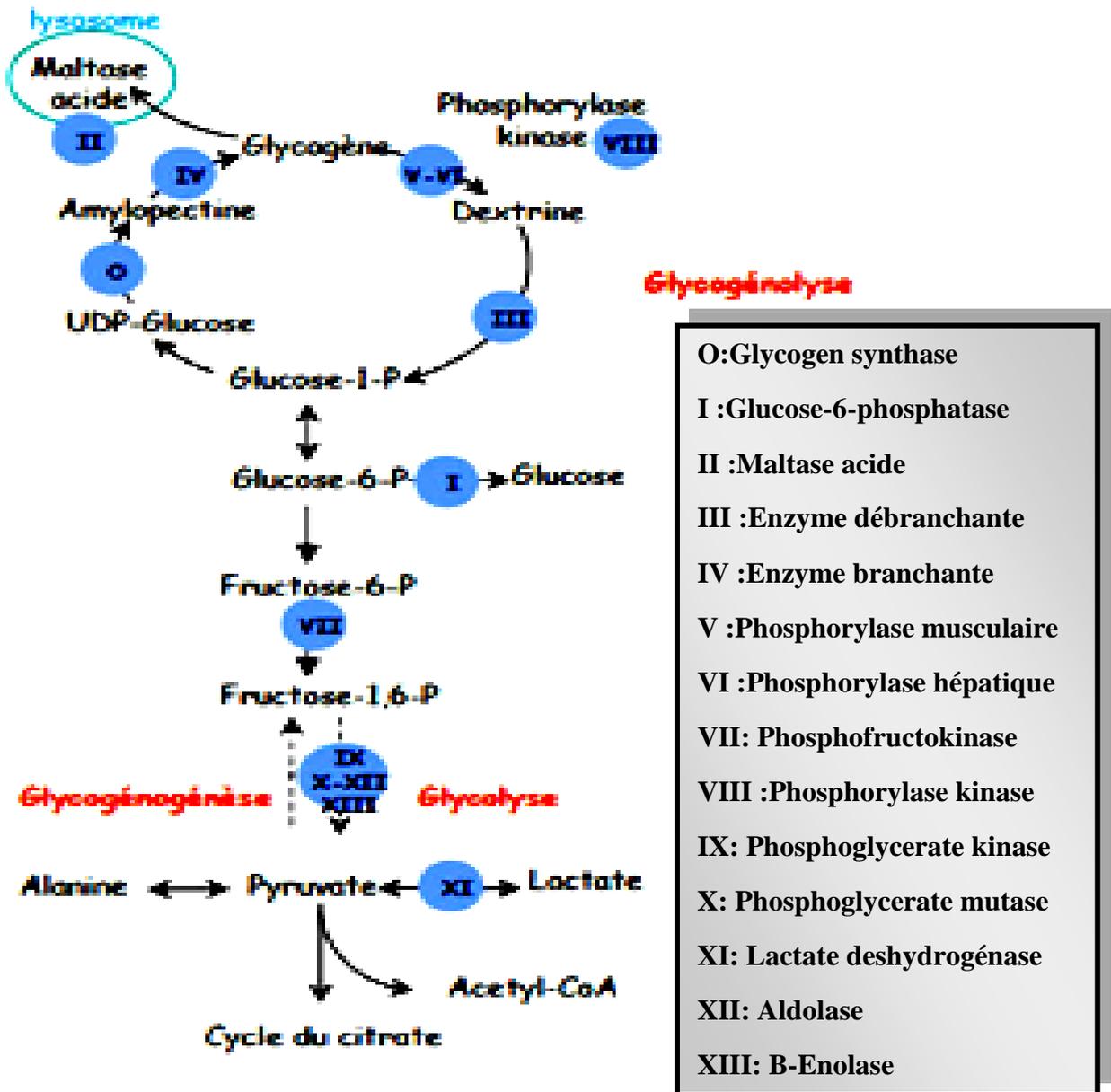


Figure I.25:Représentation schématique des voies du métabolisme du glycogène[86]

✚ Le diagnostic de maladie de Pompe :

- Déficit musculaire avec atteinte diaphragmatique sévère à l'origine d'une insuffisance respiratoire restrictive .
- Les CPK sont très élevées.
- L'atteinte cardiaque est surtout présente dans la forme infantile.
- Sur la biopsie musculaire (surcharge en glycogène)[80 ;86 ;87].

II-2-5-2-Lipidoses

C'est une maladie génétique rare de transmission **autosomique récessif (figure 20)** . Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies responsables dans les formes débutant chez l'adulte jeune de rhabdomyolyses à répétition sans intolérance à l'effort ni déficit musculaire [88].

Le déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases, qui affecte la bêta oxydation des acides gras peut en revanche se présenter comme un déficit subaigu des ceintures et de la musculature axiale avec intolérance à l'effort et élévation importante des CPK [89]. Des troubles de déglutition, de la phonation et une atteinte respiratoire sans atteinte oculomotrice sont possibles. On retrouve parfois dans les antécédents des épisodes d'encéphalopathie, d'hypoglycémie ou d'acidose métabolique déclenchés par une infection ou un jeûne prolongé. La biopsie montre une lipidose importante mais non spécifique[88;80]. .

Le diagnostic repose sur l'étude du profil des acylcarnitines plasmatiques. La L-carnitine, riboflavine et coenzyme Q10 induisent une amélioration spectaculaire des symptômes. Il existe d'autre cause qui provoque ce type de maladie mais ne sont pas des maladie héréditaires [80].

II-2-5-3-Myopathies mitochondriales

Les maladies mitochondriales regroupent un ensemble disparate de myopathies métaboliques en rapport avec un trouble des chaînes respiratoires mitochondriales responsables de la production énergétique des structures intracellulaires [51 ;86] (figure 23).

Elles se manifestent fréquemment par une intolérance à l'effort de l'adolescence à l'âge adulte [90].

La prévalence est estimée entre 9 à 16 personnes pour 100 000 [91 ;86].

Dans ces différentes formes (primaires et secondaires) de mitochondriopathies, la surcharge

mitochondriale est présente dans le muscle des délétions de l'ADN mitochondrial.[80 :86].

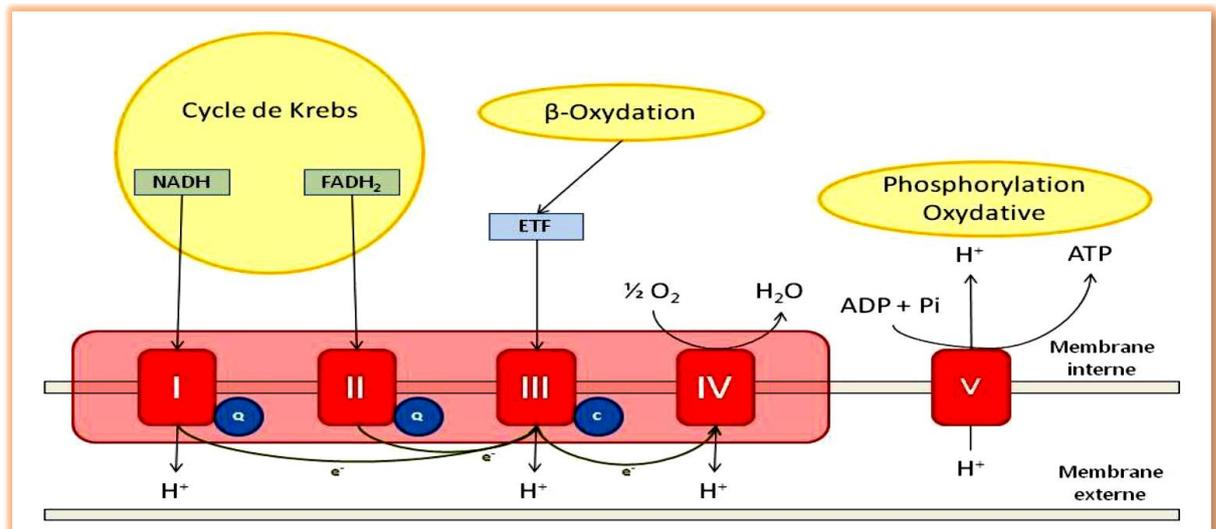


Figure I.26 : Chaîne respiratoire mitochondriale[86 ;87]

ADP = adenosine diphosphate ; ATP = adenosine triphosphate ; e⁻ = électron ; ETF = électron transfert flavoprotéine ; FADH₂ = flavine adenosine dinucléotide ; NADH = nicotinamide adenosine dinucléotide ; Q = Coenzyme Q ; C = Cytochrome C

✚ Diagnostique

- Une atteinte respiratoire est exceptionnelle [51].
- Les troubles oculomoteurs sont les plus fréquents et peuvent être associés à une atteinte de la musculature vélo palatine, faciale et cervicale.
- Des atteintes extra-musculaires touchant la rétine, la conduction cardiaque, la maturité sexuelle et le développement intellectuel peuvent aussi être présentes.
- La présence d'un ptosis, d'une ophtalmoplégie,
- Une surdité, un trouble de la conduction cardiaque, et d'un grand nombre de fibres surchargées en mitochondries (fibres rouges déshiquetées « coloration au trichrome de Gomori ») [80 ;86].

De fait, les mitochondriopathies posent des problèmes diagnostiques surtout avec la myasthénie en raison du ptosis et de l'ophtalmoplégie. Le diagnostic des mitochondriopathies est en partie orienté par le tableau clinique et confirmé par des anomalies particulières de l'ADN mitochondrial, telles que des délétions de grande taille, révélées par la technique de Southern-blot, ou des mutations ponctuelles pathogènes (MELAS, MERRF, NARP. . .) ou avec autre technique moléculaire [80].

II-2-6-Myopathie congénital

La différence entre les myopathies congénitales et dystrophies musculaires congénitales est :

- ✚ **Dystrophies musculaires congénitales (DMCs)**, Pour lesquelles les protéines responsables de la pathologie appartiennent en général au réseau membranaire permettant l'interaction avec la matrice extracellulaire[118].
- ✚ **Myopathies congénitales (MCs)**, Caractérisées par des anomalies de protéines du sarcomère, du réticulum sarcoplasmique ou des voies de transports cellulaires permettant la maturation des protéines[117;119;120].

II-2-6-1-Définition des myopathies congénitales (MCs)

Les patients atteints de MCs présentent en général des signes cliniques dès la naissance tels qu'une hypotonie et une faiblesse musculaire. Le taux de créatine kinase sérique (CK) est souvent normal ou peu modifié. Typiquement, il n'y a pas d'aspect dystrophique (fibres en nécrose régénération ou fibrose endomysiale) observable sur les tissus. Certaines formes sont bien définies cliniquement, morphologiquement et génétiquement et sont la conséquence d'anomalies de protéines sarcomériques appartenant aux filaments fins (nébuline, actine- α , tropomyosine, troponine T...), de protéines impliquées dans le transport membranaire (myotubularine, dynamine 2) ou la tubulation de la membrane(amphyphysine 2) ou de protéines situées dans le réticulum sarcoplasmique (séléno-protéine N et récepteur à la ryanodine de type I) [23].

Ce sont des pathologies rares caractérisées par une atteinte musculaire associée à des anomalies anatomopathologiques. On distingue 3 grandes types:

- ❖ les myopathies à agrégat protéique.
- ❖ les myopathies Centro nucléaires et myotubulaire.
- ❖ les myopathies à cores [119;120].

II-2-6-1-1-Myopathies à agrégat protéique.(Myopathies à bâtonnets)

Les myopathies à bâtonnets (ou myopathies à némaline) sont un groupe génétiquement hétérogène présentant un mode de transmission autosomique dominant ou récessif, avec des mutations dans 6 gènes codant pour des protéines sarcomériques du filament fin: l' α -actine squelettique (ACTA1), l' α -tropomyosine (TPM3), la β -tropomyosine (TPM2), la troponine T (TNNT1), et la cofiline-2 (CFL2) (**Figure 24**). Sous sa forme congénitale, elle fait partie CMs les plus fréquentes[96].

L'anomalie structurale caractéristique est la présence de bâtonnets intracytoplasmiques (ou némaline bodies) correspondant à des anomalies des stries Z associées à l'interruption de l'organisation des filaments fins. Il existe une variabilité dans la sévérité de la maladie que ce soit pour les formes dominantes ou récessives. En général, les patients présentent une faiblesse musculaire du visage, du cou et des muscles proximaux des membres [97].

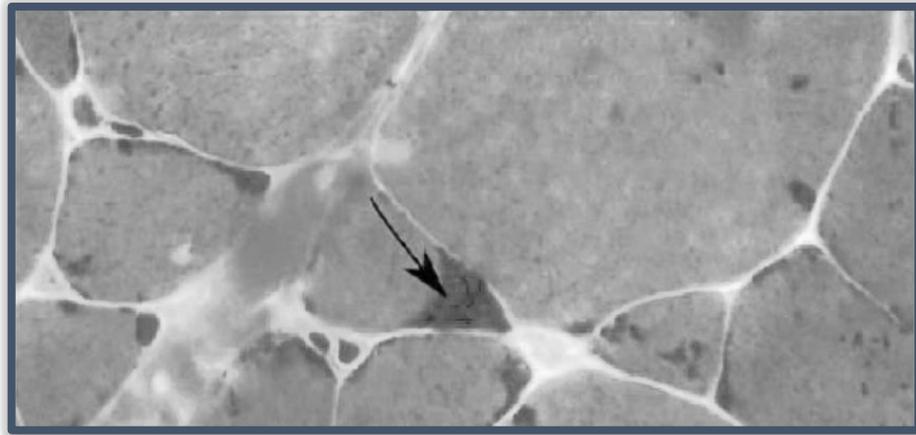


Figure I.27: Myopathie à némaline. Fibre musculaire en coupe transversale

La flèche indique les bâtonnets retrouvés ici en périphérie cellulaire. Coloration en trichrome de Gomori.[96;110]

II-2-6-1-2-Myopathies centronucléaires et myotubulaire.

Les myopathies Centro nucléaire et myotubulaire sont définies morphologiquement par la présence de fibres musculaires ressemblant aux myotubes caractérisés par la présence de noyaux centraux parfois entourés d'un halo où les myofilaments sont absents. La myopathie myotubulaire est la forme la plus sévère de ces deux myopathies et est définie par une transmission liée au chromosome X[98].avec des mutations du gène de la myotubularine (MTM1). La myopathie centronucléaire, faiblement évolutive et rarement associée à une cardiomyopathie[99 ;100].peut se retrouver chez les patients sous formes récessives (dues à des mutations de l'amphiphysine 2, BIN1)[101] ou dominante dans le cas de mutations de DNM2 codant pour la dynamine 2[102]ou de **RYR1**[103](Figure 25).

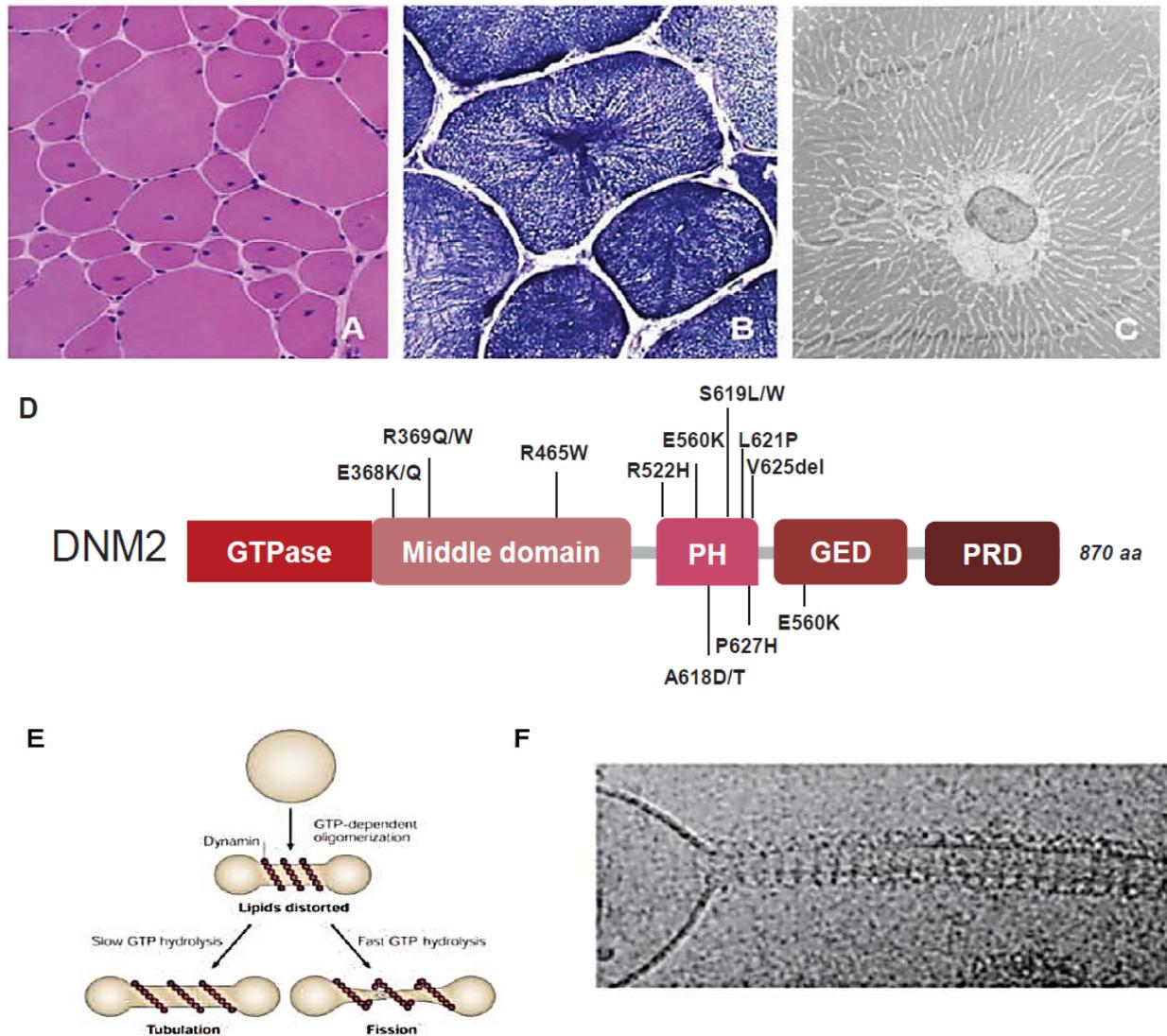


Figure I.28: Histologie musculaire de CNM liée à DNM2, schéma d'organisation du domaine de la dynamine 2 et sa tubulation

(A et B) : Coupes musculaires transversales d'un patient exposé à l'ADCNM. A : noyaux centralisés en particulier dans les petites fibres, B : aspect typique des radiations sarcoplasmiques rayonnantes C : le noyau au centre de la fibre et la distribution radiale des brins sarcoplasmiques, D : DNM2 contient un domaine GTPase, un domaine central central (MID), un domaine d'homologie Pleckstrin (PH), un domaine GTPase Effector (GED) et un domaine riche C-terminal Proline (PRD). E : la dynamine 2 se lie aux vésicules lipidiques. F : un polymère hélicoïdal de dynamine purifiée qui a permis la formation d'un tube à partir d'un liposome.[103]

II-2-6-1-3-Myopathies à cores : myopathie à cores centraux (CCD), myopathie à multiminicores (MmD) :

Le diagnostic de myopathies à cores est posé suite à l'observation anatomique de lésions caractéristiques appelées cores, qui sont des zones focales de déplétion en mitochondries et de désorganisation sarcomérique des fibres musculaires[109].

Dans la myopathie à cores centraux (Central Core Disease, CCD) les cores s'étendent sur la totalité de l'axe longitudinal de la fibre musculaire du patient. Ces myopathies, longtemps considérées comme le paradigme de myopathie dominante, sont associées à des mutations du gène du récepteur à la ryanodine de type I (RYR1) [103] et de l' α -actine squelettique (ACTA1) [104].

Les MmD forment un groupe de pathologies cliniquement hétérogène mais dont le mode de transmission est autosomique récessif. Cette forme est principalement causée par des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites de *SEPN1*[105], *RYR1* [106] ou *TTN*[107], codant respectivement la sélénoprotéine N, le récepteur à la ryanodine de type I et la titine. Plus récemment des mutations ont été identifiées dans les gènes *CFL2* codant la cofiline ou encore dans *MEGF10*, un gène exprimé dans les cellules satellites[108;109].

Dans ce cas précis, les cores présents sur les biopsies des patients sont de petites tailles, s'étendant sur quelques sarcomères dans l'axe longitudinal de la fibre, et nombreux dans chaque fibre musculaire, par conséquent ils sont qualifiés de multi-mini cores [23] (Figure 26).

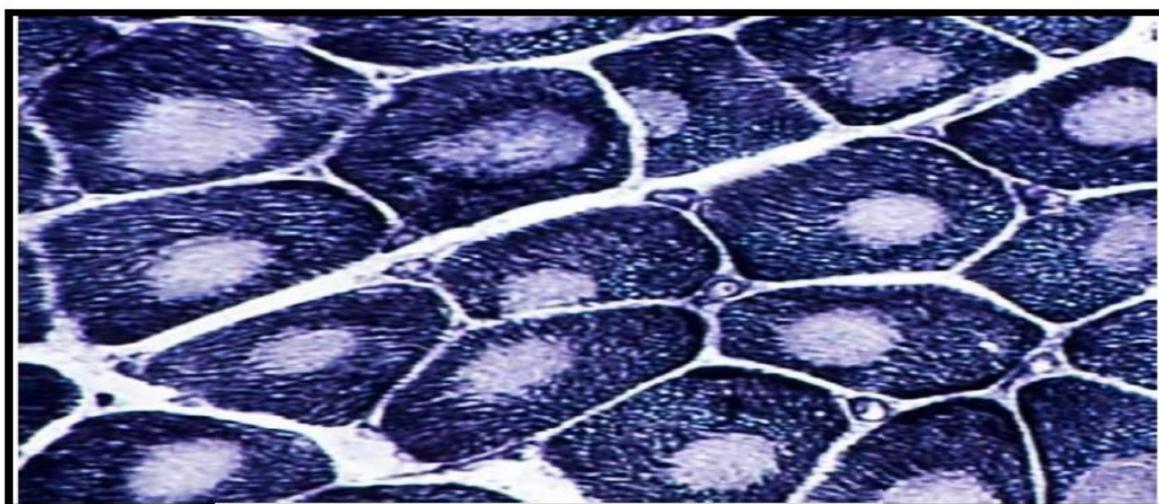


Figure I.29: Myopathie à cores centraux.

Coloration NADH-TR (tétrazolium réductase) On peut observer des zones dépourvues d'activité oxydative correspondant aux mitochondries. Ces zones sont appelées cores.

Signes cliniques

- * Une hypotonie à la naissance.
- * Un retard de développement moteur.
- * Une faiblesse musculaire, des myalgies, etc.
- * Les complications orthopédiques sont fréquentes (dislocation de la hanche, scoliose, etc.).
- * Les CCD sont dans la plupart des cas pas ou peu évolutives[23].

II-2-7-Myopathies inflammatoires ou myosites

Ce sont des maladies non héréditaires plurifactorielles, principalement d'origine auto-immune. Ils agissent d'un groupe de maladies auto-immunes systémiques et rares dont l'incidence estimée est de 5 à 10 cas par million et la prévalence de 50 à 100 cas par million [70]. Ces différentes maladies touchent autant les femmes que les hommes entre 7 à 77 ans. Les myosites ont en commun de provoquer des symptômes musculaires. Elles se caractérisent par des douleurs musculaires, de la fatigabilité musculaire à l'effort voire une diminution de la force musculaire [71]. La gêne musculaire s'installe le plus souvent progressivement en quelques semaines ou quelques mois. La sévérité est variable d'un individu à un autre. La pneumopathie interstitielle chronique constitue une des complications majeures des myopathies inflammatoires. Sa prévalence varie de 5 à plus de 80 % selon les méthodes de détection employées [72].

II-2-7-1-Dermatomyosite

Elle est caractérisée par des lésions de la peau évocatrices et une faiblesse musculaire proximale symétrique. La pathologie peut atteindre des patients de tout âge avec un début subaigu ou insidieux (**Figure 27**). L'évolution est variable, souvent rapide et grave en l'absence de traitement adapté, parfois plus lente voire chronique. La prévalence est égale à 17/100 000 [70].

Environ 10 à 15 % des enfants et plus du tiers des adultes ont une insuffisance respiratoire due à une perte d'élasticité des poumons, créant des fibroses interstitielles diffuses. Cette atteinte est la première cause de décès [73].

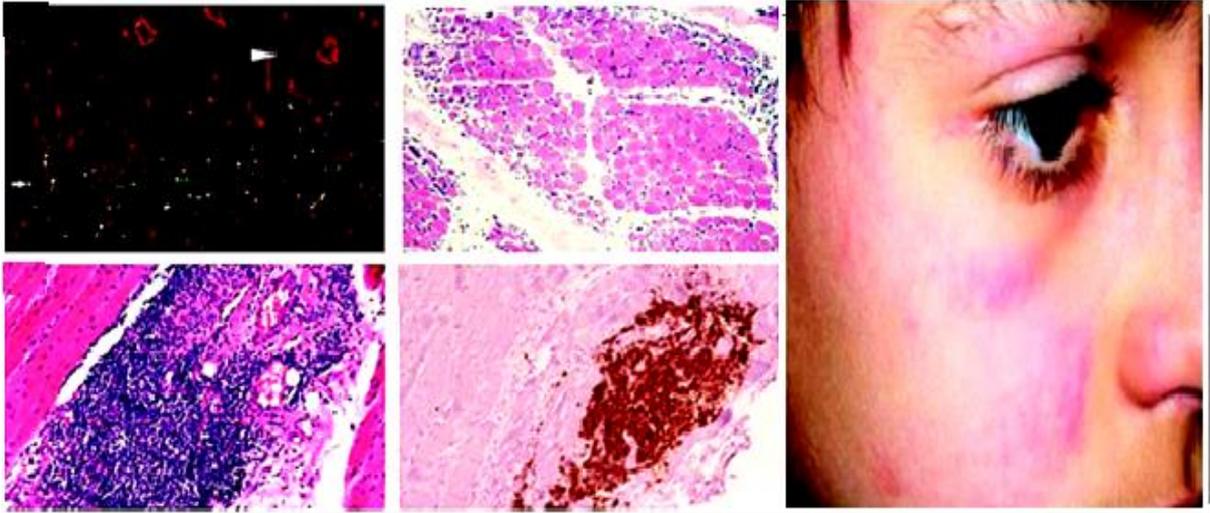


Figure I.30: Caractéristiques histologiques du muscle au cours de la dermatomyosite[7].

II-2-7-2-Polymyosite

Elle est marquée par un début insidieux avec une atteinte proximale (ceintures scapulaire et pelvienne et muscles cervicaux) et symétrique. Il y a une absence d'atteinte cutanée. La prévalence est égale à 17/100 000 [70]. Les polymyosites surviennent quasi-exclusivement à l'âge adulte. L'atteinte musculaire touche la racine des membres inférieurs puis celle des membres supérieurs. La face peut être atteinte. Une dysphagie et une dysarthrie sont également possibles. Une atteinte respiratoire est possible mais une insuffisance respiratoire est rare et peut apparaître dans les cas avancés ne répondant pas au traitement [75](Figure 28) .

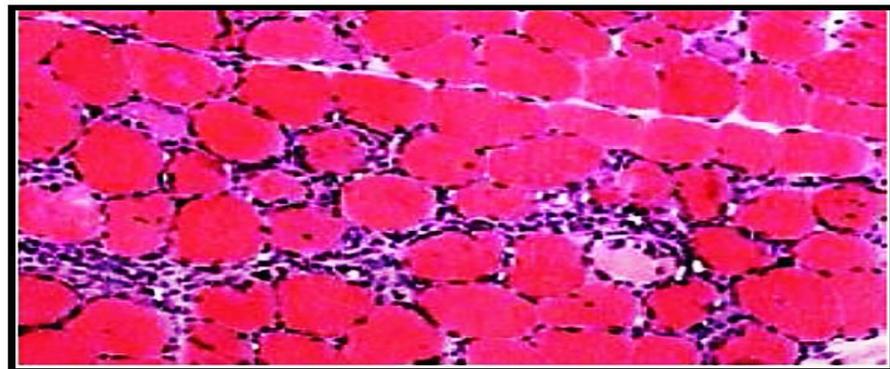


Figure I.31:Aspect histologique d'un muscle de patient atteint de polymyosite.

La Coloration montrant un infiltrat inflammatoire endomysial de lymphocytes entourant ou envahissant des fibres non nécrotiques[76].

II-2-7-3-Myosite à inclusions :

Le début est insidieux avec une installation supérieure à 6 mois. La prévalence est égale à 0,49/100 000 [92]. Les hommes sont plus atteints avec un ratio de 2 :1 en moyenne. L'âge d'apparition de la maladie survient après 50 ans mais elle peut également survenir plus tôt [93]. L'atteinte entraîne une impossibilité de se relever de la position accroupie, associée à un déficit moteur distal asymétrique. Les troubles de la déglutition sont fréquents (**Figure 27**). L'évolution est lente et progressive. Après 5 ans, la plupart des patients nécessitent une aide pour marcher, et après 10 ans, un fauteuil roulant. Aucun changement dans l'espérance de vie n'a été observé.[51]



Figure I.32: Atteintes musculaires et amyotrophiques typiques de la myosite à inclusions



Chapitre II : Matériels Et Méthodes

1- L'objectif de l'étude

Notre étude comporte deux parties distinctes ;

- ✚ **Partie épidémiologique et clinique:** consistait à recenser dans un premier temps le nombre de myopathes dans la wilaya de TEBESSA quelque soit le type de la myopathie (acquise ou héréditaire). nous avons comparé une population de personnes atteintes de la myopathie (**n= 60**) avec une population témoin comportant 60 personnes saines
- ✚ **Partie génétique :** cette partie s'orientait vers une étude génétique exprimée par la réalisation et l'analyse des arbres généalogiques.

2- Lieu et période de l'étude

Notre stage, qui s'est étalé du 23 Janvier 2019 jusqu'au 15 mai 2019, a été réalisé au sein des endroits suivants :

- ✚ L'établissement public sanitaire hospitalier (EPSH) **Bouguerra Boulaares-Bekkaria** (wilaya de Tébessa) située à **10 km** du chef-lieu qui représente le plus grand établissement hospitalier de la région. plus précisément au niveau du :
 - ✓ Laboratoire central d'analyses médicales.
 - ✓ Centre de rééducation.
- ✚ L'établissement public hospitalier **ALIA SALAH** ; (au laboratoire d'analyses médicales) de **Tébessa**, ville située à l'est Algérien. Cet hôpital est une institution sanitaire publique qui constitue une bonne référence pour les centres médicaux d'arrondissement. Ses services comptent des médecins généralistes et des chirurgiens, des infirmiers qui constituent le staff nécessaire à la prise en charge des patients ; ainsi que tous le personnel du laboratoire.
- ✚ L'établissement public sanitaire de proximité (EPSP) situé à Bir-El-Ater, un dispositif permettant à certaines personnes d'avoir un accès gratuit aux soins médicaux.
- ✚ L'établissement public sanitaire de proximité (EPSP) situé à Cheria.
- ✚ L'établissement public sanitaire de proximité (EPSP) situé à L'Aouinet
- ✚ La base de données de l'association de la prévention contre les myopathies de TEBESSA.
- ✚ La base de données des handicapés moteurs de la direction d'assurance sociale « DAS ».
- ✚ La base de données de la caisse nationale d'assurance sociale (CNAS)
- ✚ les archives de quelques médecins neurologues.
- ✚ Centre pédagogique des handicapés moteurs « OUANZA ».
- ✚ Centre pédagogique des handicapés mentaux «El Aouinet ».
- ✚ Quelques centres de rééducation privés dans les communes de Tébessa (Cheria, Bir El-Ater,...).

3- Échantillons

3.1. Population cible

Notre population cible (**n= 60**) est constituée d'un groupe de personnes remplissant les critères de diagnostic de la myopathie (acquise ou héréditaire) originaire de la wilaya de Tébessa , soit pour consulter chez les neurologues, soit pour subir des séances de massage au sein des centres de rééducation, ou même pour des raisons personnels au niveau de l'association de prévention contre les myopathies , la DAS et la CNAS .

3.2. Taille de l'échantillon

L'enquête nous a permis de recenser **85** cas atteints de myopathie de deux sexes (hommes et femmes), d'un âge variant de 3 à 70 ans. La durée du stage assez courte nous a mené à limiter notre étude à **60** cas seulement parmi les **85** cas recensés.

Le groupe de notre population cible a été comparé à un groupe constitué des personnes saines (n=60).

4- Les critères étudiés

4.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion qui ont été pris en compte sont les suivants :

- **Pour la population cible** : nous avons admis dans notre échantillon les patients atteints de Myopathie quelque soit leur âge et leur sexe.
- **Pour la population saine** : nous avons admis dans notre échantillon des personnes saines ne présentant aucune pathologie apparente. Le groupe sain est apparenté dans l'âge et le sexe avec le groupe malade.

4.2. Critères d'exclusion

- **Pour la population cible** : nous n'avons pas admis les patients non atteints de myopathie présents dans les centres de rééducation et aux hôpitaux fréquentés. Les patients qui ne sont pas originaires de la wilaya de TEBESSA n'ont pas été admis pour cette étude .
- **Pour la population saine** : nous n'avons pas admis les personnes atteintes de myopathie ou toute autre pathologie pouvant influencer les paramètres biologiques.

4.3. Déroulement de l'enquête

Notre enquête a permis de recenser **60** myopathes dans toutes les communes de la wilaya de TEBESSA (**voir annexe 01**). Nous avons utilisé un questionnaire de renseignements comportant différentes rubriques concernant les données, anthropométriques, socioéconomiques, cliniques des personnes atteintes. Tous les malades qui ont répondu aux questions, ont fait l'objet d'un prélèvement du sang veineux (**voir annexe 02**).

5- Questionnaire

Après, la prise de contact avec les patients et le témoins, nous les avons questionné en tenant compte de nos critères d'inclusion après avoir expliqué le but de notre étude et obtenu leur consentement.

Lorsque nous étions face à un enfant malade, l'interrogatoire des parents est indispensable afin de récapituler l'histoire évolutif de la pathologie ainsi que pour rechercher des cas similaires chez les apparentés et le mode de transmission.

Suite au questionnaire, Il a fallut tracer un arbre généalogique et rechercher s'il y a une consanguinité. Nous avons également recherché dans la famille d'autres pathologies qui pourraient avoir un rapport avec une affection musculaire (cardiopathie, douleurs musculaires, des crampes, hypertrophie des mollets...) ainsi que les décès.

L'homogénéité des données cliniques et de l'interrogatoire est assurée pour les deux groupes et les mêmes bilans sanguins ont été effectués.

Les accords suivants ont été recueillies : âge ; poids; taille, âge d'apparition de la maladie ; âge de diagnostic ; profession ; type de la maladie ; antécédent personnel ; causes et signes ; facteurs déclenchant ; problèmes de santé (retard psychomoteur, problèmes cardiaques, problèmes respiratoires, examens ORL, trouble de vision, insuffisance rénale, sourd-muet,...) ; niveau socioéconomique (malade, père, mère) ; niveau d'instruction (malade, père, mère) ; examens cliniques ; existence des mariages consanguins dans la famille et les degrés de parenté.

Le phénotypage de patients est basé sur les paramètres cliniques tels que la sévérité de la faiblesse musculaire, l'âge de début de la maladie et l'âge de la perte de l'autonomie de la marche; installation de la maladie (aigue, progressive).

5.1. Contraintes

Aujourd'hui encore, le diagnostic des maladies génétiques et la compréhension des mécanismes physiopathologiques qui en découlent demeurent difficile. Une connaissance

solide de ces différents paramètres est cependant impérative si l'on espère développer des thérapies efficaces. Concernant les myopathies, on dénombre actuellement plus de deux cents formes différentes, majoritairement d'origine génétique, dont les gènes responsables ne sont pas toujours identifiés.

Dans les cas où le gène causal est clairement déterminé, il n'est pourtant pas rare de faire face à des problèmes de diagnostic. Cette absence d'information génétique peut non seulement nuire à la prise en charge des malades et à leur inclusion dans d'éventuels essais thérapeutiques mais également au développement de nouveaux outils thérapeutiques, pour cela nous avons trouvé plusieurs obstacles comme :

5.2. De la part des malades :

- ✓ La plupart des malades ne connaissent pas le type de leur maladie, ceci est dû à l'absence totale des laboratoires nationaux d'analyse génétique.
- ✓ Certains malades ne possèdent pas des dossiers médicaux, en raison de la mauvaise orientation médicale.
- ✓ Le mauvais état psychologique des malades.
- ✓ Manque d'information en ce qui concerne les arbres généalogiques
- ✓ Quelques antécédents familiaux présentaient des anomalies musculaires sans diagnostics établis tranchants d'où la difficulté de tracer un arbre généalogique plus informatif. Pour ce point nous nous sommes basées sur la similarité des symptômes entre les malades de la même famille.

5.3. De la part des autorités :

- Les dossiers médicaux ne sont pas classés selon la pathologie handicapante, ils sont classés seulement en handicap moteur ou handicap mental, ce qui a compliqué le tri pour le recensement.

5.4. Les données sociodémographiques

✚ **Age** : la distribution de la population a été réalisée en fonction des tranches d'âge suivantes : <18 ans ,]18–30] ,]30–45],]45-60] , >60. [**160**]

✚ **Age d'apparition de la maladie**

Nous avons remarqué que la myopathie débute chez les malades à différents âges, pour cela pour l'âge d'apparition de la maladie on a suivi les tranches d'âges suivants [**149**].

- Forme congénitale : 0 ans.
- Forme juvénile :]0-18].
- Forme adulte :]18-30].

- Forme tardive :]30-60].
- Forme retardé : >60.

✚ **Niveau socioéconomique** : La nouvelle grille des salaires de la fonction publique comporte 17 catégories et 7 subdivisions [150]. Ces catégories sont classées en cinq groupes :

- a. **Groupe exécution** : comporte les catégories de 1 à 6 et comptant les employés et agents de basse qualification (chômeurs, travailleurs occasionnels, pensionnaires, travailleurs manuels, retraités, chauffeurs, ...) ;
- b. **Groupe maîtrise** : renferme les catégories 7 et 8 comportant les enseignants, directeurs des écoles primaires et adjoints techniques... ;
- c. **Groupe d'application** : renferme les catégories 9 et 10 et composé de techniciens supérieurs, enseignants techniques de lycée.....
- d. **Groupe conception** : renferme les catégories de 11 à 17 et concerne les ingénieurs, enseignants, militaires, vétérinaires... ;
- e. **Groupe des sections hors catégorie** : qui concernent les maitres assistants, les chercheurs et les universitaires et les médecins...

Selon l'ONS 2013, les dépenses des ménages algériens ont triplé en une décennie. Ils déboursent ainsi en moyenne près de 50 000 DA mensuellement pour couvrir leurs besoins. Sur cette base, le revenu du ménage est classé en 3 niveaux selon les groupes des catégories de la nouvelle grille des salaires de la fonction publique et selon l'état des patientes comme suit :

- **Niveau bas** : revenu < 50 000 DA ; comprenant les groupes 1,2 et 3.
- **Niveau moyen** : $50\ 000\ DA \leq \text{revenu} < 80\ 000\ DA$; comprenant le groupe 4.
- **Niveau élevé** : revenu $\geq 80\ 000\ DA$; englobant le groupe 5.

✚ Niveau d'instruction

Selon les données de l'ONS 2013, les malades et leurs parents sont classées en 3 groupes :

- ❖ **Niveau bas** (analphabète, primaire).
- ❖ **Niveau moyen** (moyen et secondaire).
- ❖ **Niveau supérieur** (universitaire).

✚ Résidence

Le milieu original des patientes a été noté, selon leurs communes.(urbain ou rural).

5.6. Les données anthropométriques

a. Indice de masse corporelle (IMC)

Il permet d'évaluer la corpulence d'un individu. Il est calculé à partir de la formule suivante:

$$\text{IMC} = \text{poids (kg)} / [\text{taille (m)}]^2$$

✚ Les mesures du poids a été faite à l'aide d'une pèse personne.

✚ La mesure de la taille a été faite à l'aide d'un mètre-ruban de couturière

La classification de l'IMC chez l'adulte selon l'OMS est représentée dans le **Tableau 01**.

Tableau II.01 : La classification de l'IMC selon l'Organisation mondiale de la santé OMS en 2009. [154]

(IMC en kg. m-2) Interprétation	
IMC < 17,9	Maigreur.
18 ≤ IMC ≤ 24,9	Corpulence normale.
25 ≤ IMC ≤ 29,9	Surpoids.
IMC ≥ 30	Obésité.

La classification de l'IMC selon **IOTF** chez l'enfant est représentée dans la courbe 01, pour les garçons, et la courbe 02 pour les filles.

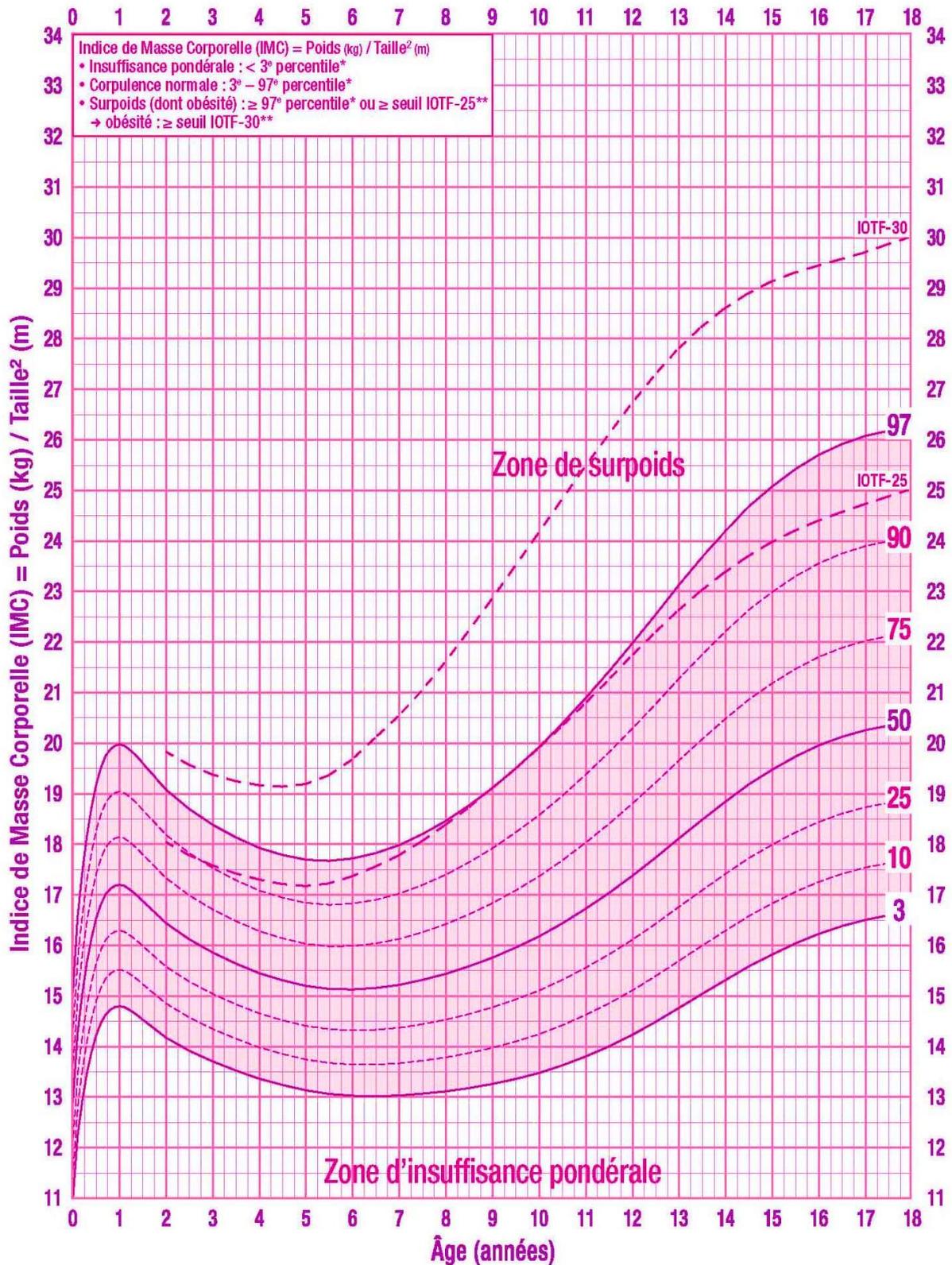


Figure II.01 : Indice de masse corporelle chez les filles de 0 à 18 ans. .[153 ,154]

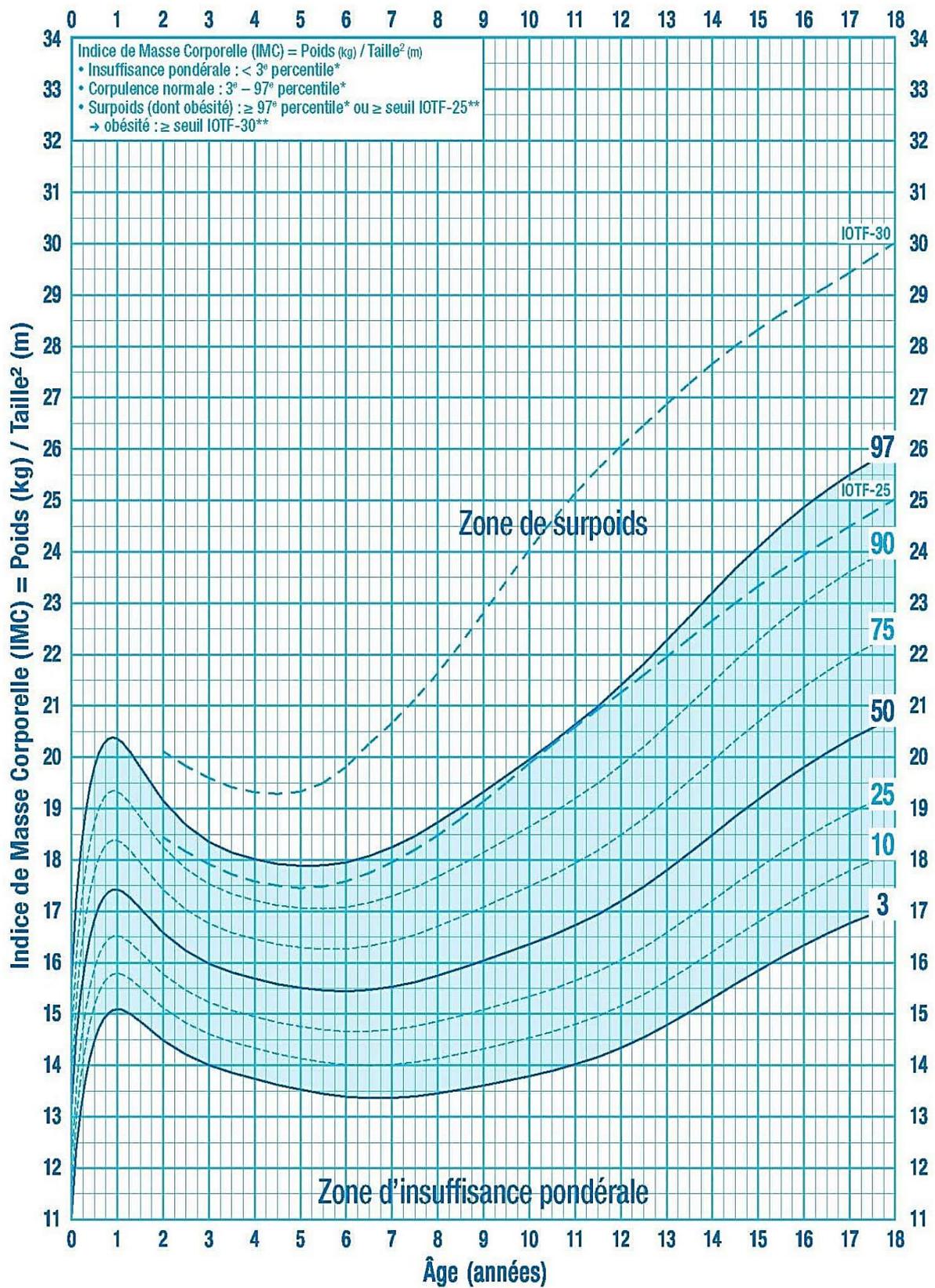


Figure II.02 : Indice de masse corporelle chez les garçons de 0 à 18 ans.[153 ,154]

6- Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins sont faits le matin à jeun, sur la veine du pli du coude, dans les tubes secs qui ont été centrifugés par la suite, afin de récupérer le sérum à partir duquel des dosages sériques des paramètres biochimiques ont été effectués, ainsi dans les tubes avec anticoagulant (héparine). Tous ces tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise. Aussi, nous avons consulté les dossiers des patientes au sein des archives pour récupérer quelques informations.

7- Le bilan biologique

La présence des CPK en grande quantité dans le sang est un indicateur de la dégradation du muscle. Chez nos patients nous avons dosé la créatine phosphokinase (CPK) et le bon lipides (HDL) parfois dans le sérum qui a été retenus comme critère diagnostique dans notre étude.

L'analyse hématologique (FNS), et les paramètres biochimiques (CRP, urée, créatinine, transaminases, Ca²⁺). Et ionogramme (Na⁺, K⁺, Cl⁻), sont également réalisé dans le but de dépister l'état de santé de chaque malade, ainsi pour confirmer que les malades ne souffrent pas d'autres pathologie.

a. Numération de la formule sanguine (FNS)

L'analyse hématologique est aussi appelée numération formule sanguine (FNS), qui permet de mesurer le nombre absolu de cellules contenues par unité de volume de sang. L'hémogramme est effectué par le Coulter en utilisant des tubes complexant (héparine ou bien EDTA).

✓ Analyses quantitatives de globules rouges

Le nombre des globules rouges présents dans un échantillon de sang peut être apprécié par trois mesures; celle du nombre de globules rouges, et celle du taux d'hémoglobine.

✓ Numération quantitative des globules blancs

Les globules blancs sont des cellules mobiles possédant tous des organites fondamentaux de défense de l'organisme.

✓ Numération quantitative des plaquettes

Les plaquettes sont les principaux acteurs de l'hémostase primaire.

✓ Hémoglobine

L'hémoglobine assure le transport du fer ou Protéine C réactive

Tableau II.02 : Les valeurs normales des paramètres hématologiques

	3 à 10 ans	Femme	Homme
Hématies (millions/mm ³)	4,0-5,4	4.0 - 5.3	4.2 - 5.7
Hémoglobine (g/100 ml)	12.0 - 14.5	12.5 - 15.5	14.0 - 17.0
Hématocrite (%)	36 - 45	37 - 46	40 - 52
VGM (μ3)	74 - 91	80 - 95	80 - 95
TCMH (pg)	24 - 27	28 - 32	28 - 32
CCMH (%)	28 - 33	30 - 35	30 - 35
Leucocytes (/mm ³ x1000)	5000 - 11000	4000 - 10000	4000 - 10000
Réticulocytes (%)	0,2 - 0,8	0,3 - 0,8	0,3 - 0,8

b. CRP (Biomaghreb ; spinreact)

Est une protéine synthétisée par le foie après une inflammation aiguë dans l'organisme. Quand l'organisme est touché par une inflammation, son taux augmente rapidement dans les heures qui suivent et baisse rapidement dès que l'affection est soignée. Elle est donc un marqueur biologique stable pour détecter une inflammation à un stade précoce.

Donc ce paramètre est très important dans le cas d'une myopathie inflammatoire.

Valeur usuelle : inférieur à 6 mg/L (< 6 mg/L).

c. Créatinine (Biomaghreb ; spinreact)

La créatinine est dosée selon la méthode colorimétrique cinétique de Jaffé. Le test de la créatinine est basé sur la réaction de cette dernière avec le picrate sodium.

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine présente dans l'échantillon testé.

✚ Le taux de créatinine est abaissé dans les atrophies musculaires.

✚ Le taux de créatinine est augmenté dans les insuffisances rénales aiguë ou chroniques.

Tableau II.03 : Dosage sanguin de la créatinine

	mg/L	μmol/L
Nouveau-né	7-10	60-90
1ère semaine	2-5	20-45
1ère année	2-10	20-90
4 à 10 ans	3-8	30-70
10 à 14 ans	4-10	40-90
Homme adulte	7-13	65-120
Femme adulte	6-11	50-100

d. Transaminases (Biomaghreb ; spinreact)

Les transaminases se trouvent principalement dans le foie et les reins. Néanmoins, ces enzymes peuvent être présentes dans les muscles striés (ceux dont on a la capacité de les contracter à volonté) et dans le sang plus précisément dans les globules rouges. Les SGPT sont présentes en grande quantité dans le foie tandis que les SGOT se rencontrent majoritairement dans les muscles.

Les transaminases permettent le transfert du groupement aminé d'un acide aminé sur un acide α-cétonique. Qui est alors transformé en acide cétonique correspondant et l'acide acétonique en acide aminé. Les deux principales réactions de transamination sont catalysées par les (TGO) et (TGP). La détermination des activités enzymatiques des transaminases se fait au niveau sérique. L'enzyme transaminase catalyse le transfert du groupe amine de l'aspartate (pour la TGO) ou de l'alanine (pour la TGP) vers l'oxaloglutarate avec formation de glutamate et d'oxaloacétate (pour la TGO) ou du pyruvate (pour la TGP). Une élévation du taux de la transaminase peut être due à, une myopathie, et autres pathologies aussi.

✚ Dosage de l'aspartate- amino- transférase ASAT ou TGO

L'aspartate- amino- transférase est dosée par méthode cinétique. Le principe de dosage repose sur la réaction suivante



Valeurs usuelles : 10 à 40 UI/l.

✚ Dosage de l'alanine- amino-transférase (ALAT ou TGP)

L'alanine amino-transférase est dosée par méthode cinétique. Le principe de dosage repose sur la réaction suivante:



Valeurs usuelles : 10 à 45 UI/l.

e. Calcium (Biomaghreb ; spinreact)

Le calcium est un minéral indispensable au fonctionnement de toutes les cellules de l'organisme. La plus grande partie se trouve dans les os. Son absorption par les os est possible grâce à la vitamine D.

Il favorise la croissance osseuse chez les enfants et les adolescents, participe à l'entretien du capital osseux chez les adultes et contribue à la prévention de l'ostéoporose chez les seniors.

Les valeurs normales de calcium (Sérum) : 2.02 - 2.60 mmol/l (81.0 – 104.0 mg/l).

f. Ionogramme sanguin: Sodium, Potassium et Chlore (Biomaghreb ; spinreact)

L'ionogramme et le dosage des principaux constituants ioniques du sang. Il peut aussi être fait dans les urines. L'ionogramme sanguin permet le dépistage et la surveillance d'un déséquilibre acido-basique, du niveau d'hydratation, de certaines pathologies principalement rénales et hépatiques. Les troubles de l'hydratation nécessitent l'exploration des ions les plus importants quantitativement : le Sodium (Na⁺), le Potassium (K⁺) et le Chlore (Cl⁻).

✚ Potassium (K⁺)

Le potassium est un électrolyte qui, avec d'autres substances, régule l'équilibre hydroélectrolytique de l'organisme. Il joue un rôle dans le maintien d'un rythme cardiaque normal et intervient dans la conduction de l'influx nerveux et la contraction musculaire.

Sodium (Na⁺)

Le sodium (symbole Na dans le tableau périodique des éléments) compte parmi les sels minéraux. Au sein de l'organisme, il se situe principalement dans le sang et le liquide interstitiel (liquide situé autour des cellules).

Le sodium est indispensable à la transmission de l'influx nerveux et à la contraction musculaire.

Chlore (Cl⁻)

Le chlore est un électrolyte présent dans l'organisme (un élément chimique capable de transporter une charge électrique dans un liquide). Il se trouve dans les liquides extracellulaires de notre organisme, dont le sang. Il est apporté par l'alimentation, et notamment par le sel de cuisine et les aliments d'origine animale.

Tableau II. 04 : Valeurs normales de l'ionogramme sanguin (mmol/L ou mEq/L)

Âge Na ⁺	(Sodium) K ⁺	(Potassium)	Cl ⁻ (Chlore)
Nouveau-né	130-145	3,6-5,6	96-110
Nourrisson	133-145	3,7-5,2	96-110
Enfant	136-145	3,5-4,9	100-110
Adulte	136-145	3,5-4,9	100-110

8- Paramètres spécifiques aux myopathes

Le dosage des enzymes musculaires consiste à mesurer la quantité d'enzymes musculaires présentes dans le sang. Lorsque des cellules musculaires sont abîmées ou détruites, certaines enzymes, principalement la créatine phosphokinase (CPK), l'aldolase et la lactico-déshydrogénase sont libérées dans la circulation sanguine. Un taux élevé de CPK dans le sang est le signe d'une lésion musculaire, dont l'origine peut être une maladie neuromusculaire, un traumatisme musculaire, ou même une activité physique intense.

a) Créatine phosphokinase (CPK) : (Biomaghreb ; spinreact)

La Créatine Phosphokinase est une enzyme que l'on trouve principalement dans le cœur, le cerveau et les muscles squelettiques. Quand le taux de CPK est élevé cela indique une lésion ou un traumatisme d'une ou plusieurs structures.

Cette protéine intervient essentiellement dans le fonctionnement musculaire et dans la mise en réserve d'énergie par une réaction chimique : la phosphorylation de la créatine. On sait cependant que les taux de CPK sont très élevés au début de l'évolution de la myopathie et redescendent en fin d'évolution. Le principe de dosage repose sur la réaction suivante :



Tableau II.05 : Valeurs normales de CPK

Homme	0 - 195 UI /l
Femme	0 - 170 UI /l

b) lactate déshydrogénase (HDL) (Biomaghreb ; spinreact)

C'est une lipoprotéine de haute densité qui contribue au transport du cholestérol au sein de l'organisme. Elle a la capacité de capter le surplus de cholestérol puis de le transporter vers le foie afin qu'il y soit éliminé. C'est pour cette raison que le cholestérol HDL est souvent qualifié de « bon cholestérol ».

Ainsi, l'augmentation du taux de lipoprotéine (supérieur à 430 UI par litre) peut indiquer qu'un organe est en souffrance. C'est la raison pour laquelle la lactate déshydrogénase peut être dosée lorsqu'on suspecte une myopathie inflammatoire...

✓ Le principe de dosage repose sur la réaction suivante:



Tableau II.06 : Valeurs normales de HDL.

Age	Femme		Homme	
	g/L	mmol/L	g/L	mmol/L
Moins de 4 ans	0,12-0,37	0,31-0,96	0,16-0,50	0,41-1,29
5-9 ans	0,31-0,47	0,80-1,22	0,41-0,60	1,06-1,55
10-14 ans	0,31-0,47	0,80-1,22	0,43-0,63	1,11-1,63
15-19 ans	0,31-0,47	0,80-1,22	0,45-0,70	1,16-1,80
20-49 ans	0,37-0,65	0,96-1,68	0,50-0,82	1,29-2,12
50-59 ans	0,42-0,65	1,09-1,68	0,58-0,92	1,50-2,40
Plus de 60 ans	0,40-0,68	1,03-1,76	0,60-0,94	1,55-2,45

9- Arbres généalogiques (pédigrées)

a. Pédigrées

A côté de l'âge, l'anamnèse familiale est un procédé qui permet de tracer un pédigrée complet et informatif. L'interrogatoire des parents du patient est obligatoire afin de récapituler les antécédents familiaux par une recherche de consanguinité parentale, recherche des cas similaires dans la fratrie et les ascendants, d'enquêter sur les causes de décès et les cas d'avortement ou de maladie survenu chez la fratrie et les ascendants et enfin de dresser un arbre généalogique et établir le mode de transmission. Une fois que l'histoire médicale est vérifiée, on trace un arbre généalogique pour chaque famille sélectionnée.

b. Analyses de la ségrégation familiale

Les analyses de ségrégation familiale étudient la distribution familiale de la myopathie dans des familles et cherchent à déterminer le modèle qui explique le mieux les données observées, notamment à mettre en évidence un éventuel gène majeur parmi l'ensemble des facteurs intervenant dans le déterminisme d'une maladie. Ces analyses ont été faites soit dans des familles clairement identifiées, soit dans des familles recensées par l'intermédiaire d'un cas non sélectionné pour ses antécédents familiaux.

c. Consanguinité

Au cours du questionnement des malades et leurs parents afin de tracer les arbres généalogiques, on a essayé de connaître l'existence des mariages consanguin dans la famille de chaque malade et le degré de parenté entre les parents qui ont eu un (des) enfant(s)

malade(s). Nous avons utilisé le tableau suivant pour définir le degré de parenté entre le malade et ses antécédents familiaux.

Tableau II-07 : degrés de parenté [151]

Relation	Désignation	Homme	Femme	Degré
Les grands-parents des parents	arrière-grands parents	arrière-grand père	arrière-grand-mère	3
	Les grands-parents	grand-père	grand-mère	
les géniteurs	parents	père	mère	1
les descendants	enfants	fil	fil	1
Les enfants des frères et sœurs des parents	Cousins	cousin	cousine	4
	germains	germain	germaine	
Les frères et sœurs des parents		oncle	tante	3
	/			
Autres enfants des parents	fratries	frère	sœur	2
Descendants des descendants	Petits-enfants	Petit-fils	Petite-fille	2
enfants des frères et sœurs		neveu	nièce	3

d. La légende

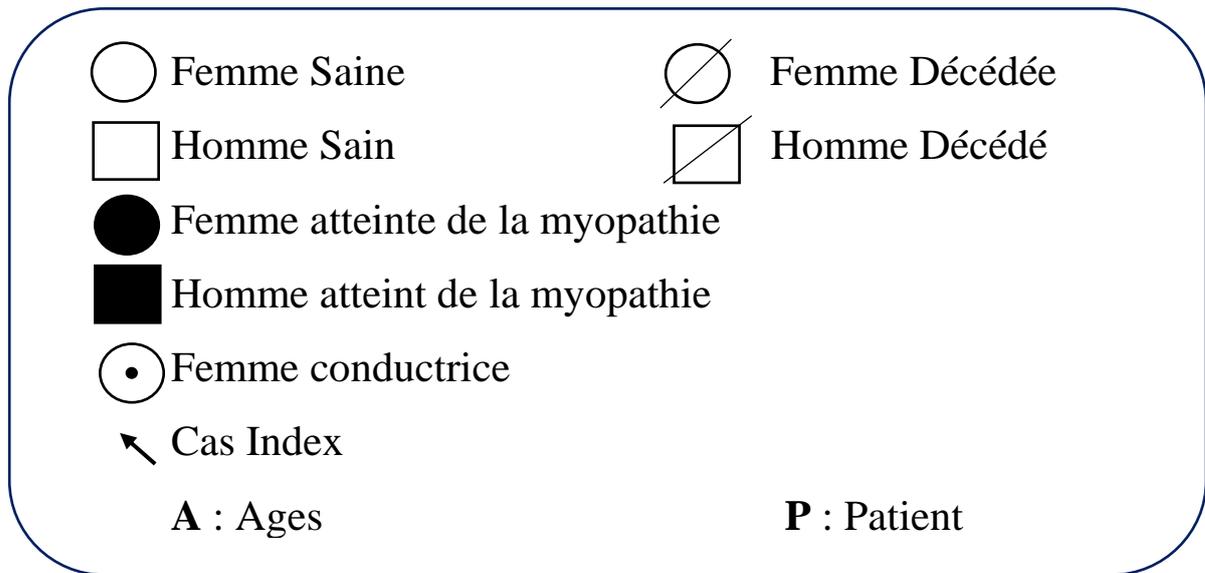


Figure II.3 : la légende des arbres pédigrées [46]

10- Traitements des données

Les données ont été informatisées à l'aide du logiciel **Excel 2017**, puis l'analyse des résultats a été effectuée à l'aide des logiciels suivants :

- ✚ **Minitab (version française 2007).**
- ✚ **Graph-pad prism 7.**
- ✚ **Le seuil de signification a été fixé a $\alpha=0.05$.**
- La comparaison de certaines variables quantitatives a été faite au moyen du test T de Student.
- L'analyse des variables qualitatives a été faite au moyen du test de χ^2 .
- Le calcul de l'odds ratio qui est une mesure statistique souvent utilisée en épidémiologie, mesurant le risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à l'autre a été réalisé aussi à l'aide du logiciel Graph-pad prism 7 et le site mentionné ci-dessus.
- http://www.aly-abbara.com/utilitaires/statistiques/khi_carre_rr_odds_ratio_ic.html

Les résultats sont représentés sous forme des tableaux et des figures.



Chapitre III : Résultat

Partie I : Les Analyses Statistique



III.1. les caractéristiques des individus de l'échantillon :

III.1.1. Répartition de l'échantillon selon les âges :

L'âge de l'échantillon étudié a été subdivisé en tranches d'âge afin de faciliter l'analyse de ce paramètre, comme le démontre l'histogramme suivant : (Figure III.1).

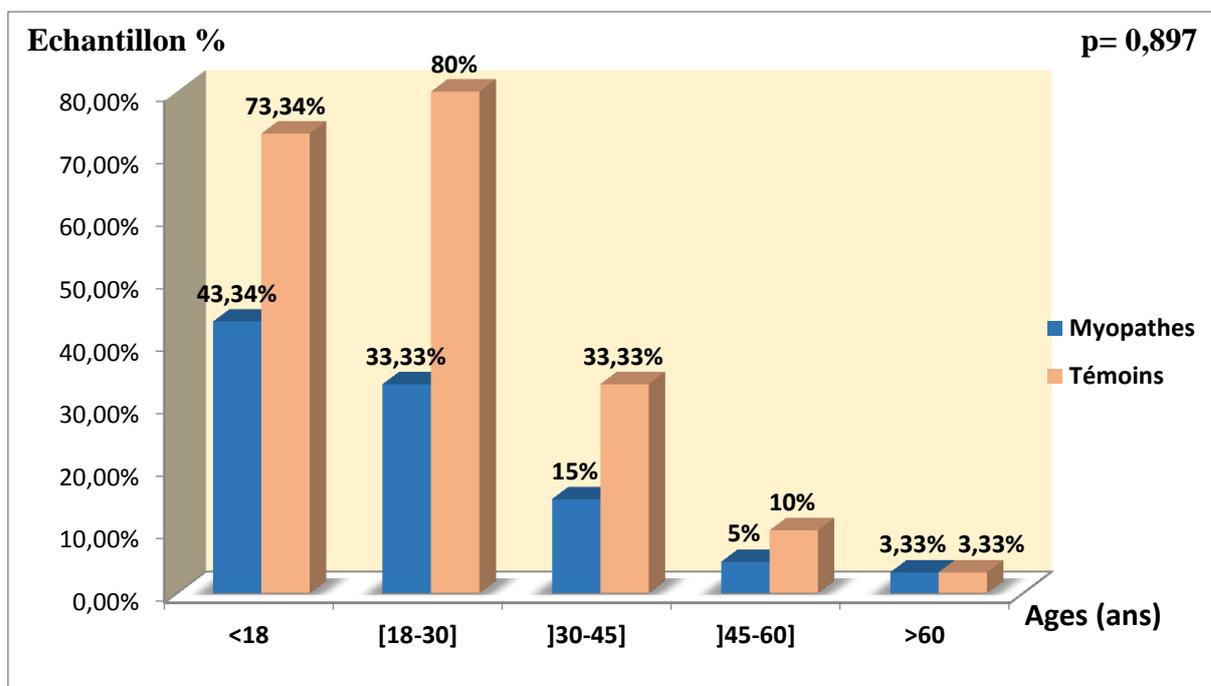


Figure III. 1 : Répartition de l'échantillon selon l'âge.

La différence entre les deux groupes (sain et malade) est non significative ($p=0,897$). Pour le groupe malade, la tranche d'âge la plus touchée est moins de 18 ans suivie de celle de [18-30].

III.1.2. Répartition des patients en fonction du sexe :

Le tableau III.1 représente la répartition de l'échantillon (cas et témoin) en fonction de sexe. On a constaté qu'il n'y a pas une différence significative ($p=0,245$).

Le tableau III.1 : La répartition de l'échantillon en fonction de sexe.

Groupe	Cas	%	Témoins	%	Khi deux	p
Femme	23	38.33	17	28.33	1,350	p = 0,245
Homme	37	61.67	43	71.67		

La **figure III.2** représente la répartition du groupe malade en fonction du sexe.

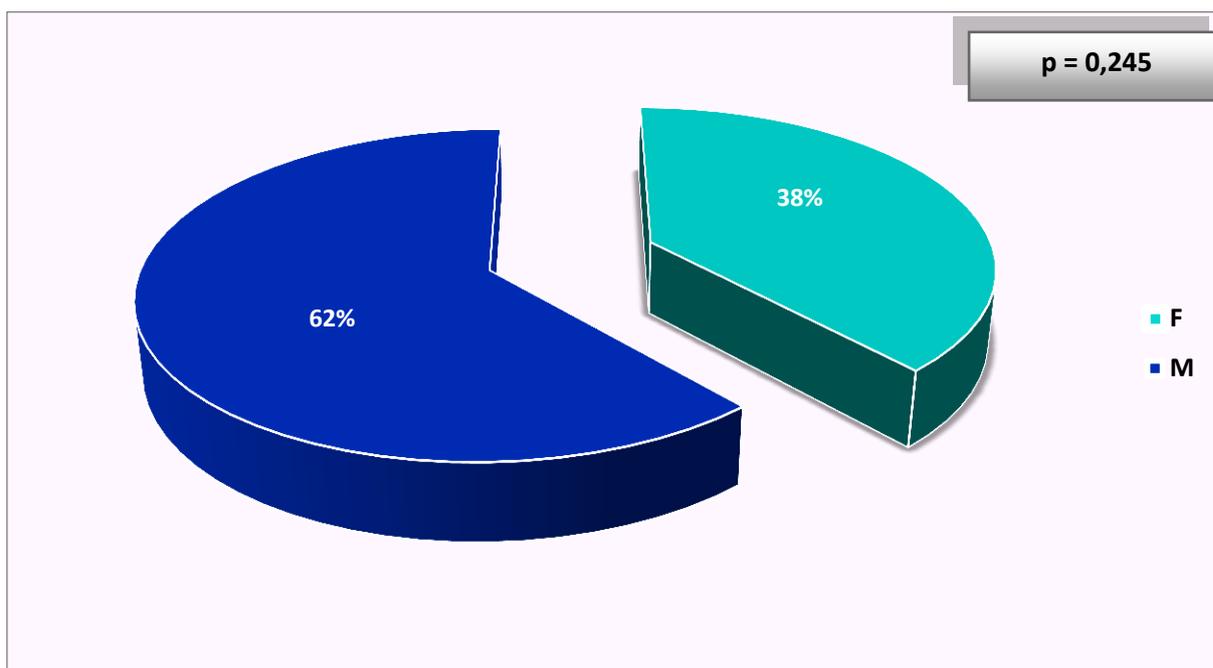


Figure III.2 : Distribution des myopathe selon le sexe.

Depuis les résultats, le sexe masculin est le plus touché par la maladie avec un sex-ratio de 1,6.

III.1.3. Indice de masse corporelle (IMC):

La **Figure III.3** représente la répartition des malades atteints de la myopathie et les témoins selon différente classe d'IMC. [Tauber et al. 2008, L'OMS 2007].

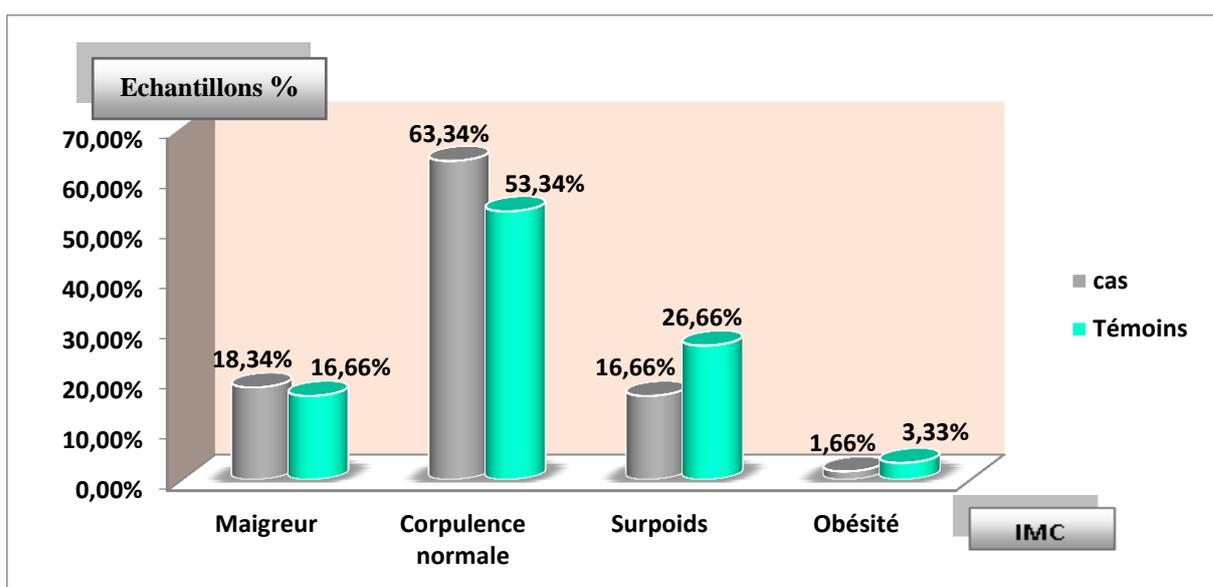


Figure III.3 : Répartition de l'échantillon en fonction de l'IMC.

On remarque depuis l’histogramme que la majorité des cas et témoins ont une corpulence normale avec un pourcentage de **63,3 %** et **53,3 %** respectivement, suivi de **18,3 %** pour les maigres et de **16,6 %** pour le surpoids. (différence non significative avec $p = 0,170$).

III.1.4. Répartition des cas en fonction de leur commune :

La **Figure III.4** représente la répartition des cas en fonction de leur commune .



Figure III.4 : Répartition des cas par commune.

Dans l'échantillon étudié, la majorité des cas sont originaires de la commune de Tébessa (32 %), suivi de Cheria et El malaboid (13 %).

III.1.5. Niveau socioéconomique :

La comparaison des individus des deux groupes selon leur niveau socioéconomique est représentée dans la **figure III.5** [une différence significative ($p= 0,021$)].

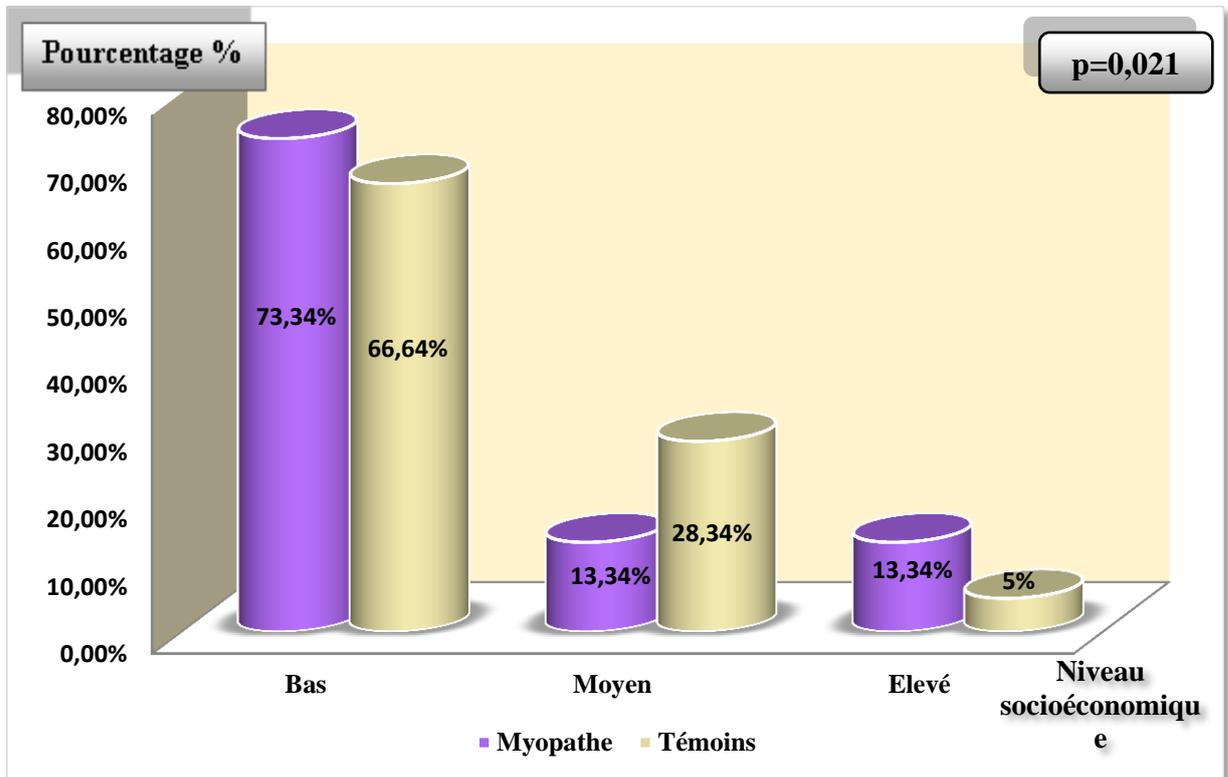


Figure III.5: Répartition de l'échantillon selon leur niveau socioéconomique.

Dans notre étude on a constaté que plus de 50% des cas et témoins ont un niveau socioéconomique bas.

III.1.6. Niveau d'instruction :

La comparaison des individus sains et malades selon le niveau d'instruction est représentée dans le **tableau III.2**.

Tableau III.2 : Répartition de l'échantillon selon le niveau d'instruction

Niveau d'instruction	Les patients		Les parents (père)		Les parents (mère)	
	Myopathes	Témoins	Myopathes	Témoins	Myopathes	Témoins
Bas	46	25	37	41	47	40
%	76.67%	41.67%	61.66%	68.33%	78.33%	66.67%
Moyen	8	12	10	7	3	7
%	13.33%	20%	16.67%	11.67%	5%	11.67%
Elevé	6	23	13	12	10	13
%	10%	38.33%	21.67%	20%	16.67%	21.67%
P	0.000		P = 0,679		P = 0,279	
	La différence est significative		La différence n'est pas significative			

La comparaison entre le niveau d'instruction des myopathes et les personnes saines a révélé une différence significative ($p= 0.000$), la proportion des cas et des témoins qui ont un niveau d'instruction bas est plus importante avec **46%** vs **25%** respectivement. En revanche, il n'y a pas une différence significative constaté entre les témoins et les parents.

III.1.7. Paramètres spécifiques au groupe des cas :

III.1.7.1. Répartition des myopathes selon l'âge d'apparition de la maladie :

La figure ci-dessus représente la répartition des myopathes selon l'âge d'apparition de la maladie.

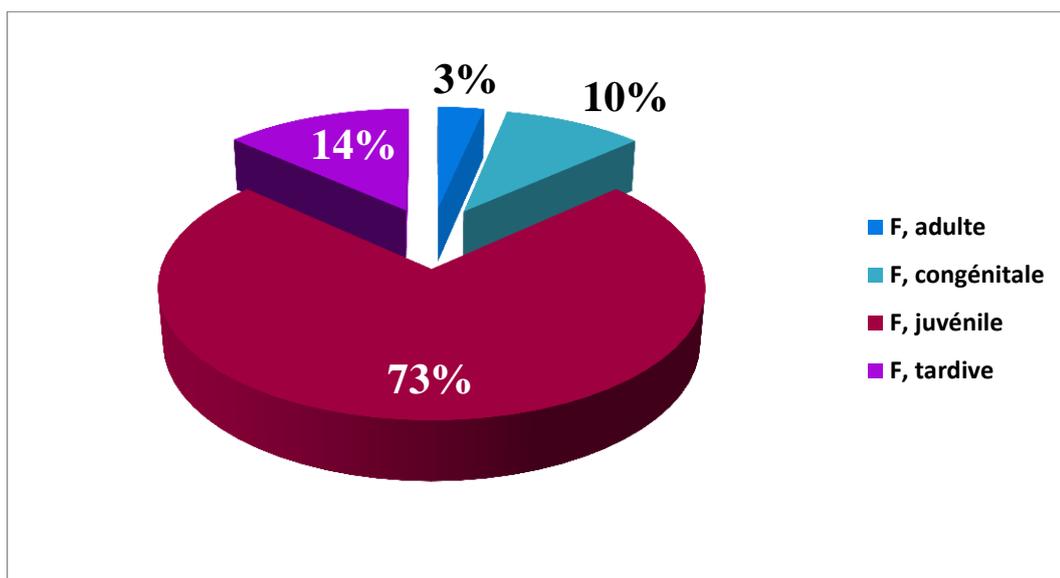


Figure III.6 : Répartition des malades selon l'âge d'apparition de la maladie.

Plus de 70 % des cas ont développé la maladie à un âge entre [0-18] (forme juvénile).

III.1.7.2. Répartition des malades selon le mode d'apparition de la maladie

La **figure III.7** représente la répartition des patients atteints de la myopathie selon le mode d'apparition de la maladie (aigue ou progressive).

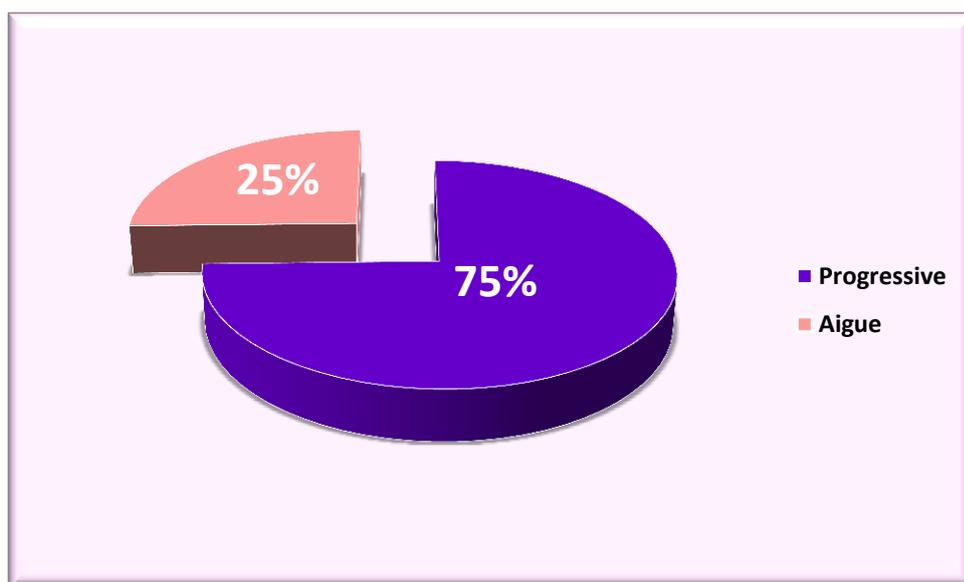


Figure III.7: La répartition des patients atteints de la myopathie selon l'apparition de la maladie.

Dans notre étude (75%) des cas ont développé la maladie progressivement.

III.2. facteurs favorisant l'apparition de la maladie :

III.2.1. Antécédents familiaux :

La comparaison des individus des deux groupes selon la présence des antécédents familiaux est représentée dans la **figure III.8**.

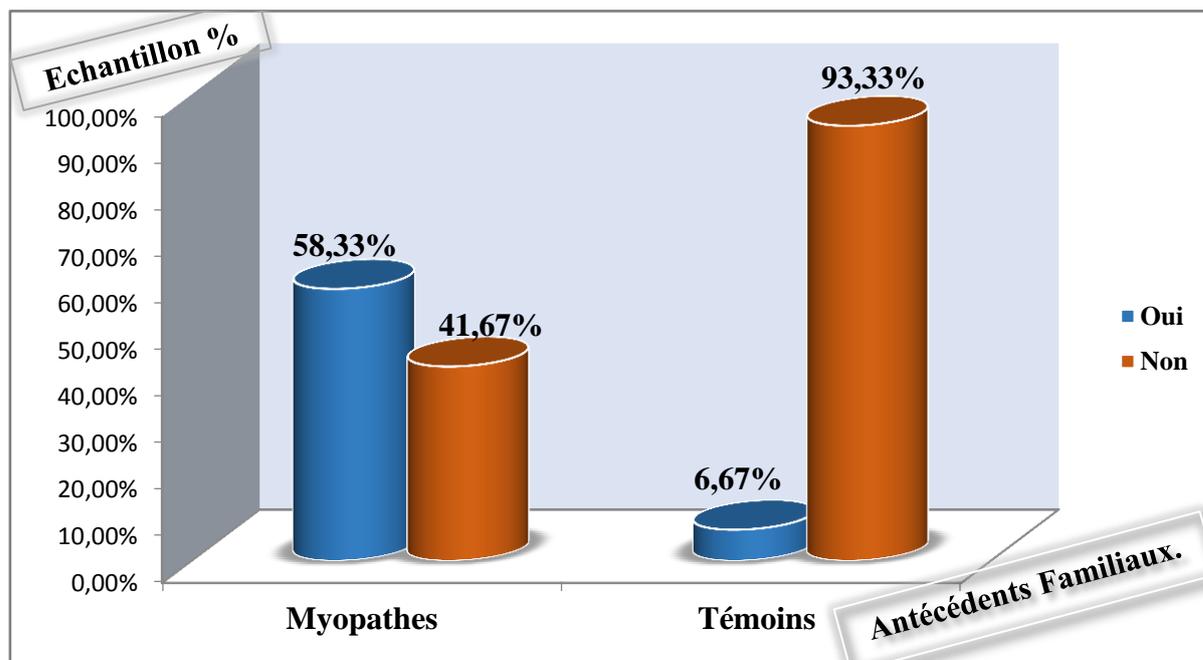


Figure III.8 : Répartition de l'échantillon selon les antécédents familiaux.

Dans notre échantillon, le nombre de personnes ayant des antécédents familiaux est significativement ($p < 0,000$) différent de celui qui ne les aient pas (**81 vs 39**). Par ailleurs, la proportion des personnes atteintes de myopathie avec antécédents familiaux est de **58%** alors que les personnes qui n'ont pas d'antécédents représentent seulement **42%**.

Dans la présente étude, il en ressorte que les personnes ayant des antécédents familiaux de myopathie courent un risque **20** fois plus élevé de développer cette maladie par rapport aux personnes qui n'ont pas d'antécédents (**Or = 20 [6,28-61,01]**).

III.2.2. Mariage consanguin :

Le **tableau III.3** montre la répartition des patients atteints de myopathie et les témoins selon la présence ou l'absence de mariage consanguin.

Tableau III.3 : Répartition de l'échantillon selon la présence ou l'absence du mariage Consanguin.

Groupe	Myopathes	%	Témoins	%
Oui	38	63.34	24	40
Non	22	36.67	36	60
Khi deux	6,541			
P	p = 0,011			
OR	2,6 IC [1,24-5,41]			

Dans notre échantillon, le nombre de personnes issus des mariages consanguins est significativement ($p=0.011$) différent de celui qui ne les sont pas (62 vs 58). Par ailleurs, la proportion des personnes atteintes de myopathie issus des mariages consanguins est de 63,34% alors que les personnes qui ne le sont pas représentent seulement 36.67%.

Dans la présente étude, il en ressorte que les personnes issus des mariages consanguins courent un risque 2,6 fois plus élevé de développer cette maladie par rapport aux personnes qui ne le sont pas (Or = 2,6 [1,24-5,41]).

III.3. Paramètres biochimiques :

III.3.1. Formule de Numération Sanguine (FNS) :

La comparaison des Quelques paramètres hématologiques entre les deux groupes n'a pas révélé une différence significative. Les résultats sont présentés dans le **tableau III.4**.

Tableau III.4 : Répartition des patients selon quelques paramètres hématologiques.

FNS	GB		GR		HGB		PLT	
	Cas	Témoin	Cas	Témoin	Cas	Témoin	Cas	Témoin
Hypo	5	1	1	1	1	8	0	1
Normale	48	52	58	59	58	52	55	55
Hyper	7	7	1	0	1	0	5	4
P	p = 0,794		p = 1,000		p = 0,391		p = 0,397	
La différence non significative.								

III.3.2. Créatinine :

La comparaison de dosage de créatinine entre les deux groupes malades et témoins s'est révélée significative. Les résultats sont présentés dans le **tableau III.5**.

Tableau III.5 : Répartition de l'échantillon en fonction du dosage de la créatinine.

La créatinine	Myopathe	%	Sain	%
Hyper	2	3.34	2	3.34
Hypo	16	26.66	0	0
Normale	42	70	58	96.66
P	P = 0,001			

Nos résultats montrent que plus **90 %** des témoins ont un taux de créatinine normal (**96.66%**) contre **42%** des malades. Alors que **26.66%** des myopathes ont un taux bas.

III.3.3. Transaminases :

Les résultats de comparaison des transaminases (**TGO, TGP**) sont présentés dans le **tableau III.6**, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes (**p = 0,301** pour le **TGO**), alors qu'elle est significative pour le **TGP (P = 0,038)**.

Tableau III.6: Répartition des patients selon le dosage de la transaminase.

Les Transaminases	TGO				TGP			
	Cas	%	Témoins	%	Cas	%	Témoins	%
hypo	0	0	0	0	0	0	0	0
Normale	54	90	55	61.67	53	88.33	59	98.33
Hyper	6	10	5	8.33	7	11.67	1	1.67
p	p= 0,301				p = 0,038			
	La différence non significative.				La différence significative.			

III.3.4. Glycémie :

La comparaison de taux de glycémie entre les deux groupes malades et témoins s'est révélée non significative les résultats sont présentés dans le **Tableau III.7.**

Tableau III.7: Répartition de l'échantillon selon le dosage de la glycémie.

Le taux de Cas	%	Témoins	%	
Normal	60	100	60	100
Hyper	0	0	0	0
p	p = 1			

III.3.5. CRP :

La comparaison de taux de CRP entre les deux groupes malades et témoins s'est révélée non significative les résultats sont présentés dans le **Tableau III.8.**

Tableau III.8: Répartition des patients selon le dosage de CRP.

CRP	Myopathe	%	Sain	%
Négative	60	100	60	100
positive	0	0	0	0
P	P = 1			

III.3.6. Ionogramme :

La comparaison d'ionogramme (**tableau III. 9**) entre les deux groupes malades et témoins s'est révélée non significative les résultats sont présentés dans le **Tableau III.9** .

Tableau III.9: Répartition des patients selon le dosage d'ionogramme.

Ionogramme	CL-		Na+		K+	
	Cas	Témoins	Cas	Témoins	Cas	Témoins
Hypo	8	7	4	5	6	1
Normale	43	53	55	55	51	58
Hyper	9	0	1	0	3	1
p	p = 0,526		p = 0,253		p = 0,964	
	La différence non Significative.					

III.3.7. Calcémie :

La comparaison de la calcémie entre les deux groupes malades et témoins s'est révélée non significative. les résultats sont présentés dans le **Tableau III.10** .

Tableau III.10: Répartition des patients selon le dosage de la Calcémie.

La calcémie	Myopathe	%	Témoin	%
Hypo	5	8.33	11	18.33
Normale	55	91.67	49	81.67
P	P = 0,107			

III.3.8. CPK :

La comparaison de la CPK (**tableau III.11**) entre les deux groupes malades et témoins s'est révélée significative les résultats sont présentés dans le **Tableau III.11**.

Tableau III.11: Répartition des patients selon le dosage de CPK.

CPK	Myopathe	%	Témoin	%
Hyper	54	90	0	0
Normale	6	10	60	100
p	p = 0,001			

Plus de 90 % des cas ont un taux élevé de CPK.

III.3.9. HDL :

L'HDL a été comparée entre le groupe malade et le groupe témoin (**tableau III.12**). La différence s'est révélée significative les résultats sont présentés dans le **Tableau III.12**.

Tableau III.12: Répartition des patients selon le dosage de HDL.

HDL	Myopathe	%	Témoin	%
Normale	40	66.67	56	93.33
Hyper	20	33.33	4	6.67
p	p = 0,000			

Nos résultats montrent que 33,3 % des cas ont un taux élevé d'HDL, tandis que plus de 90 % des témoins ont un taux normal.

III.4. signes cliniques et complications :

III.4.1. signes cliniques :

Le **Retard psychomoteur** C'est le signe le plus fréquent chez les malades atteints de myopathie. La **Figure III.9** représente la répartition des patients atteints de la myopathie et les témoins selon la présence ou l'absence de retard psychomoteur.

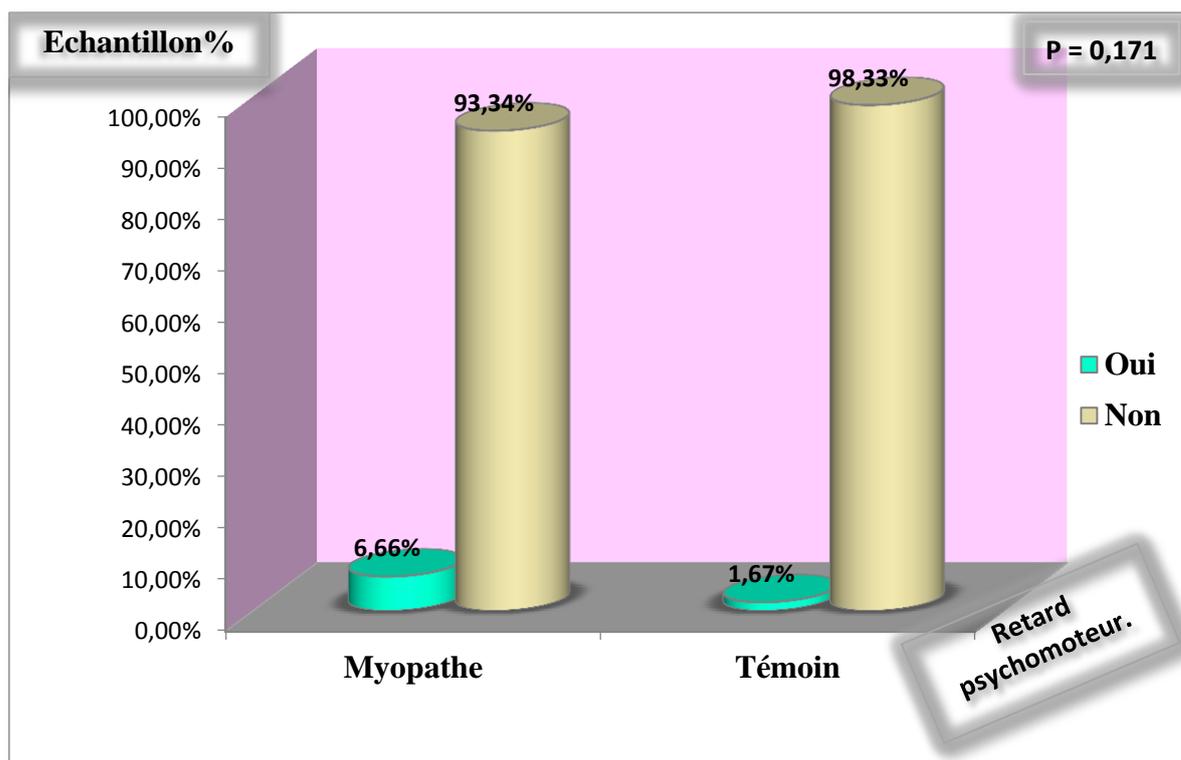


Figure III.9 : Répartition de l'échantillon en fonction de la présence d'un Retard psychomoteur.

Dans notre étude, le nombre de personnes ayant des Retards psychomoteurs n'est pas significativement ($p=0,171$) différent de celui qui ne les aient pas (5 vs 115). Par ailleurs, les malades atteints de myopathie courent 4 fois plus de risque de développer un retard psychomoteur par rapport aux sujets témoins. ($Or = 4,21$ [95% IC: 0,45-38,86]).

III.4.2. Complications :

III.4.2.1. Problèmes cardiaques :

La **figure III.10** représente la répartition de l'échantillon selon la présence ou l'absence des problèmes cardiaques.

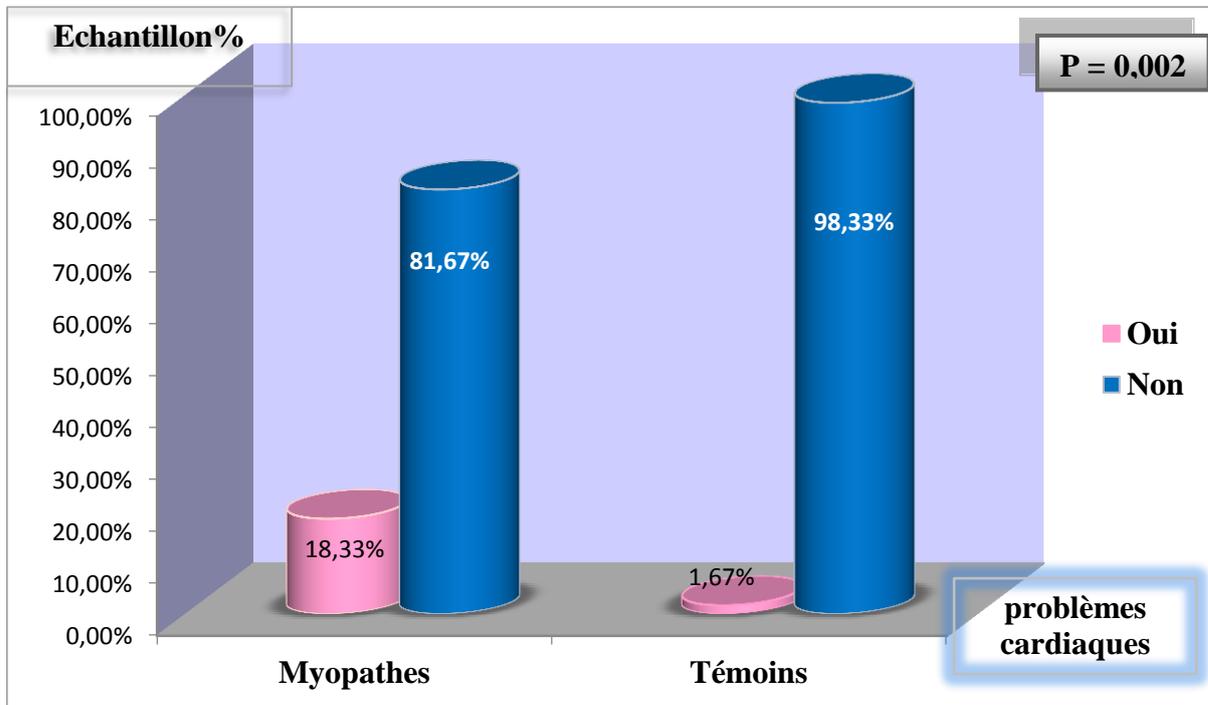


Figure III.10 : Répartition de l'échantillon en fonction de la présence des problèmes cardiaques.

Dans notre échantillon, le nombre de personnes ayant des problèmes cardiaques est significativement ($p=0,002$) différent de celui qui ne les aient pas (12 vs 108). Par ailleurs, plus de **81,67 %** des cas ne sont pas atteints des problèmes cardiaques vs **18,33 %**, notant qu'il courent 13 fois plus de risque de le développer ($Or = 13,24$ [95 % IC: 1,65-106,22]).

III.4.2.2. Problèmes respiratoires :

La **figure III.11** représente la répartition des patients atteints de la myopathie et les témoins selon la présence ou l'absence des problèmes respiratoires.

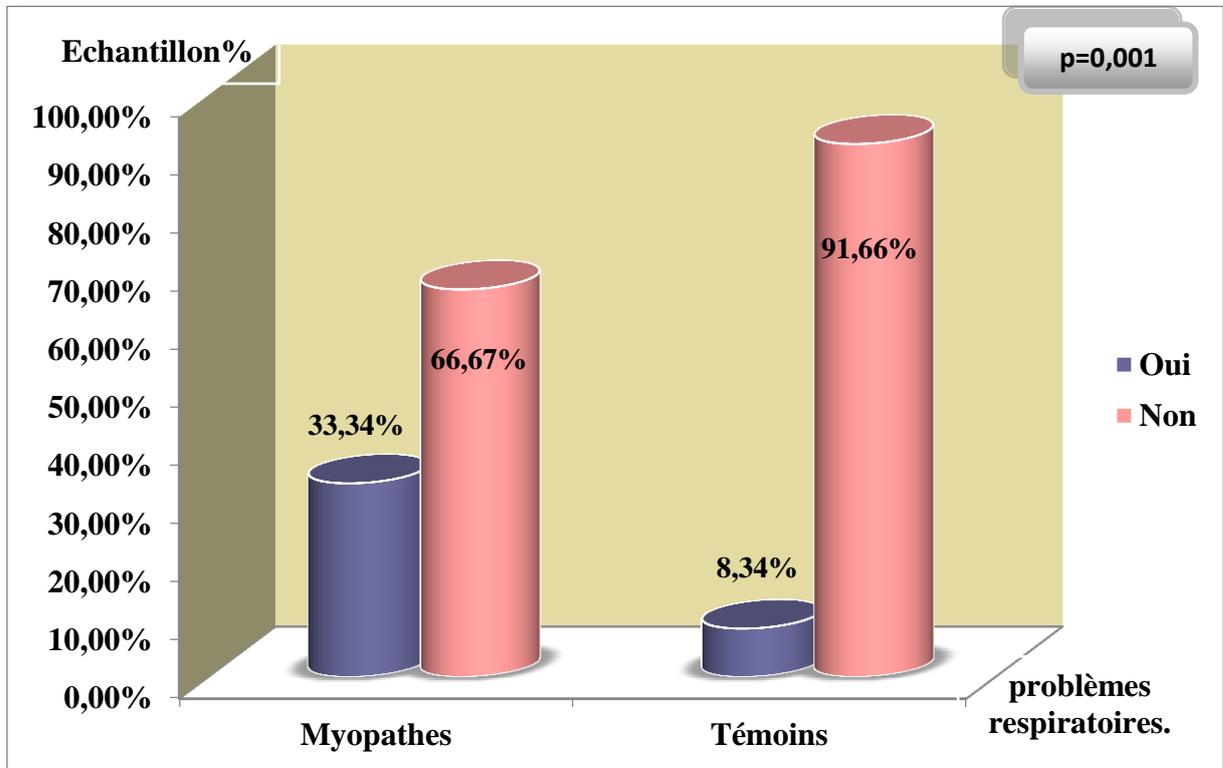


Figure III.11 : Répartition de l'échantillon en fonction de la présence des problèmes respiratoires.

Dans notre échantillon, le nombre de personnes ayant des problèmes cardiaques est significativement ($p=0,001$) différent de celui qui ne le les aient pas (**95** vs **25**). Par ailleurs, plus de **34%** des cas ne sont pas atteints des problèmes cardiaques vs **66%**, notant qu'il courent **4** fois plus de risque de le développer ($Or = 4,21$ [95% IC: 0,45-38,86]).

IV.2.3. Trouble de vision :

La figure III.12 représente la répartition des patients atteints de la myopathie et les témoins selon la présence ou l'absence des Trouble de vision.

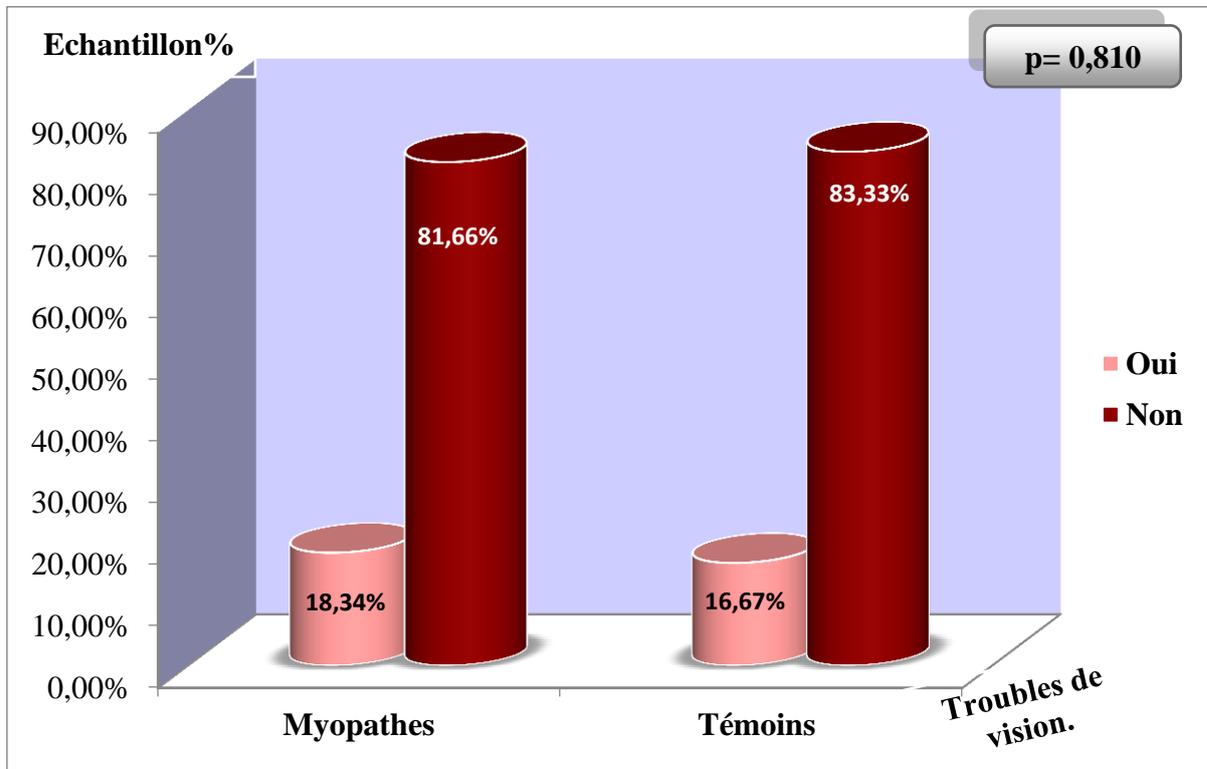


Figure III.12 : Répartition de l'échantillon en fonction de présence des troubles de vision.

Dans notre échantillon, le nombre de personnes ayant des troubles de vision n'est pas significativement ($p = 0,810$) différent de celui qui ne les aient pas (21 vs 99).

III.4.2.3. Problème rénale :

La **figure III.13** représente la répartition des patients atteints de la myopathie et les témoins selon la présence ou l'absence des problèmes rénaux.

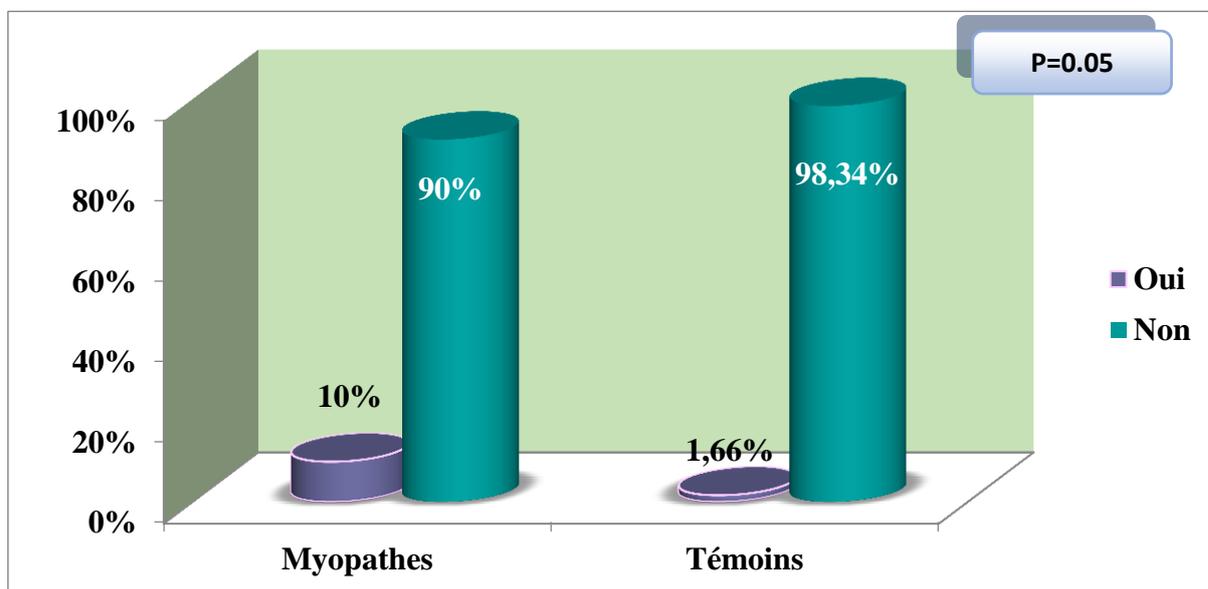


Figure III.13 : Répartition de l'échantillon en fonction de la présence des problèmes rénaux.

Dans notre échantillon, le nombre de personnes ayant des problèmes rénaux est significativement ($P=0.05$) différent de celui qui ne les aient pas (**07** vs **113**). Par ailleurs, la proportion des personnes atteintes de myopathie avec des problèmes rénaux est de **10%** alors que les personnes qui n'ont pas des problèmes rénaux représentent seulement **90%**.

Dans la présente étude, il en ressorte que les personnes atteintes de myopathie courent un risque presque **7** fois plus élevé de développer des problèmes rénaux par rapport aux personnes qui ne le sont pas ($Or = 6,55$ [95% IC: **0,76-56,22**])

Partie II :

Les Arbres Généalogiques



III.2. Analyse des arbres généalogiques :

III.2.1. Les familles susceptibles d'être soumises à un mode de transmission autosomique récessive :

III.2.1.1. La famille « 1 » :

Tableau. III-13 : Caractéristiques des malades de la famille 01.

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté des autres membres malades
Individu VII-01	F	23	Myopathie de pompe			
VII-03	M	24	/	+++	Oui	2 ; 4
VII-09	M	13	/			

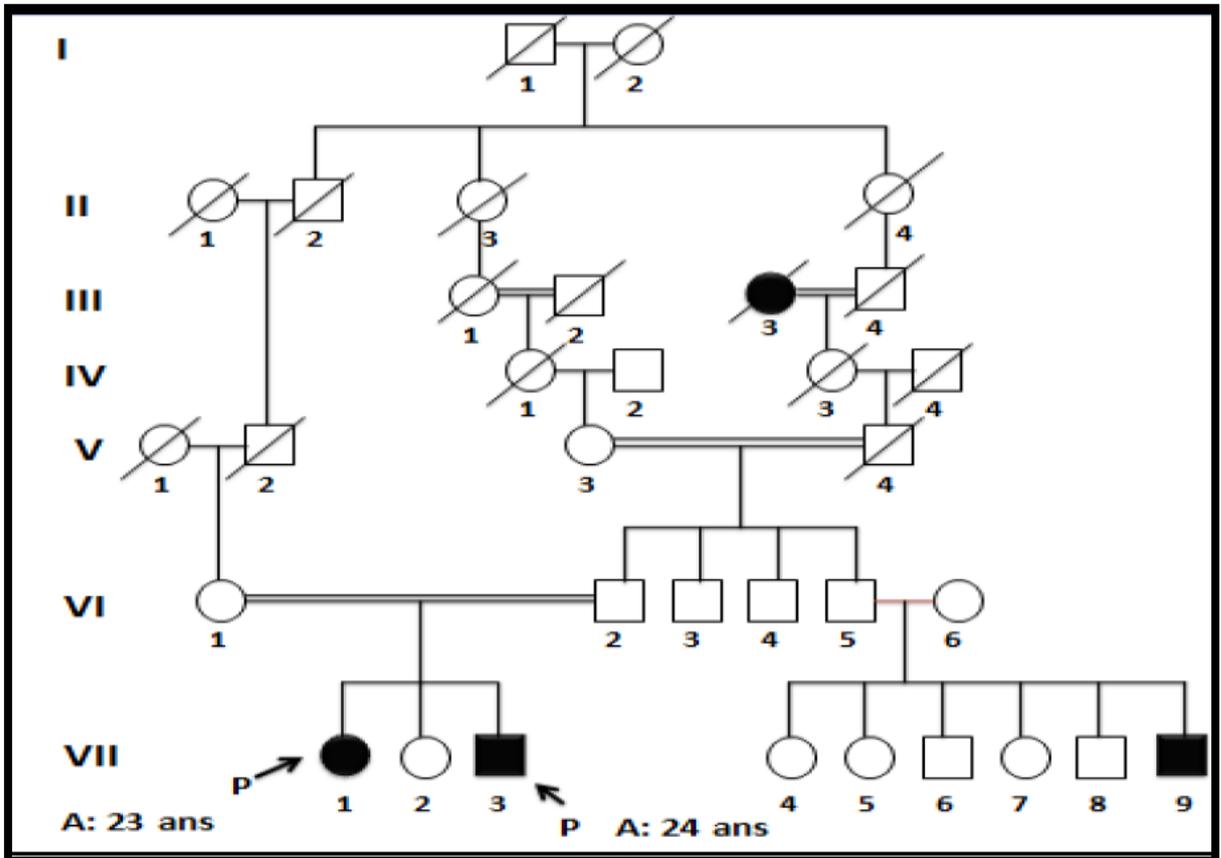


Figure N° III-14 : arbre généalogique de la famille 01.

Dans ce pédigree (fig. III-14) constitué de trois générations, on observe que :

- La maladie n'apparaissait pas dans les deux premières générations, alors que dans la troisième génération la femme (III-3) présentait une myopathie (non diagnostiquée). Cette femme a probablement transmis l'allèle pathologique à sa fille (IV-3) qu'il a transmis à son tour cet allèle à ses descendants.
- Le côté maternel des propositus VII-1, VII -3, semble phénotypiquement sain mais il est fort probable que les couples VI-1, VI -2 sont hétérozygotes sains, ainsi que sont issus d'un mariage consanguin.
- Il existe un saut de génération.

Tous les sujets porteurs du caractère appartiennent à la même génération d'où l'aspect horizontal du pédigrée.

- La fréquence du caractère est la même dans les deux sexes.
- Dans la génération où le caractère apparaît, trois sujets présentent ce caractère.
- Dans la génération précédente on ne trouve pas le caractère de la maladie chez aucun des deux parents.
- Il existe dans cet arbre une fréquence importante de mariages consanguins.

Ces observations sont en accord avec un mode de transmission autosomique récessif.

Dans ce cas les couples (VI-1, VI-2 et VI-5, VI-6) sont hétérozygotes porteurs de la maladie et c'est le mariage consanguin entre eux qui a favorisé l'apparition de la maladie à travers la transmission de leurs allèle muté.

- Il n'est pas probable que la transmission de la maladie soit liée à l'X.
- Il est peu probable d'avoir une mutation de Novo chez quatre individus dans la même famille.

A partir cette analyse, on constate que le diagnostic médical est adéquat avec le mode de transmission suggéré.

Selon les modes de transmission des types des myopathies qui sont précisés dans la partie théorique, on suggère aussi les types de myopathie suivant :

- Dystrophie du Ceinture (LGMD2) (autosomique récessif).
- Myopathie métabolique (autosomique récessif).

III.2.2. La famille « 2 » :

Tableau. III-14 : Caractéristiques des malades de la famille 02.

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté des autres membres malades
Individu V-04	M	21	maladie de Steinert	+++++	Non	/

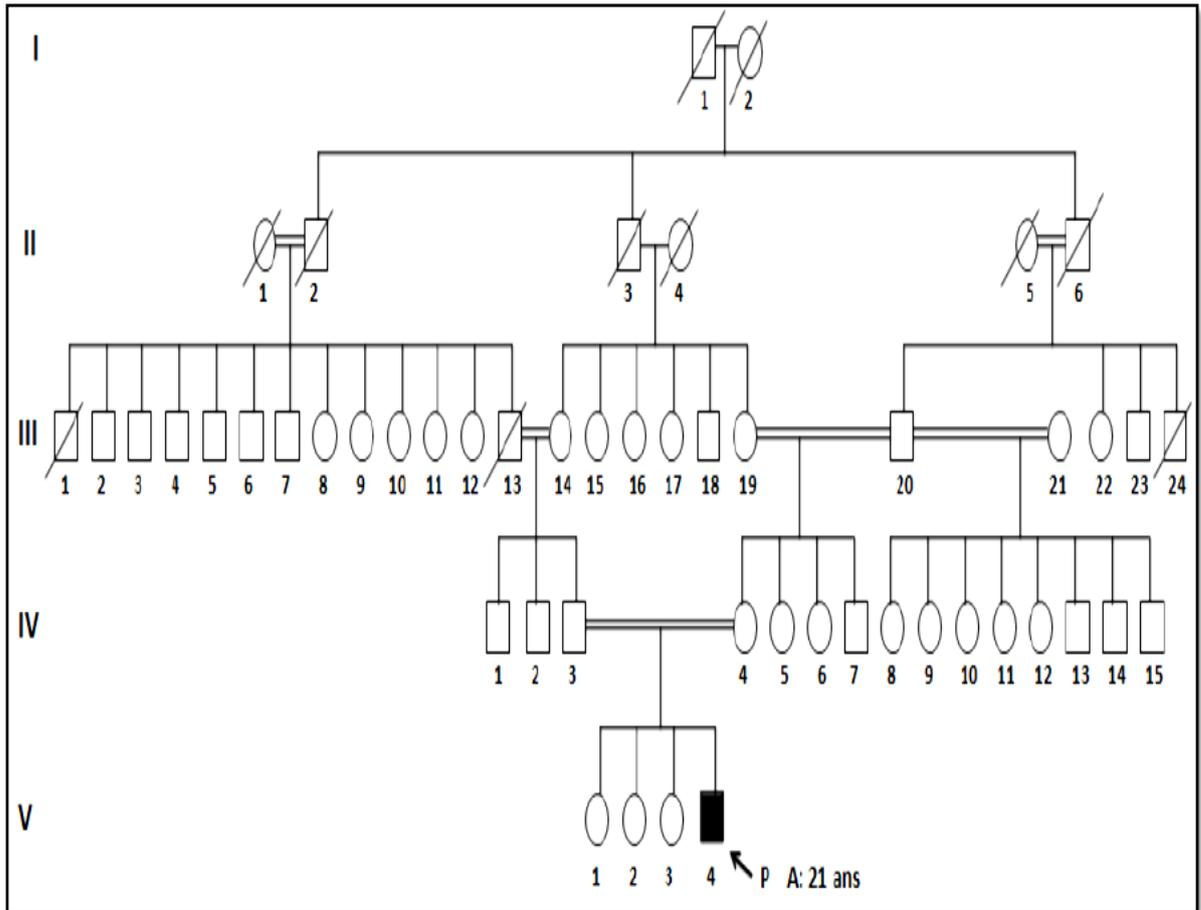


Figure N° III-15 : arbre généalogique de la famille 02.

Dans ce pédigrée (fig. III-15), on peut constater que :

- L'arbre est constitué de cinq générations, La maladie n'est apparue que dans la dernière génération.
- Malgré la présence de mariage consanguin et la clarté informative de la famille, l'hérédité est absente. N'empêche qu'ont peut pas trancher que la maladie est issue d'une mutation sporadique, encore plus si c'est une forme juvénile. D'après les recherches réalisées, une forme de myopathie fait

exception caractérisé par l'absence d'histoire familiale et d'expressivité variable. Depuis, toutes les hypothèses de transmission héréditaire sont possibles.

A partir de cette analyse, on remarque que :

Le diagnostic médical est adéquat au cas index, car la maladie de Steinert se transmet selon un mode autosomique dominant, avec une expressivité très variable, et un historique familial négatif dans la forme juvénile.

III.2.3. La famille « 3 » :

Tableau. III-15:Caractéristiques des malades de la famille 03.

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu IV-06	M	06	Duchenne	+++++++	oui	4

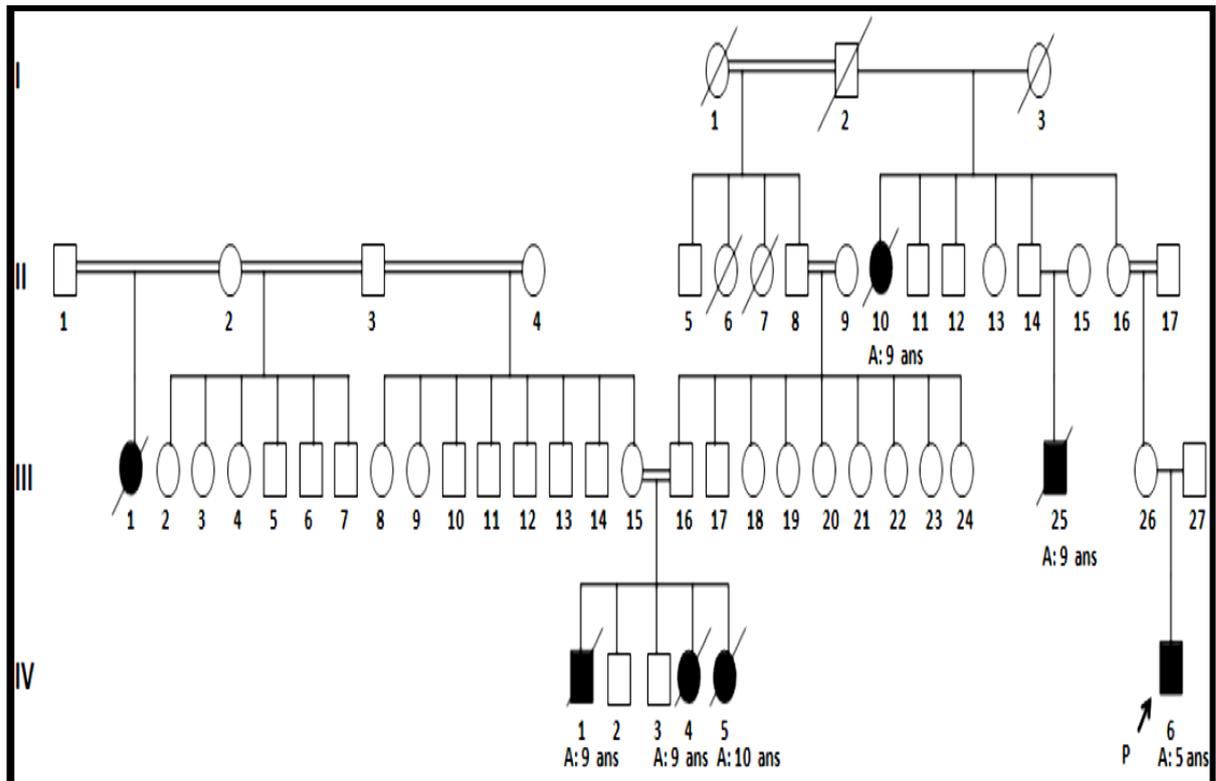


Figure N° III-16 : arbre généalogique de la famille 03.

Dans ce pédigrée (fig. III-16) constitué de quatre générations, on observe que :

- La maladie est apparue dans les trois dernières générations.

- La fréquence du caractère malade est la même dans les deux sexes (pour ce là le mode de transmission lié à l’X est négligeable).
- Dans la génération où la maladie apparaît 1/4 des sujets présentent ce caractère.
- Dans chaque génération précédente des malades on ne retrouve pas le caractère malade chez aucun des deux parents (ce qui écarte complètement l’hypothèse d’un mode dominant).
- Il existe dans ces cas une fréquence très grande de mariages consanguins, et pour ce la on remarque aussi que dans cet arbre le mariage consanguin joue un rôle important dans la transmission de l’allèle muté de parents à ses descendants, et ça été prouvé par le couple (III-15, III-16).
- Il est très possible que les couples (II-1, II-2, II-3, II-4, II-8, II-9, II-16, II-17, III-15,III-16) sont hétérozygotes porteurs de l’allèle défectueux.
- Peu probable aussi d’avoir une mutation de Novo chez sept individus dans une même famille.

D’après ces informations on peut conclure que le seul mode de transmission qui est adéquat à cette arbre c’est le mode autosomique récessif.

A partir cette analyse, on remarque que :

Le diagnostic médical n’est pas adéquat au mode de transmission de la maladie dans cette famille.

Dans ce cas on peut proposer que le type de la maladie existante dans cette famille, selon le mode autosomique récessif c’est l’un des suivants:

- Dystrophie du Ceinture (LGMD2).
- Myopathie congénitale.
- dystrophies musculaires congénitales.
- Myopathie métabolique.

III.2.4. La famille « 4 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. III-16: Caractéristiques des malades de la famille 4.

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu VI-5	M	31	inconnu	+++++	oui	2

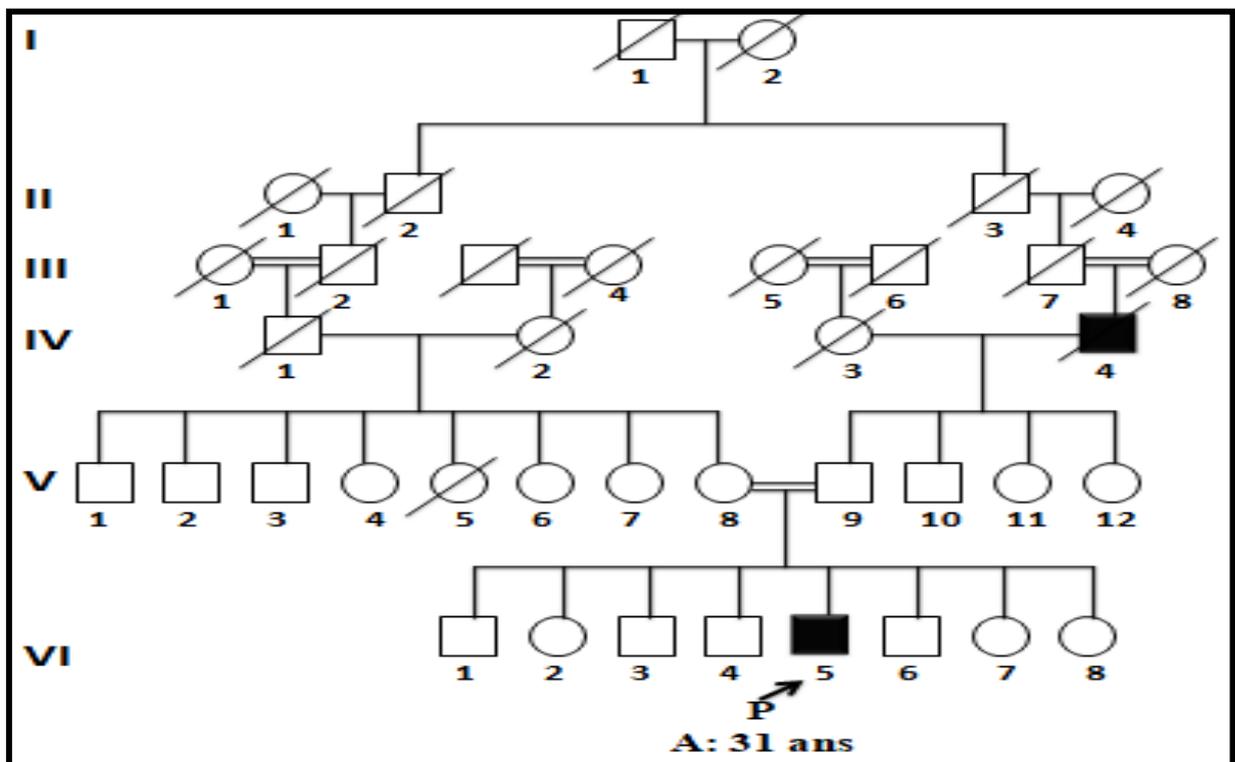


Figure III.17 : arbre généalogique de la famille 4.

Dans ce pédigrée (fig III.17) constitué de 6 générations, on observe que :

- La maladie n'apparaissait pas dans les trois premières générations, alors que dans la quatrième génération l'individu (IV-4) présentait une myopathie (non diagnostiqué). Il a probablement transmis l'allèle pathologique à son enfant (V-9) qu'il a transmis à son tour à son fils malade (VI-5).
- Le côté maternel du propositus semble phénotypiquement sain mais il est fort probable que la mère V-8 est une hétérozygote saine.

- Il est à noter que le propositus est issu d'un mariage consanguin.
- Il existe un saut de génération

Ces observations sont en accord avec un mode de transmission autosomique récessif. Dans ce cas les couples (III-7, III-8 et V-8, V-9) sont hétérozygotes porteurs de la maladie et c'est le mariage consanguin entre eux qui a favorisé l'apparition de la maladie à travers la transmission de leurs allèle muté.

Il est aussi probable que la transmission de la maladie soit liée à l'X récessive, si les mamans III-8 et V-8 sont conductrices. Ceci peut être renforcé par la présence exclusive des garçons malades dans ce pédigrée.

Il est peu probable d'avoir une mutation de Novo chez deux individus dans la même famille mais on est face à un manque d'information sur la génération I.

A partir de cette analyse, on constate que le diagnostic médical n'est pas adéquat avec le mode de transmission suggéré.

Basé sur notre recherche bibliographique, on propose les types de myopathie suivante :

- Dystrophie du Ceinture (LGMD2) (autosomique récessif).
- Myopathie métabolique (autosomique récessif).

Il est à noter que la myopathie congénitale suit aussi le type de transmission autosomique récessif mais les critères de cette maladie ne sont pas en parfaite adéquation avec les symptômes observés chez le malade VI-5.

III.2.5. La famille « 5 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. III-17 : Caractéristiques des malades de la famille 5.

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu IV-08	M	57	FSH ou -myopathie des ceintures pelviennes (LGMD2)	/	Oui	3

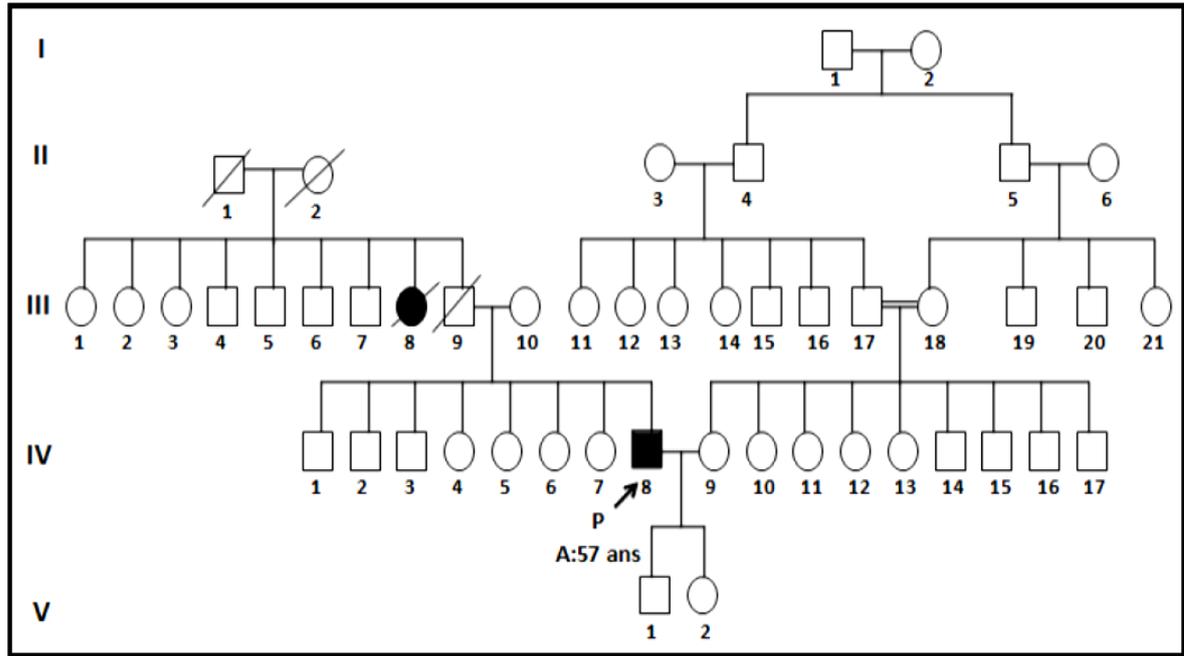


Figure N° III-18 : arbre généalogique de la famille 05.

Dans ce pédigrée (fig. III-18) constitué de cinq générations, on observe que :

- La maladie est apparue dans les générations (III, IV).
- La fréquence du caractère est la même dans les deux sexes (pour cela le mode de transmission lié à l’X est négligeable).

Dans chaque génération précédente le caractère malade est absent chez les deux parents (ce qui a écarté complètement l’hypothèse d’un mode dominant).

- Il existe dans ce cas une fréquence réduite de mariages consanguins.
- Il est probable que ce mode de transmission est autosomique récessif, et les couples (II-1, II-2, III-9, III-10) sont hétérozygotes porteurs de l’allèle défectueux.
- Mais aussi la possibilité d’une mutation de Novo chez le patient (IV-8) n’est pas à écarter, et surtout que la maladie de sa tante (III-8) n’était pas bien diagnostiquée.

Pour le diagnostic médical :

Le type de myopathie des ceintures pelviennes (LGMD2) est adéquat avec le cas, par contre le FSH, ne l’est pas car son mode de transmission est dominant.

III.2.6. La famille « 06 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. III-18 : Caractéristiques des malades de la famille 06.

propositus	sexe	Age	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu						
III-04	M	14	inconnu	++++	NON	1,2, 3, 4
III-05	M	20				
III-08	F	30				

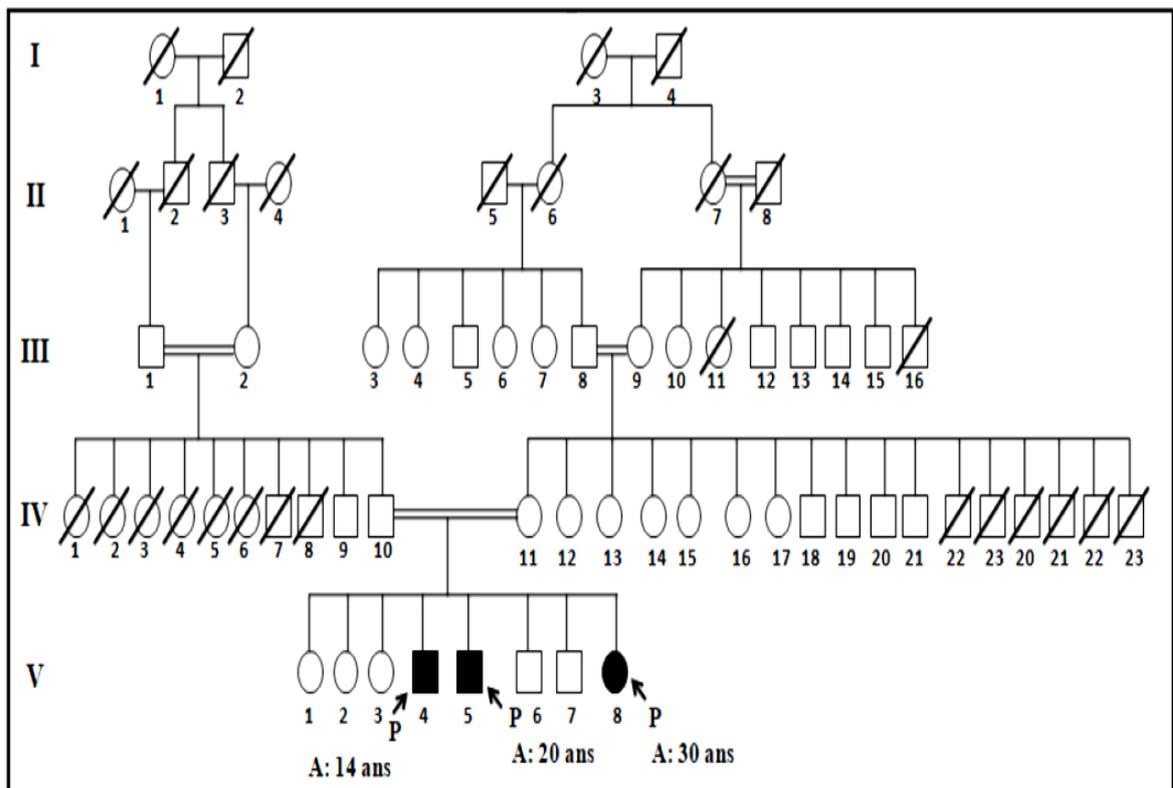


Figure N° III-19 : arbre généalogique de la famille 06.

Dans ce pédigrée (**fig. III-19**) constitué de trois générations, on observe que :

- La maladie n'est apparue que dans la dernière génération. Elle est très loin d'être dominante dans ce pédigrée. Le caractère malade apparaît chez trois sujets dans la même génération, et il est absent chez les deux parents. Par contre il existe une fréquence importante de mariages consanguins.

- Le mode de transmission le plus adéquat à cet arbre c'est le mode autosomique récessif, dans ce cas les couples (III-1, III-2, III-8, III-9 et IV-10, IV-11) peuvent être hétérozygotes porteurs de la maladie, et le mariage consanguin entre ces couples qui a favorisé la transmission de leurs allèle muté. Mais la probabilité d'avoir une mutation de Novo chez trois individus dans la même génération est a écarté.

Dans ce cas on peut proposer que le type de la maladie existante dans cette famille soit l'un des suivants:

- Dystrophie du Ceinture (LGMD2).
- Myopathie congénitale
- dystrophies musculaires congénitales
- Myopathie métabolique.

III.2.7. La famille « 7 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. III-19 : Caractéristiques des malades de la famille 07.

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu IV-07	F	08	α -Sarcoglycanopathie	+++	oui	1 ;2

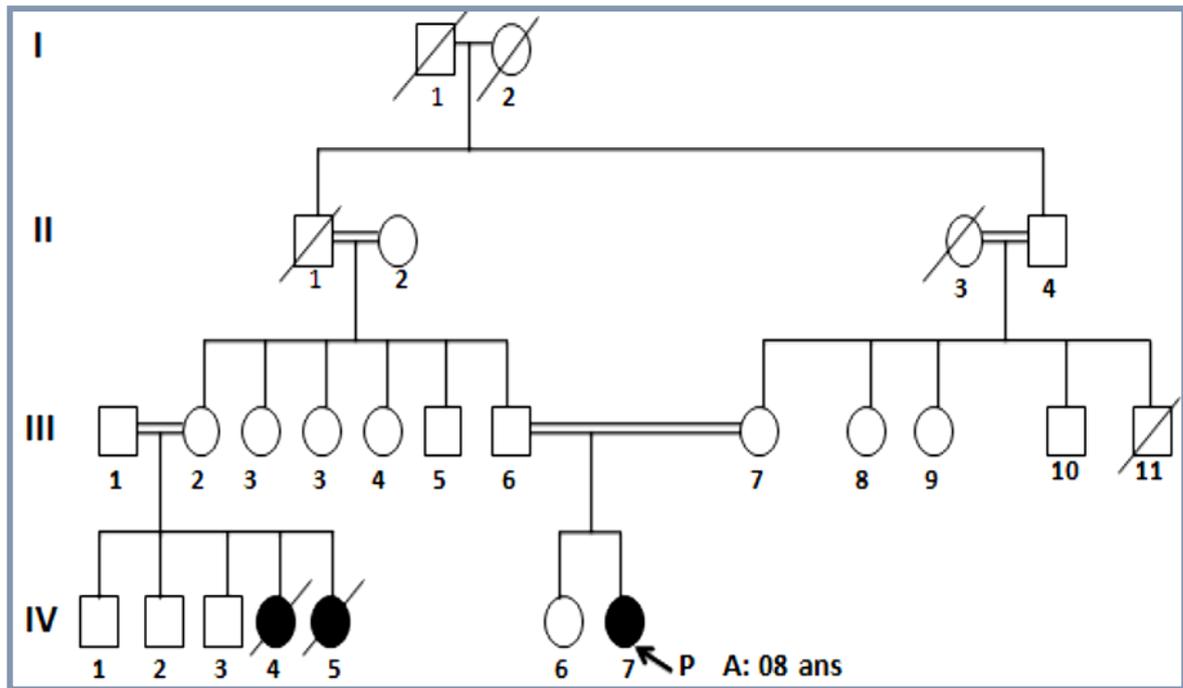


Figure N° III-20 : arbre généalogique de la famille 07.

Dans ce pédigrée (fig. **III-20**) constitué de quatre générations, on observe que :

- L'arbre est constitué de cinq générations, La maladie est apparue que dans la dernière génération .Le caractère malade apparaît chez trois sujets dans la même génération, et il est absent chez les deux parents. Par contre il existe une fréquence importante de mariages consanguins.
- Dans la génération précédente de la génération des malades, on ne trouve pas le caractère malade chez aucun des deux parents.
- Il existe dans ces cas une fréquence important de mariages consanguins.
- le mode de transmission le plus adéquat à cette arbre c'est le mode autosomique récessif, dans ce cas les couples (III-1, III-2, III-6, III-7) peuvent être hétérozygotes porteurs de la maladie, et le mariage consanguin entre ces couples qui favorise la transmission de leurs allèle muté.
- Peu probablement aussi d'avoir une mutation de Novo chez trois individus dans la même génération.

Le diagnostic médical est très adéquat au cas index, et au mode de transmission de la maladie de α -Sarcoglycanopathies.

III.2.9. La famille « 8 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. III-20: Caractéristiques des malades de la famille 08.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu						
III-1	M	12	/	+	Non	1; 2
III-2	F	13	/			

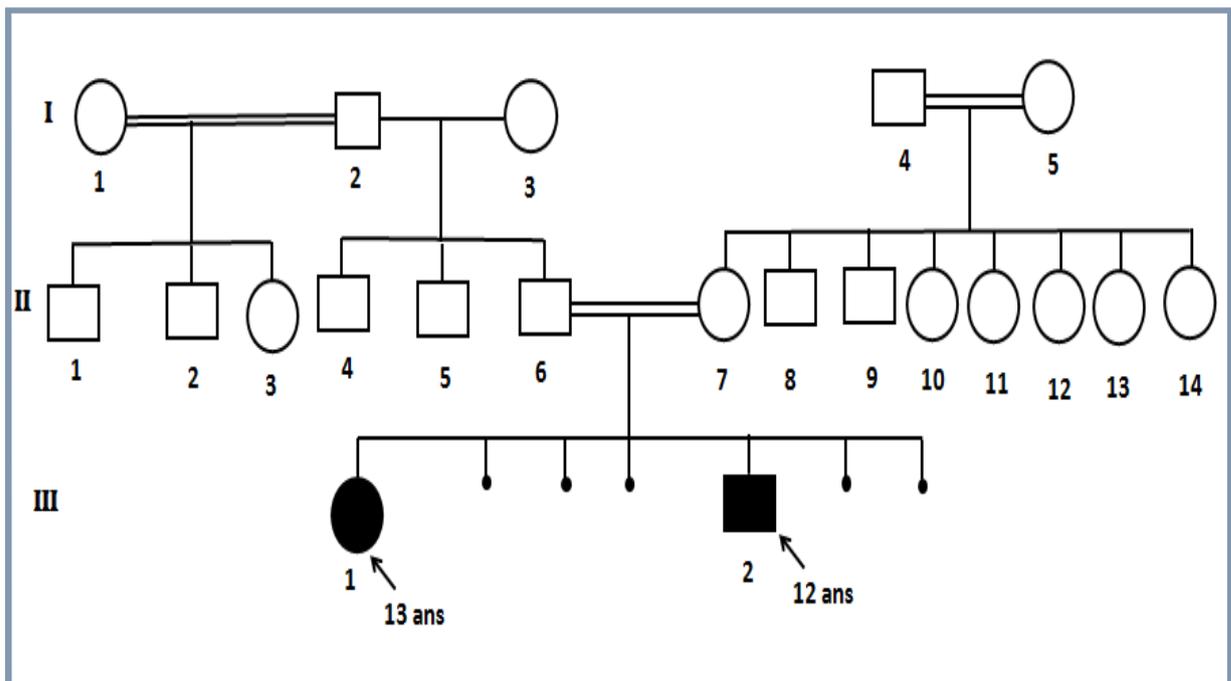


Figure N° III-21: arbre généalogique de la famille 08.

Dans ce pédigrée (fig. III-21) constitué de trois générations, on observe que :

La maladie n'est apparue que dans la troisième génération, là où on observe beaucoup des fausses couches. Mais aussi l'existence d'une fréquence importante de mariages consanguins.

- Le mode de transmission le plus adéquat à cet arbre, est le mode autosomique récessif, dans ce cas les couples (II-6, II-7) peuvent être hétérozygotes porteurs de la maladie, et le mariage consanguin entre ces couples a favorisé la

transmission de leur allèle muté. Une mutation de Novo chez deux individus dans la même génération est peu probable. Selon ces déductions

le type de myopathie qui a touché cette famille peut être :

- Dystrophie du Ceinture (LGMD2).
- Myopathie congénitale
- Dystrophies musculaires congénitales
- Myopathie métabolique.

III.2.10. La famille « 9 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. III-21: Caractéristiques des malades de la famille 9.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu						
III-4	M	26	/	+	Non	1
III-1	F	04	/			

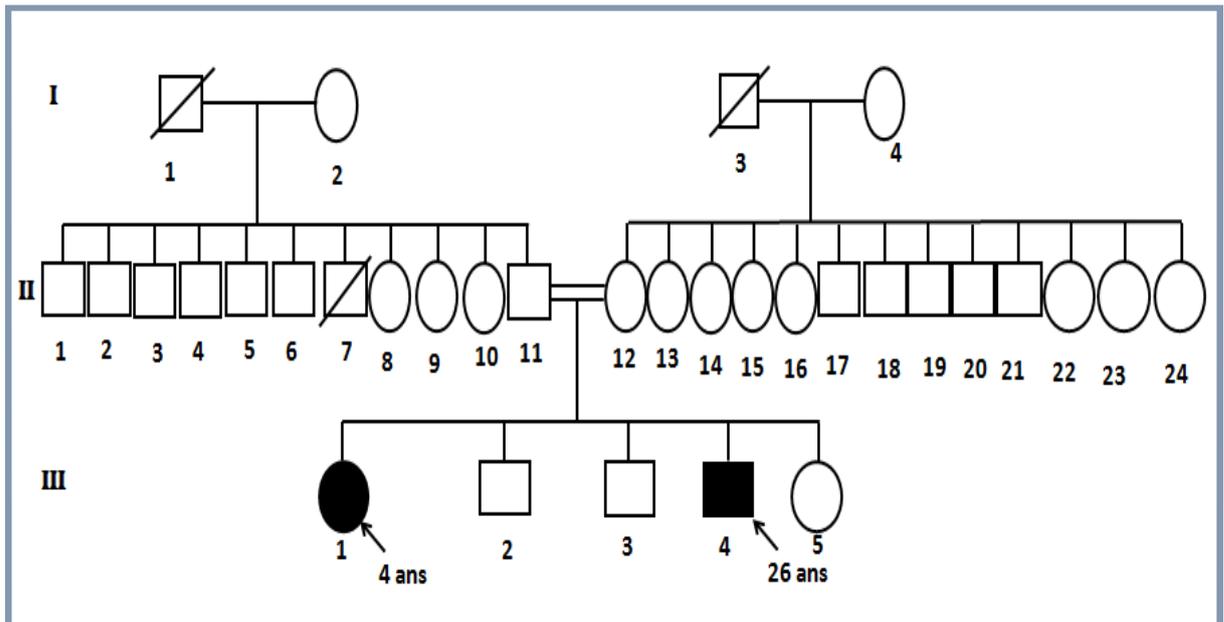


Figure N° III-22: arbre généalogique de la famille 9.

Dans ce pédigrée (fig. **III-22**) constitué de trois générations, on observe que :

- La maladie est apparue que dans la dernière génération car aucun des parents porté le caractère pathologique, avec la présence d'un mariage consanguin.
- Le mode de transmission le plus adéquat à cette arbre est le mode autosomique récessif, dans ce cas les couples (III-11, III-12) peuvent être hétérozygotes porteurs de la maladie. Le mariage consanguin entre ces couples a favorisé la transmission de leurs allèles mutés. Une mutation de Novo chez deux individus dans la même génération est peu probable. On suggère les types de myopathie suivants :
- Dystrophie du Ceinture (LGMD2).
- Myopathie congénitale
- dystrophies musculaires congénitales
- Myopathie métabolique.

III.2.11. La famille « 10 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. III-22: Caractéristiques des malades de la famille 10 .

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu						
III-6	F	40	/	+	Non	1;2
III-7	F	30	/			

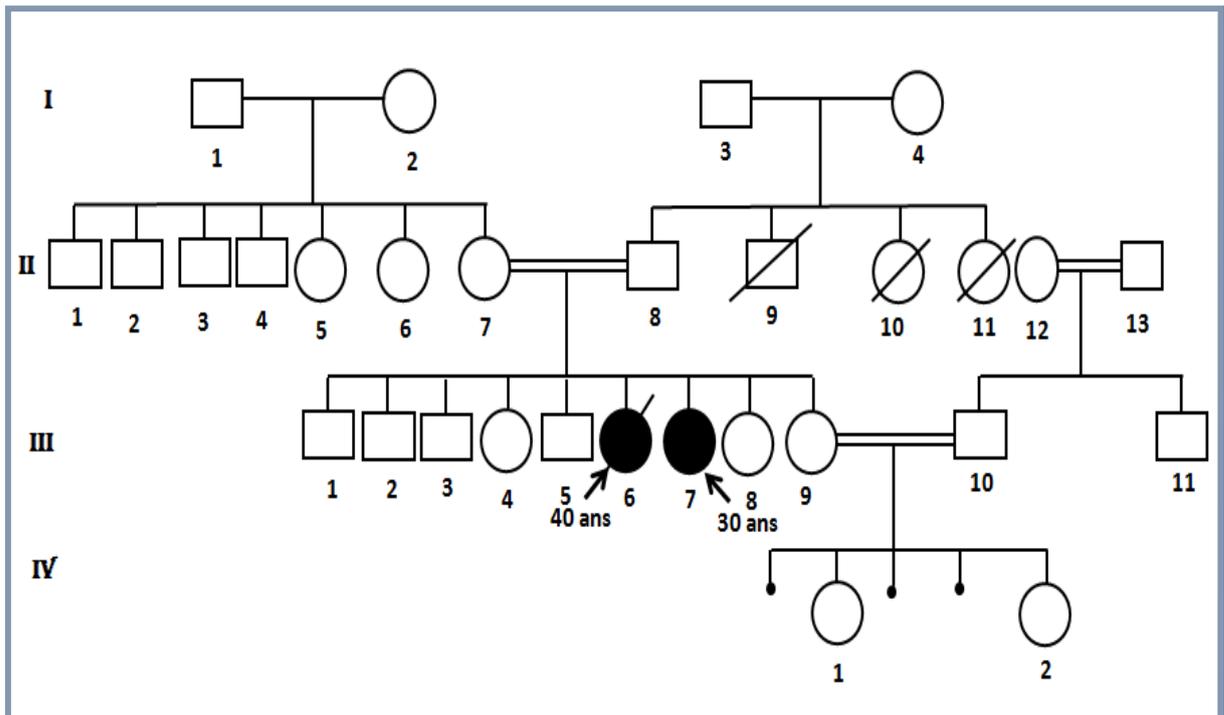


Figure N° III-23: arbre généalogique de la famille 10.

Dans ce pédigrée (fig. III-23) constitué de quatre générations, on observe que:

- Dans cette famille le caractère malade apparaît chez deux sujets dans la même génération, alors qu'il est absent dans les générations précédentes, même avec la présence d'un mariage consanguin.
- Le mode de transmission le plus probable dans cette famille est le mode autosomique récessif, dans ce cas les couples (II-7, II-8) peuvent être hétérozygotes porteurs de la maladie, et le mariage consanguin a augmenté la fréquence de l'occurrence de la maladie (Transmission de l'allèle muté). La novo mutation est à écarter par le mariage consanguin entre l'individu III 9 et III 10 qui a renforcé l'hypothèse que les fausses couches de la 4^{ème} génération sont probablement dues au fait qu'il existe les gènes défectueux dans cette famille.

III.2.12. La famille « 11 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. III-23: Caractéristiques des malades de la famille 11.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu						
III-1	M	12	/	+	Non	1;2
III-2	F	13	/			

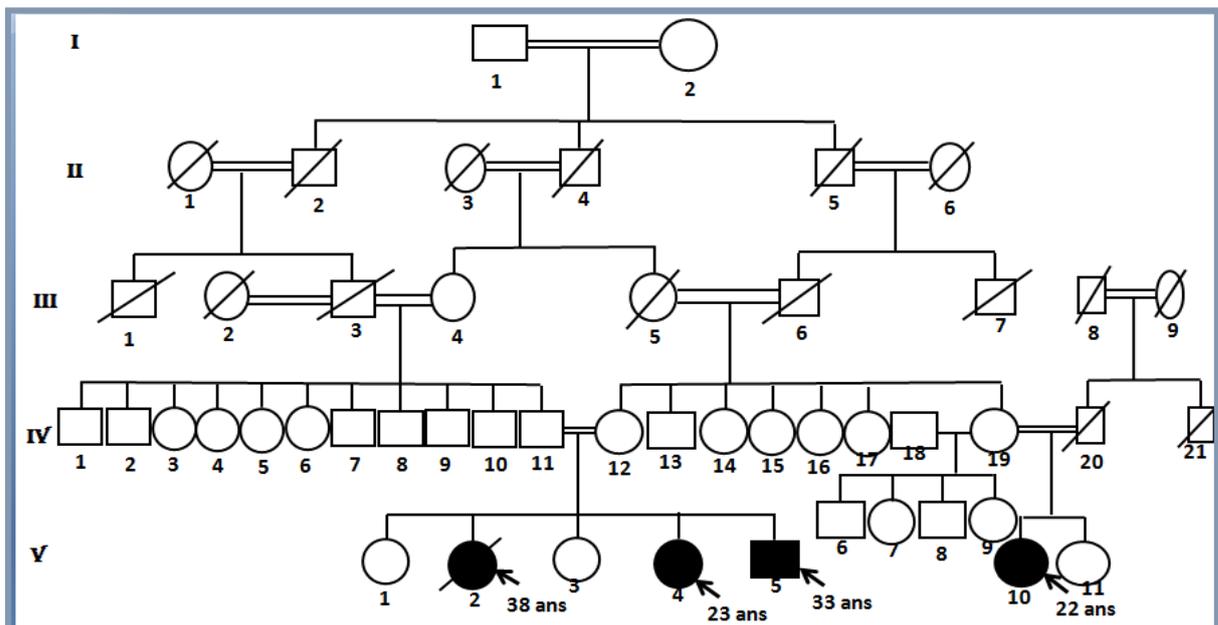


Figure N° III-24: arbre généalogique de la famille 11.

Dans ce pédigrée (fig. III-24) constitué de cinq générations, on observe que :

- Dans cette famille le caractère malade apparaît seulement dans la dernière génération, alors qu'il est absent dans les générations précédentes, même avec la présence d'une grande fréquence de mariages consanguins.

Le mode de transmission le plus adéquat à cet arbre est le mode autosomique récessif, dans ce cas les couples (III- 3, III-4, III-5, III-6 et III-7, III-8, IV-11, IV12, IV-19, IV-20) peuvent être hétérozygotes porteurs de la maladie, et le mariage consanguin a augmenté la fréquence de l'occurrence de la maladie (Transmission de l'allèle muté).

III.2.13. La famille « 12 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. III-24 : Caractéristiques des malades de la famille 12.

Propositus	Sexe	Diagnostique	Mariage	Antécédents	Degré de
		âge	médical	consanguin	parenté
Individu					
VII-1	F	23	Pompe		Oui
VII-2	M	25	/	++++	
VII-9	M	14	/		

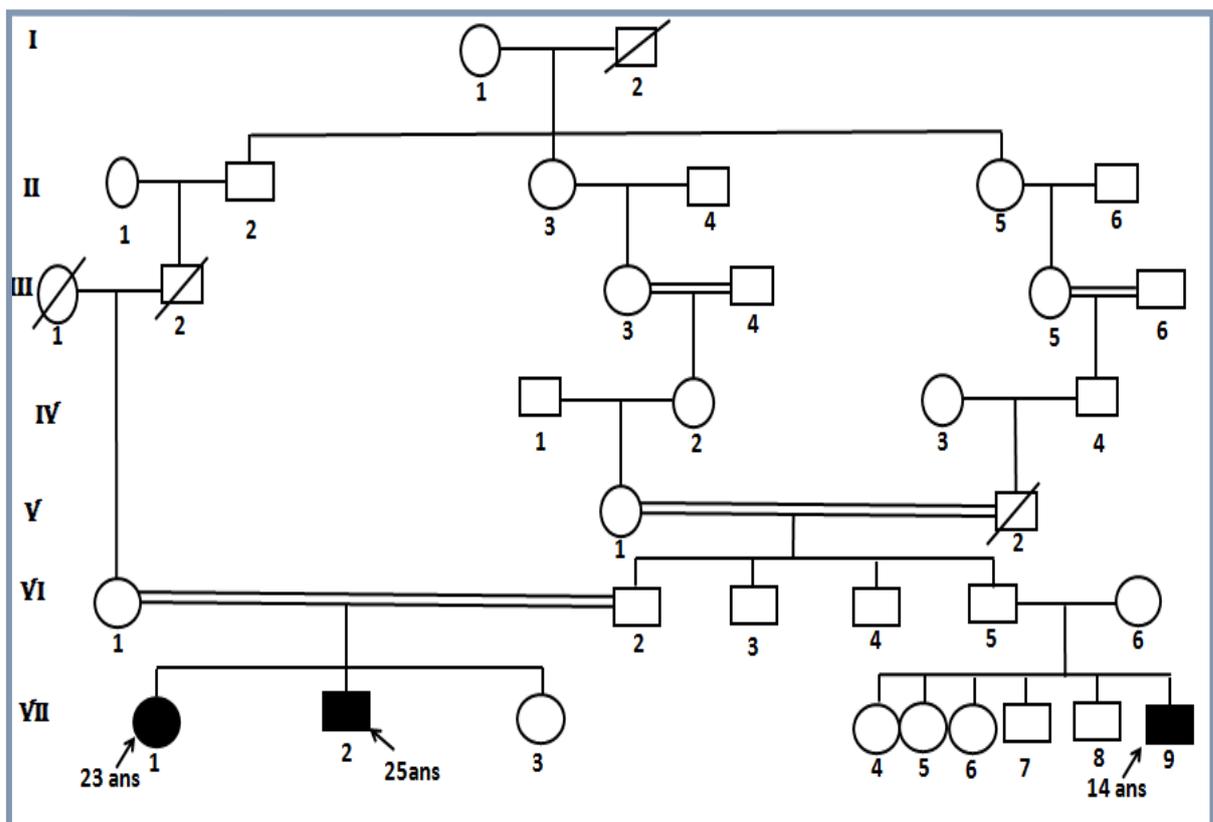


Figure N° III-25 : arbre généalogique de la famille 12.

Dans ce pédigrée (fig. III-25) constitué de sept générations, on observe que :

- Dans cette famille le caractère malade apparaît chez deux sujets dans la même génération, alors qu’il est absent dans les générations précédentes, même avec la présence des mariages consanguins.
- Le mode de transmission le plus probable dans cette famille est le mode autosomique récessif, dans ce cas les couples (VI-1, VI-2) peuvent être

hétérozygotes porteurs de la maladie, et le mariage consanguin a augmenté la fréquence de l'occurrence de la maladie (Transmission de l'allèle muté). Une mutation de Novo chez deux individus dans la même génération reste peu probable.

A partir cette analyse, on constate que le diagnostic médical est adéquat avec le mode de transmission suggéré

III.2.14. La famille « 13 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. III-25: Caractéristiques des malades de la famille 13.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu VI-5	M	31	Becker ou mutation de novo	+++++	oui	2

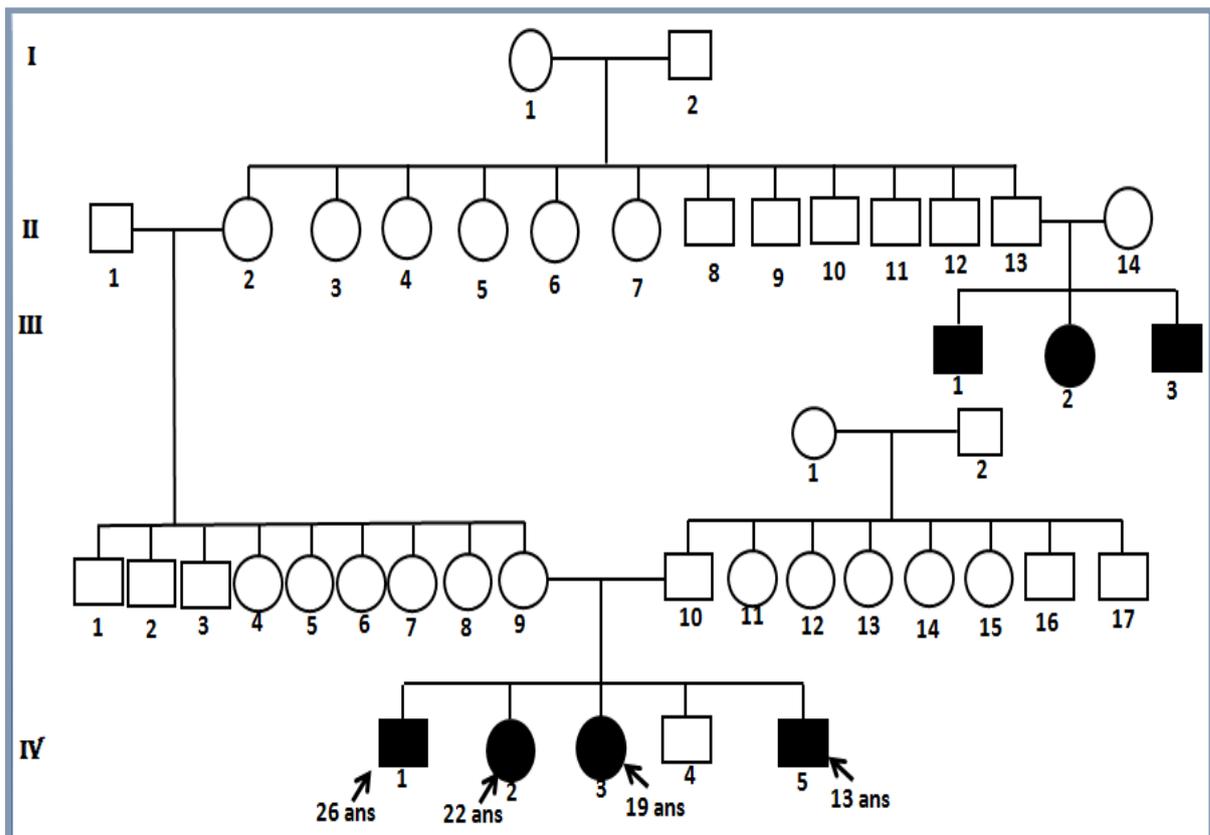


Figure N° III-26: arbre généalogique de la famille 13.

Dans ce pédigrée (fig. III-26) constitué de cinq générations, on observe que :

- La maladie est apparue dans les générations (III, IV), avec une fréquence équivalente entre les deux sexes, laissant ainsi suggérer que le mode de transmission est autosomique plus probablement récessive, car on ne retrouve le caractère malade chez aucun des deux parents dans chaque génération précédente des générations des malades, écartant le mode dominant.

Mais aussi l'hypothèse d'une mutation de Novo chez les patients (IV-1 ; IV-2 ; IV-3 ; IV-5 ; III-1 ; III-2 ; III-3) n'est pas écarté.

- *A partir cette analyse, on constate que le diagnostic médical est adéquat avec le mode de transmission suggéré*

III.2.15. La famille « 14 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. III-26: Caractéristiques des malades de la famille 14.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu VI-5	M	31	Becker ou mutation de novo	+++++	oui	2

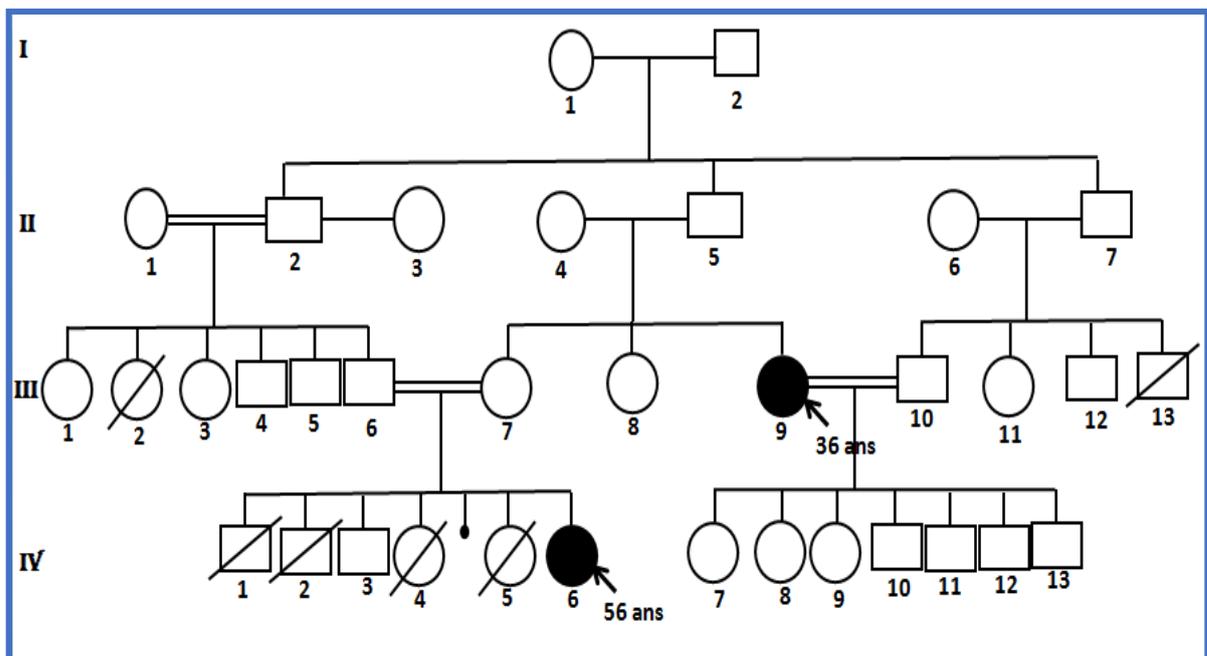


Figure N° III-27 : arbre généalogique de la famille 14.

Dans ce pédigrée (fig. III-27) constitué de quatre générations, on observe que :

- La maladie n'est apparue que dans la III et IV génération, dont la femme (III-9) présentait une myopathie (non diagnostiquée).
- Le côté maternel des propositus IV-6, semble phénotypiquement sain mais il est fort probable que les couples III-6;III-7 sont hétérozygotes sains, ainsi qu'ils sont issus d'un mariage consanguin, donc le mode de transmission le plus adéquat à cette famille est le mode autosomique récessif.
- L'hypothèse d'une mutation de Novo reste aussi possible.

A partir cette analyse, on constate que le diagnostic médical est adéquat avec le mode de transmission suggéré.

III.2.16. La famille « 15 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. III-27: Caractéristiques des malades de la famille 15.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu VI-5	M	31	Becker ou mutation de novo	+++++	oui	2

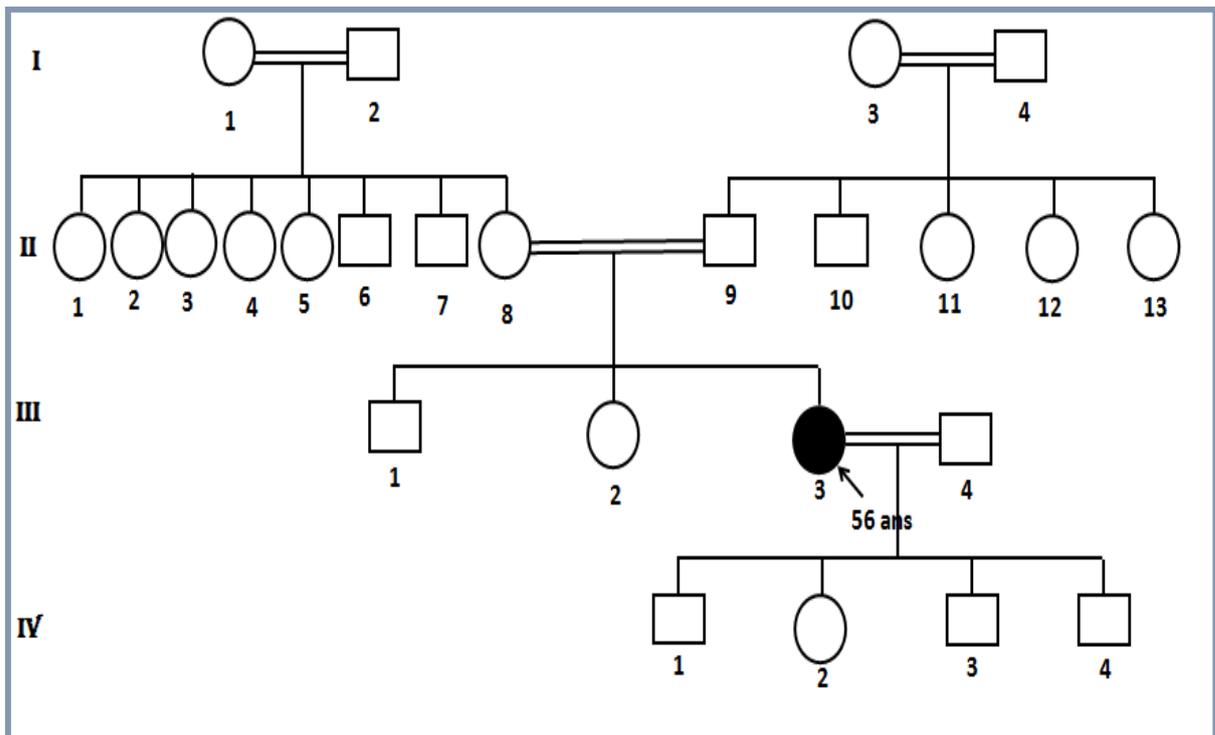


Figure N° III-28: arbre généalogique de la famille 15.

Dans ce pédigrée (fig. **III-28**) constitué de quatre générations, on observe que :

- La maladie est apparue que dans la troisième génération, avec la présence de mariage consanguin entre les parents et les grands parents.
- Dans cette famille le caractère malade apparaît chez la fille III-3, alors qu'il est absent dans les générations précédentes , même avec la présence d'un mariage consanguins.
- Le mode de transmission le plus adéquat à cette famille est le mode autosomique récessif, dans ce cas les couples (II-8, II-9) peuvent être hétérozygotes porteurs de la maladie, et le mariage consanguin entre ces couples qui favorise la transmission de leurs allèle muté. Mais aussi l'hypothèse d'une mutation de Novo reste aussi possible.

A partir cette analyse, on constate que le diagnostic médical est adéquat avec le mode de transmission suggéré

III.2.2. Les familles susceptibles d'être soumises à un mode de transmission autosomique dominante :

III.2.17. La famille « 16 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. III-28 : Caractéristiques des malades de la famille 16 .

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu						
II-6	M	47	inconnu	++	oui	1,2
III-2	F	27				
III-3	F	07				
III-4	M	30				

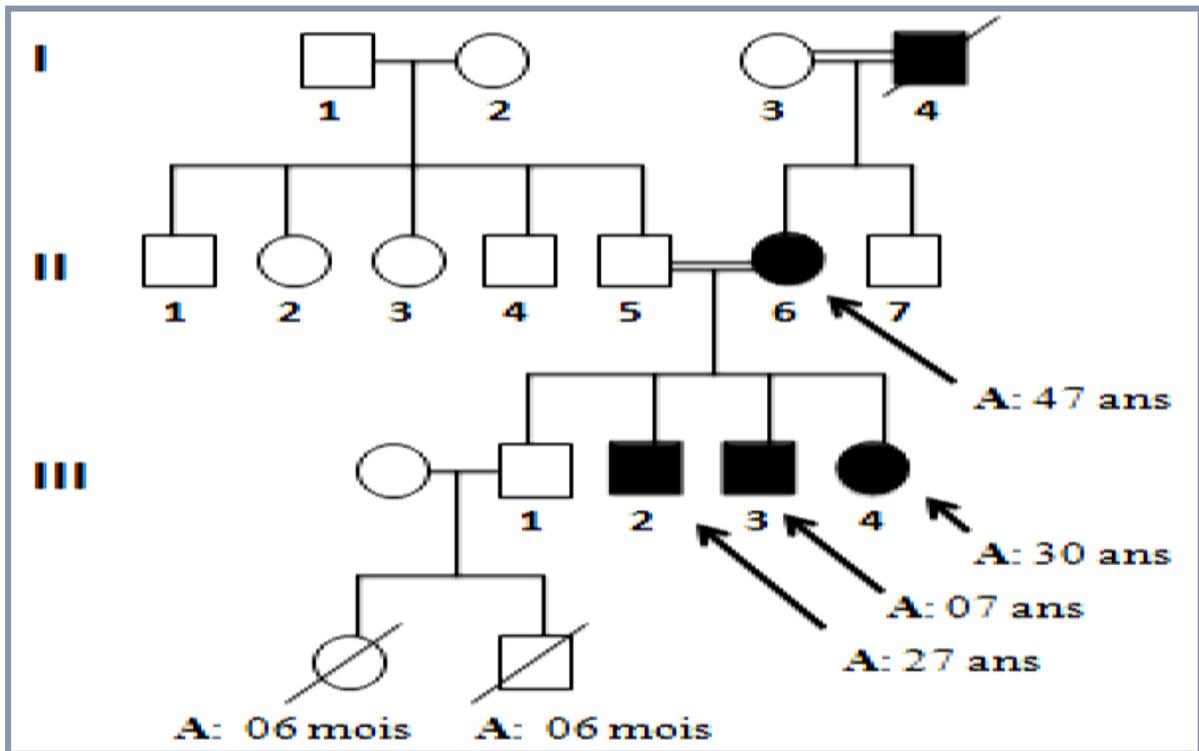


Figure N° III-29 : arbre généalogique de la famille 16.

Dans ce pédigrée (fig. **III-29**) constitué de 4 générations, on observe que :

- La maladie est apparue dans les trois premières générations (il n’y a pas de saut de génération).
- Manque de transmission père- fils.
- La mère a transmis la maladie aux filles et aux garçons.
- D’après ces informations on peut conclure que le mode de transmission le plus adéquat est le mode autosomique dominant.
- Il est à noter que l’individu (III-1) est susceptible d’être malade d’un point de vue médical (en cours de diagnostique), ceci renforce l’hypothèse d’un mode de transmission dominant avec une pénétrance incomplète.
- Néanmoins, l’hypothèse d’un mode de transmission lié à l’X dominant n’est pas à écarter complètement vue le nombre assez réduit des enfants du couple I-3 et I-4, mais faiblement probable, puisque le seul type de myopathie à mode de transmission lié à l’X dominante c’est la myopathie congénitale, alors que les symptômes de ce type n’est pas apparus chez tous les malades de cette famille.

- A partir de cette analyse, on suggère les types de myopathie suivants : la dystrophie myotonique de type 1 (selon Steinert, la transmission est autosomique dominante, de pénétrance incomplète).
- Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (FSHD) (la transmission est autosomique à caractère dominant (selon les neurologues français **Landouzy et Dejerine, 1989**).
- Dystrophie du Ceinture autosomique dominant (LGMD1).
- Myopathie congénitale (cette proposition est négligeable, car la maladie n'apparaît pas dès la naissance chez tous les patients de cette famille).

III.2.3. Les familles susceptibles d'être soumises à un mode de transmission Liée à l'X Dominante :

III.2.18. La famille « 17 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. III-29 : Caractéristiques des malades de la famille 17.

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu V-01	M	18	Myopathie de Duchenne	+	Non	/

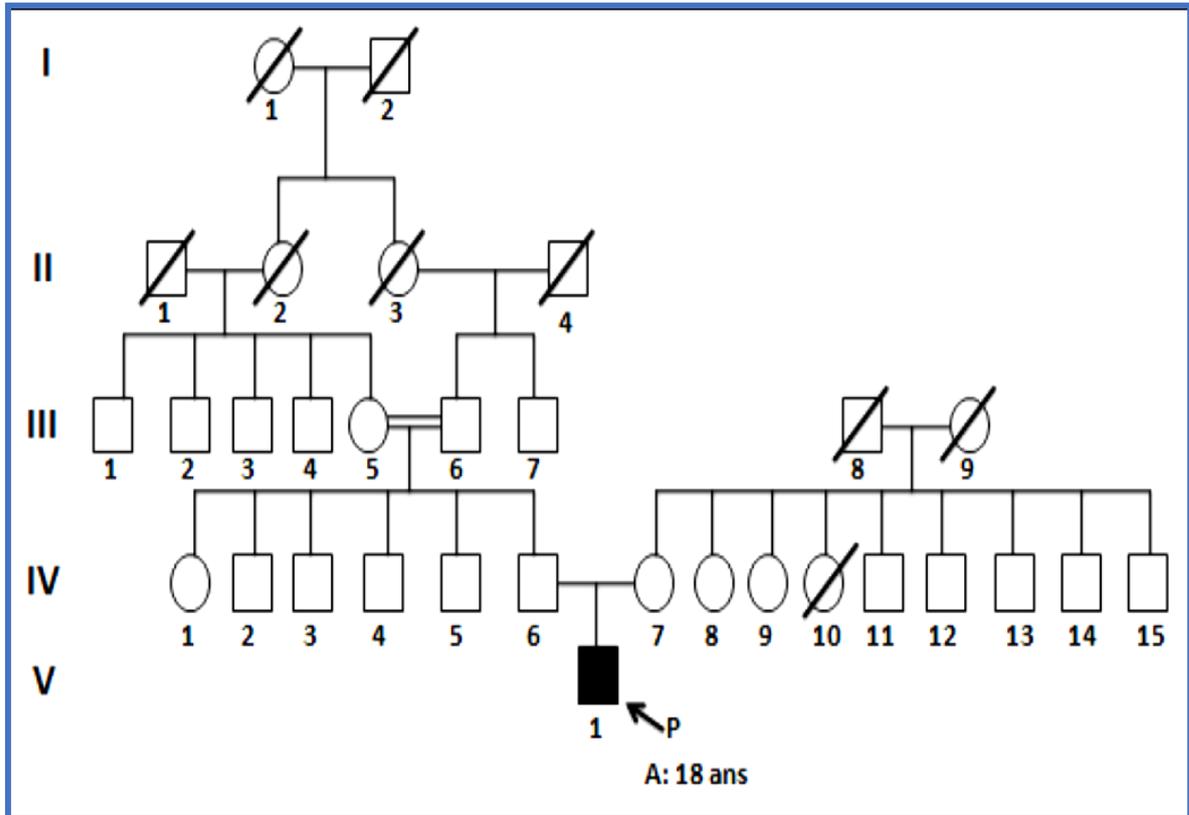


Figure N° III-30 : arbre généalogique de la famille 17.

Dans ce pédigrée (**fig. III-30**) constitué de cinq générations, on observe que :

- La maladie n'a pas apparue que dans la dernière génération.
- L'absence des critères de l'hérédité, malgré la présence des mariages consanguins, et que l'arbre ce n'est pas très informatif (notamment la première génération).
- Néanmoins, l'hypothèse d'un mode de transmission lié à l'X dominant est à écarter vue le nombre énorme des enfants du couple III-8 et III-9.

D'après ces informations on ne peut pas dire que la myopathie dans ce pédigrée est la conséquence d'une prédisposition génétique. Ca peut être une mutation sporadique.

Le diagnostic médical n'est pas adéquat au cas index, et au mode de transmission de la maladie du Duchenne.

III.2.4. Les familles susceptibles d'être soumises à un mode de transmission Liée a l'X récessive :

III.2.19. La famille « 18 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. III-30 : Caractéristiques des malades de la famille 18.

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu						
IV-11	M	34	inconnu	+++++	oui	2,4
IV-15	M	28				
IV-16	M	25				
IV-17	M	19				

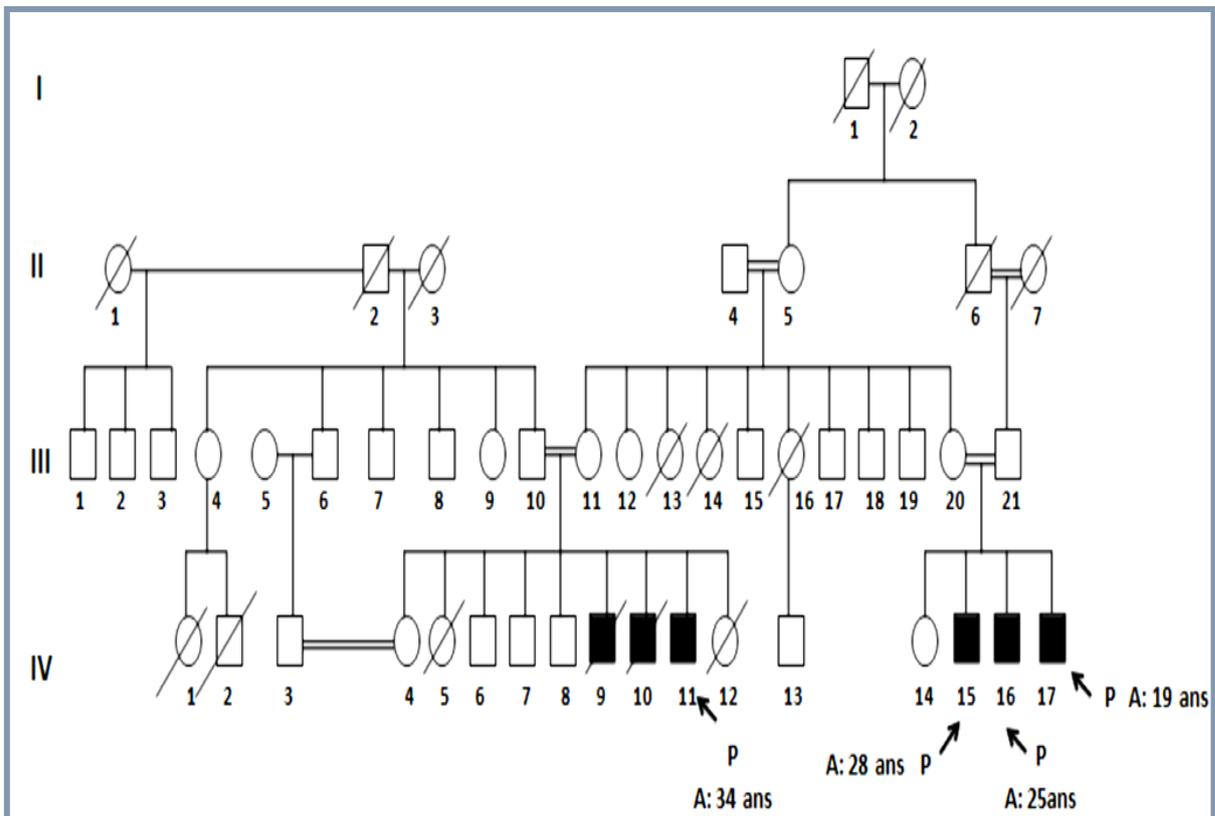


Figure N° III-31 : arbre généalogique de la famille 18.

Dans ce pédigrée (fig. III-31) constitué de cinq générations, on observe que :

- La maladie n'est apparue que dans la dernière génération, chez les individus (V-9, V-10, V-11, V-15, V-16, V-17) avec une myopathie de type inconnu.
- Tous les malades sont des garçons et leurs parents sont sains.

D'après ces informations on peut conclure que le mode de transmission le plus adéquat à cette arbre est le mode lié à l'X récessive. Une femme hétérozygote conductrice a un risque de 50% de transmettre son chromosome X muté à chacun de ses enfants. Dans ce cas, la moitié des garçons seront malades et la moitié des filles seront conductrices.

Il est nécessaire aussi de noter que le mariage consanguin est un facteur favorisant l'apparition des maladies à transmission récessive, mais pour cette famille les filles de la génération IV ne sont pas atteintes mais sont conductrices donc leurs pères sont sains. Les garçons ont reçu l'allèle muté de la part de leur mères conductrices .

- Il est très peu probable aussi d'avoir une mutation de Novo chez six individus dans une même génération.

A partir de ces observations, on suggère les types de myopathies qui suivent le mode lié à l'X suivants :

- La dystrophie musculaire de Duchenne ou bien Becker (faiblement probable, en raison de l'absence de la plupart des symptômes de ce type).
- la dystrophie myotonique de type 1 (selon Steinert).
- Myopathie congénitale (faiblement probable).
- Myopathie métabolique.

III.2.20. La famille « 19 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. III-31 : Caractéristiques des malades de la famille 19.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu III-01	M	06	Duchenne	+	Oui	3

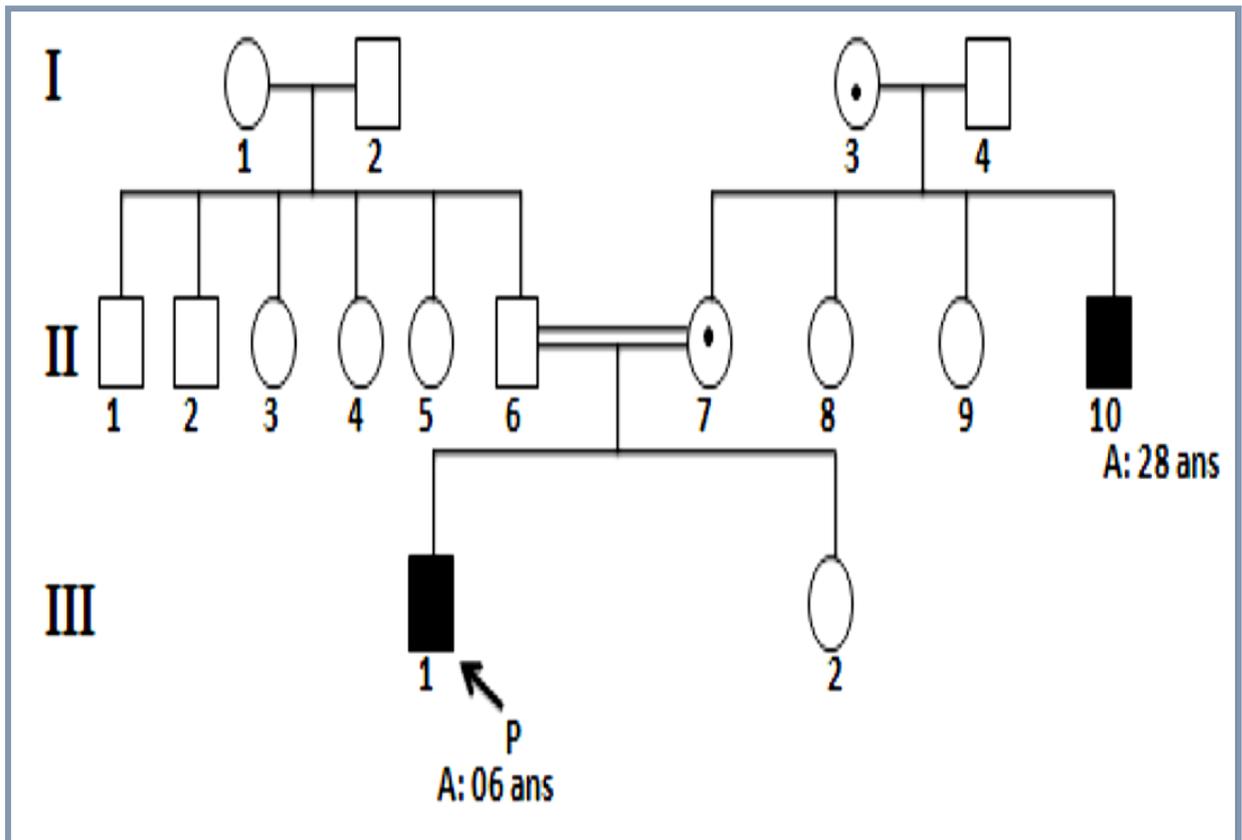


Figure N° III-32: arbre généalogique de la famille 19.

Dans ce pédigrée (**fig. III-32**) constitué de trois générations, on observe que :

- La maladie est apparue dans les deux dernières générations.
- On observe que la maladie a touché que les garçons, alors que les filles sont seulement Conductrices (et ça été prouvé par l'analyse génétique), qui est un facteur très spécifique au mode lié à l'X récessive.
- L'individu (II-9) est porteur aussi de l'allèle muté (selon le point de vue médical), malgré l'absence de la descendance pour confirmer cette proposition.
- Impossible de dire que la maladie dans ce pédigrée est a transmission dominante, car aucun sujet parmi les parents des malades est atteint par la myopathie. De même pour la transmission autosomique, en raison de l'absence de la plupart des critères de ce mode. Alors que, la probabilité d'une mutation de novo est peu probable avec la présence des femmes conductrices (I-3, II-7).

Le diagnostic médical est très adéquat au cas index, et au mode de transmission de la maladie du Duchenne.

III.2.21. La famille « 20 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. III-32 : Caractéristiques des malades de la famille 20.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu IV-2	M	12	Duchenne	++	oui	1 ;2

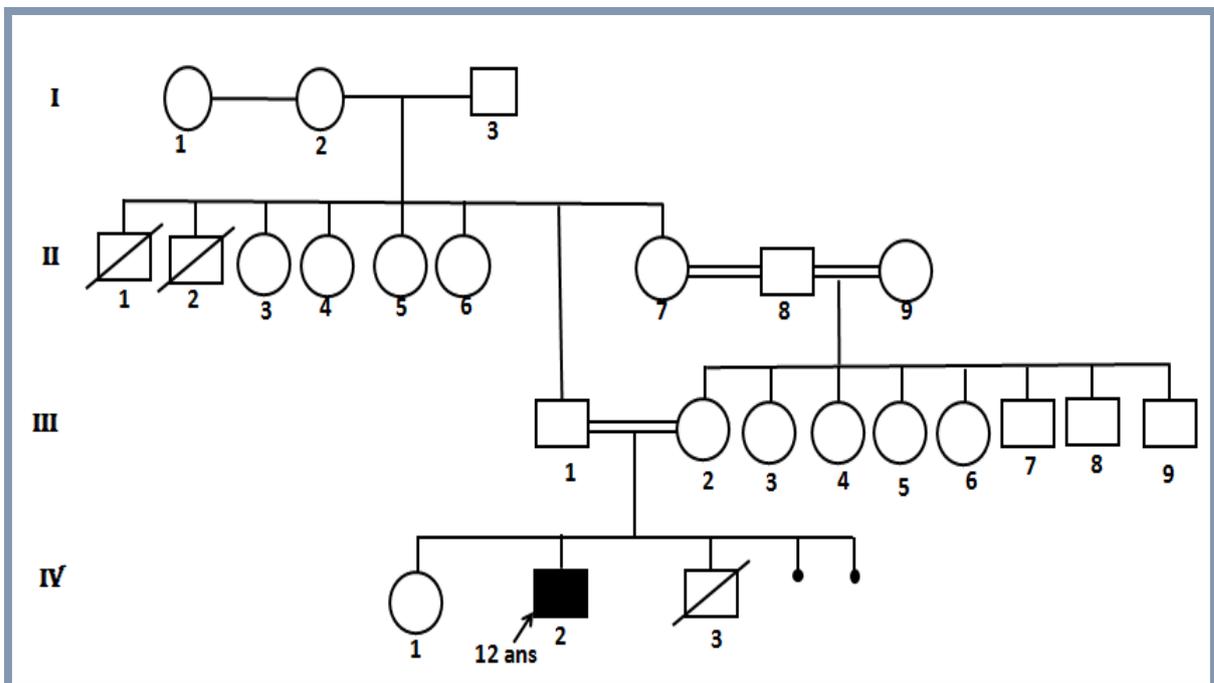


Figure N° III-33: arbre généalogique de la famille 20.

Dans ce pédigrée (fig. III-33) constitué de trois générations, on observe que :

- La maladie est apparue que dans la quatrième génération.
- On observe que la maladie a touchée que les garçons, alors selon le point de vue médical, les filles sont seulement Conductrices (III-2) (et ça été prouvé par l'analyse génétique), ce qui représente l'une des caractéristiques du mode lié à l'X récessive. Eloignant ainsi le mode dominant vue le manque de l'atteinte parentale, mais aussi le mode autosomique en raison de l'absence de la plupart des critères de celui-ci (équivalence de maladie chez les deux sexes).

- le Mariage consanguin entre l'individu III-1 et III-2 renforce l'hypothèse que les fausses couches de la 4^{ème} génération sont probablement dues au fait que la myopathie est héréditaire dans cette famille, éloignant la possibilité de la novo mutation.

Donc on peut conclure que le mode de transmission le plus adéquat à cette famille est le mode lié à l'X récessif .(La myopathie Duchenne)

A partir cette analyse, on constate que le diagnostic médical est adéquat avec le mode de transmission suggéré

III.2.8. La famille « 21 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. III-33: Caractéristiques des malades de la famille 21.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu III-2	M	08	Duchenne	+	oui	1

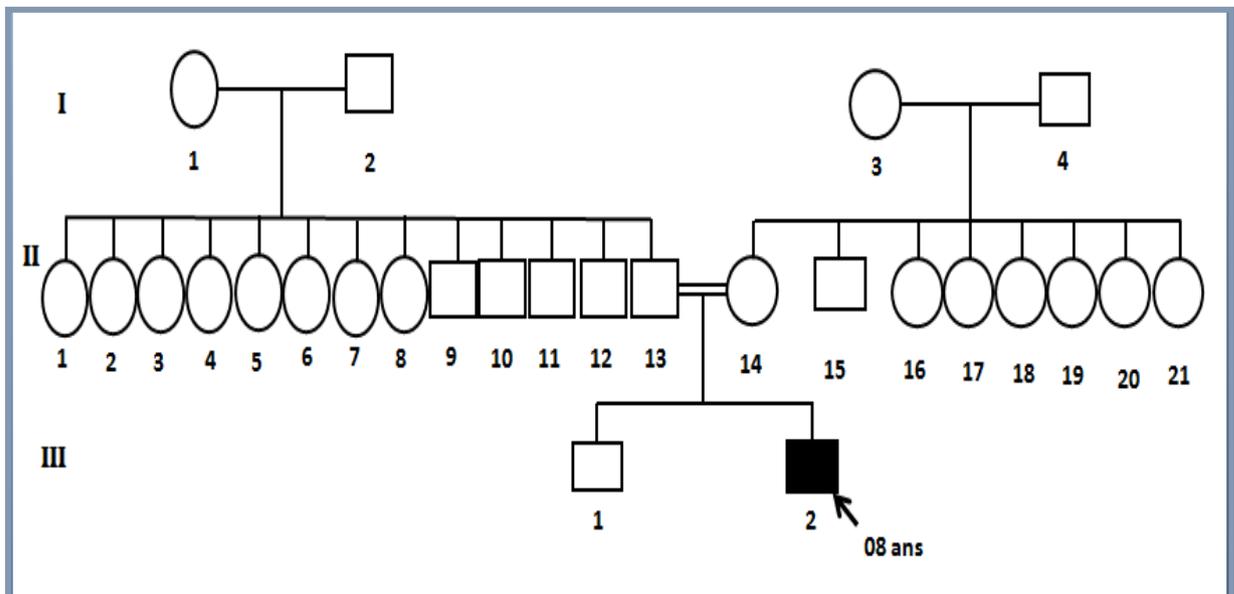


Figure N° III-34: arbre généalogique de la famille 21.

Dans ce pédigrée (fig. III-34) constitué de trois générations, on observe que :

- La maladie n'est apparue que dans la dernière génération.

- Absence des critères de l'hérédité, on ne peut pas dire que myopathie dans ce pédigrée est la conséquence d'une prédisposition génétique.

Il est possible que la mutation qui a touchée l'individu (III-2) est une mutation sporadique.

- Le malades est un garçons et leurs parents sont sains.

Alors, Il est aussi probable que la transmission de la maladie soit liée à l'X récessive, si la mère II-14 est conductrice. Ceci peut être renforcé par la présence exclusive d'un garçon malade dans ce pédigrée. Il est nécessaire aussi de noter que le mariage consanguin est un facteur favorisant l'apparition des maladies à transmission récessive.

A partir cette analyse, on constate que le diagnostic médical est adéquat avec le mode de transmission suggéré

III.2.5. Les familles ayant une mutation sporadique:

Pour les familles ou on a constaté un seul cas qui est le propositus, nous avons émis les hypothèses suivantes :

- La mutation est soit sporadique ou de novo
- La transmission peut être autosomique récessive et l'apparition d'un malade a été soit favorisé par le mariage consanguin ou soit par la présence d'un allèle récessif chez les deux parents non apparentés
- Pour des raisons de clarté du manuscrit et vue la ressemblance des arbres appartenant à cette catégorie (cas sporadique) nous allons présenter un seul arbre (les autres arbres seront en annexes 3).

III.2.22. La famille « 22 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. III-34 : Caractéristiques des malades de la famille 22.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu IV-01	M	07	inconnu	+++	Non	/

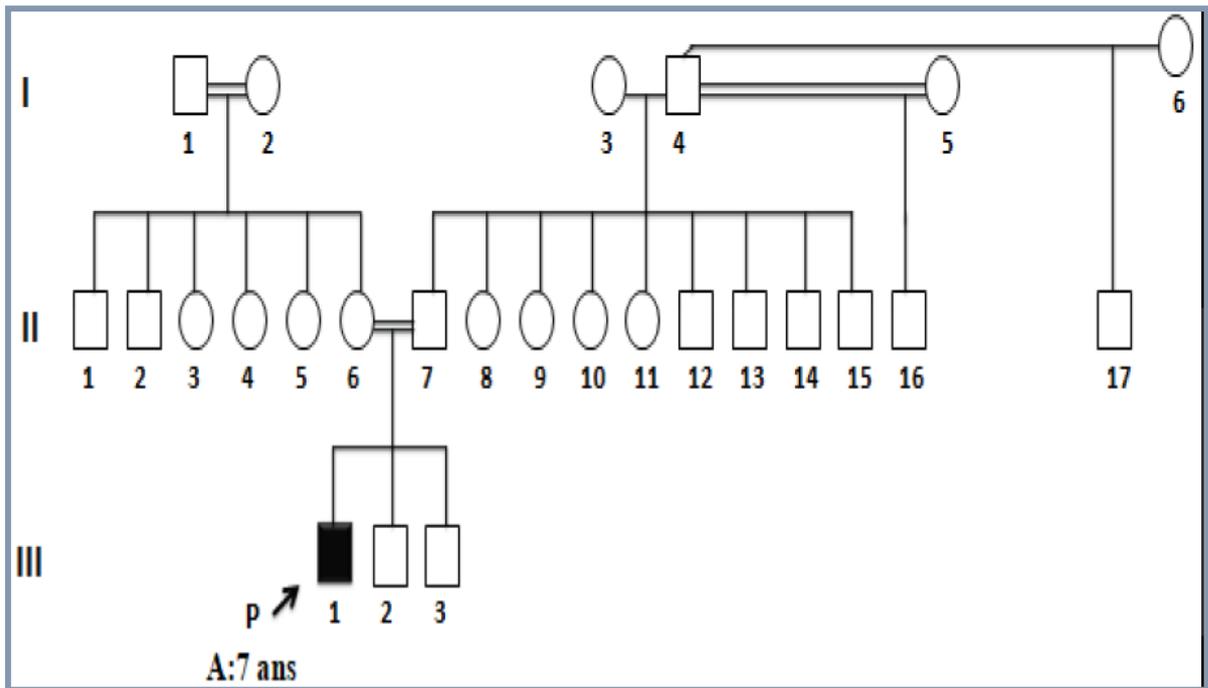


Figure N° III-35: arbre généalogique de la famille 22

Dans ce pédigrée (fig. **III-35**) constitué de trois générations, on observe que :

- La maladie est apparue que dans la troisième génération.
- Le manque de la plupart des critères familiaux sur lesquels sont basés les modes de transmissions de la maladie, rend cette famille loin d'être soumise à un risque d'hériter une myopathie.

D'après le pédigrée, il paraît que la myopathie dans ces familles n'est pas héréditaire, et que la mutation qui a touchée les individus (**III-1**) est une mutation sporadique.



Chapitre IV : Discussion

IV.1. caractéristiques des individus de l'échantillon :

IV.1.1. L'âge :

Notre étude a révélé que la tranche d'âge la plus touchée est celle de moins de 18 ans, suivie par celle de 18 à 30 ans, ceci est due d'une part à l'historique de la maladie de certains types de la myopathie, qui se manifestent à un âge précoce et d'autre part au caractère héréditaire trouvé dans plusieurs formes familiales de myopathies dans notre échantillon. Ce qui était prouvé dans les études de **Tnacheri en 2008** et **Cavallaro en 2004** .

D'après notre étude, on a constaté que la probabilité d'apparition de cette pathologie diminue avec l'avancement de l'âge.

IV.1.2. Le sexe :

Dans la présente étude, le sexe masculin est le plus touché par cette maladie avec un sex-ratio de **1,6**. Ceci peut être due au caractère héréditaire trouvé dans les formes familiale dont le mode de transmission de la maladie est récessif lié à l'X. Ce qui a été démontré par **CAVALLARO** dans son étude établie en **2004**.

IV.1.6. Indice de masse corporelle (IMC) :

Selon les normes de corpulence définies par **L'OMS 2007**, notre étude a révélé que la majorité des cas et témoins ont une corpulence normale car les malades interrogés sont en stade de début de la maladie , quant 'à l'amaigrissement il est trouvé chez **18,3 %** des malades et il est expliqué par la physiopathologie même de la maladie (la perte progressive de la masse musculaire) , l'anorexie (perte d'appétit) lié à leur état psychique et la dysphagie (difficulté d'avaler les aliments) et la malnutrition liée à la mauvaise alimentation (niveaux économique et instruction bas)[**155 ;156 ;157**].

IV.1.3. Commune :

La répartition des myopathes par commune a révélé que la plus part d'entre eux résident dans la commune de Tébéssa. Vue le nombre d'habitants élevé de cette dernière qui est la capitale de la willaya.

IV.1.4. État socio économique :

Dans notre étude on a constaté que plus de 50% des cas et témoins ont un niveau socioéconomique bas avec une différence significative. Ceci peut être expliqué par le revenu faible et la culture des familles des malades, ainsi que, la perte de la productivité, la charge économique (soins, médicaments, et différents besoins) et sociale (perte d'autonomie) de ces

malades. On constate que pour les maladies héréditaires le revenu de la famille ne constitue pas un facteur de risque dans l'apparition de la maladie elle-même.

IV.1.5. Niveau d'instruction :

Dans notre étude, on n'a pas trouvé une différence significative chez les parents des deux groupes. Par contre elle est significative entre le groupe des malades et le groupe des témoins d'après les pourcentages trouvés vu l'évolution de la maladie qui peut causer un handicap chez les patients malades c'est ce qui rend difficile leur déplacement et donc ils se trouvent dans l'obligation de quitter les établissements scolaires et universitaires précocement, ainsi que l'influence de leur niveau économique bas dans la prise en charge de leurs études ce qui est trouvé dans l'étude de **Catheline Uwayezu et ses collaborateurs (2007)**.

IV.2.caractéristiques spécifiques au groupe des cas :

IV.2.1. Répartition des myopathes selon l'âge d'apparition de la maladie :

Dans la présente étude, **73 %** des myopathes ont développé la maladie à un âge précoce et cela peut être dû à la présence de multiples types de myopathie qui diffèrent selon leurs mécanismes de physiopathologie dont la forme juvénile qui est la plus fréquente. On peut citer comme exemple le travail de **Uro-Coste E et ses collaborateurs (1996)** qui ont affirmé que les premiers signes de la maladie d'Anderson apparaissent dès le jeune âge du patient jusqu'à une phase tardive. Néanmoins, nos résultats ont montré aussi que **14 %** des patients ont développé la myopathie à un âge tardif. **Wijmenaha, C et al 1990**, a affirmé que les premiers signes d'apparition de la maladie de Becker se situent entre 20 – 25 ans.

IV.2.2. Répartition des myopathes en fonction de mode d'apparition de la maladie:

Plus de **75 %** des patients développent leur maladie progressivement. Les signes cliniques de la maladie peuvent varier d'une personne à l'autre, ce qui rend le diagnostic plus délicat dans certains cas. Ceci, n'empêche pas que la majorité des types de myopathies ont en commun un développement lent et progressif, comme l'ont affirmé **Boussaid M Ghilas et al en 2016** dans son étude sur la myosite à inclusion. Ainsi que **Wein et al (2010)** qui a montré que la progression de la maladie est lente, durant des décennies. **Marie, I et ses collaborateurs (2001)** ont confirmé que le plus souvent la progression de la myopathie inflammatoire prend une semaine voire quelque mois pour que la fatigabilité musculaire débute.

IV.3.Paramètres biochimiques :

IV.3.1. Formule de Numération Sanguine (FNS) :

Il fait partie du bilan de surveillance médicale des myopathes pour la détection de l'anémie et une éventuelle infection. Dans la présente étude, on a pas trouvé une différence significative pour les des paramètres hématologiques entre les deux groupes malade et témoin.

IV.3.2. Créatinine :

Le créatinine est un déchet métabolique normal produit par l'organisme qui dépend de la masse musculaire et s'évalue dans le sang et dans les urines. Il indique l'état de la filtration rénale ainsi que l'intensité de l'activité physique. Son est abaissé dans les atrophies musculaires. [139 ;140 ;141 ;142]. Nos résultats ont révélé que 16% des myopathes ont un taux bas de créatinine ceci est donc expliqué par la présence d'atrophie musculaire ou une rhabdomyolyse. Nos résultats concordent avec les travaux de **Mouzouri et al en 2009, Khelfi et al (2016)et Hue et al (1998)**. Seulement 3.34% ont un taux élevé de créatine ce qui est expliqué par la présence d'une insuffisance rénale chez quelques patients

IV.3.3. Transaminases :

Les transaminases sont des enzymes présentes dans de nombreux tissus tel que : le foie les muscles squelettiques ; muscle cardiaque et le cerveau, ils font partie du bilan de la fonction hépatique qui est indispensable dans le suivie des myopathes. No résultats de comparaison des transaminases entre les deux groupes ont révélé une différence significative.

L'étude de **Kerhoas et ses collaborateurs (1978)** a montré que l'augmentation des TGP a une origine musculaire et non hépatique alors le taux de SGPT est un bon indice de la chronicité de la maladie sous-jacente.

IV.3. 4. Ionogramme sanguin et calcémie :

Ces examens permettent de surveiller l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme et de rechercher certaines pathologies associées telles que pathologies rénale et hépatique.

Dans notre étude la comparaison de ces paramètres entre les deux groupes malade et témoin s'est révélée non significative.

IV.3.5. CRP :

La protéine C réactive est une protéine de phase aiguë synthétisée principalement par le foie mais aussi par le tissu adipeux. Elle joue un rôle important dans les réactions inflammatoires, et sert de marqueur biologique stable pour détecter une inflammation à un stade précoce (myopathie inflammatoire) [165]. Dans notre étude, on a pas trouvé une différence significative. Ceci peut être dû à la prédominance de la forme héréditaire dans notre échantillon par rapport à la forme inflammatoire.

IV.3.6. CPK :

La CPK est une enzyme nécessaire aux cellules musculaires de l'organisme, car elle joue un rôle dans les différentes réactions chimiques. Elle n'est que très peu présente dans le sang, et une augmentation de son taux sanguin montre qu'il y a une souffrance musculaire, cardiaque ou cérébrale [143]. Notre étude comparative des taux de CPK entre les deux groupes (myopathe, témoin) a révélé une différence significative.

Ceci peut être expliqué par présence d'infarctus, des traumatismes musculaires (choc, piqûre intramusculaire, Biopsie musculaire etc.), ou de rhabdomyolyse (destruction du muscle squelettique), mais aussi en cas de myocardites aiguës (inflammation du muscle cardiaque), de polymyosite ou de dermato-polymyosite (myopathie inflammatoire). C'est ce qui a été rapporté par de multiples études : **COMBES L et al (2010)**, **BELLANCE R et al (2017)**, **LAFORÉT, P et al (2007)**

IV.3.7. HDL :

C'est une lipoprotéine de haute densité qui contribue au transport du cholestérol au sein de l'organisme. Elle a la capacité de capter le surplus de cholestérol puis de le transporter vers le foie afin qu'il y soit éliminé. C'est pour cette raison que le cholestérol HDL est souvent qualifié de « bon cholestérol ».

Dans notre étude on a constaté que plus de 33% des cas ont un taux élevé d'HDL avec une différence significative entre les deux groupes comparés. Ce taux élevé doit néanmoins être analysé au regard des autres résultats du bilan lipidique, il peut être expliqué par la prise de certains médicaments dont des hypolipémiants. Ce même résultat est rencontré dans l'étude de **COMBES L et al (2010)**.

IV.4. Signes cliniques et complications de la myopathie :

Parmi les signes cliniques de la maladie, nous nous sommes intéressés à l'étude du signe le plus fréquent qui est le retard psychomoteur où on a constaté que les malades atteints de cette pathologie courent **4** fois plus de risque de développer ce signe par rapport aux sujets témoins.

quant aux complications , la comparaison entre le groupe malade et témoin des problèmes cardiaques, respiratoires, et rénale a montré une différence significative alors qu'elle ne l'est pas pour les troubles de vision.

Les études de **LOURENCO (2016)** et **Wein, (2010)** ont démontré l'existence de manifestations cardiaques (cardiomyopathie dilatée, hypertrophie ventriculaire, anomalies de l'électrocardiogramme) dans une petite série de patients atteint par la myopathie.

Les études de **Allenbach (2011)**, **Dimitri (2012)** et **Quijano-Roy (2003)** ont confirmé que tous les types de myopathies peuvent s'accompagner d'une atteinte respiratoire qui peut être expliquée par un déficit enzymatique (ex : Q10 et maltase acide dans la chaîne respiratoire chez la myopathie mitochondrial, mérosine chez les enfants qui ont une dystrophie musculaire congénitale).

Les problèmes rénaux liés à la myopathie sont démontrés dans l'étude de **LOURENÇO (2016)** ces problèmes rénaux sont provoqués par la diminution de l'expression ou un déficit au niveau des enzymes qui jouent un rôle important dans la protection contre le stress oxydatif.

IV.5. Facteurs génétiques favorisant l'apparition de la myopathie :

IV.5.1. Analyse d'arbres généalogiques :

Basé sur les expériences des généticiens, le mode de transmission de maladies familiales varie de l'une à l'autre. Mais principalement, il existe 4 modes bien connus définies selon leurs caractéristiques autosomique (récessive, dominant), lié à l'X (récessive, dominant). En se référant à la base de données des maladies rares et des médicaments orphelins, nous avons analysé 40 arbres généalogiques des familles comptant des myopathes, et selon la présence ou l'absence des antécédents familiaux, on a trouvé que 58,33 % des cas ont une histoire familiale et 41,67% ne l'ont pas. Les modes de transmission de cette maladie les plus probables sont : autosomique récessive et lié à l'X récessive. Ce qui concorde avec les résultats de multiples études telles que, **DUBOWITZ et al (1995)**, **Khun et al**

(1990) qui ont constaté que le mode de transmission le plus probable est autosomique récessive ou lié à l’X récessive. En revanche, **Befort et al 2005**, a affirmé qu’il existe une transmission autosomique récessive mais aussi dominante, à cause de la présence de plusieurs gènes identifiés : celui de l’alpha tropomyosine (TPM3), à transmission dominante ou récessive ; le gène de la nébuline (NEB), avec transmission récessive et de l’alpha-actine (ACTA1), avec une transmission dominante ou récessive.

Parmi notre série des malades, Nous avons fait l’analyse des arbres de 60 cas myopathes, qui sont issus de 40 familles, Dans lesquels la myopathie peut être héréditaire ou bien la conséquence d’une mutation sporadique ou même acquise. Nous avons pu déterminer les caractères d’une affection génétique chez 60 cas d’entre eux. Et nous avons suggéré les modes de transmissions suivants :

- ❖ Le mode de transmission autosomique dominant est représenté chez un seul cas
- ❖ Le mode de transmission autosomique récessive est représenté chez **17** cas.
- ❖ Le mode de transmission lié à l’X dominant est représenté chez **01** cas.
- ❖ Le mode de transmission lié à l’X récessive est représenté chez **03** cas.
- ❖ Une néo mutation ou une mutation sporadique chez **20** cas.

Notant que, nous avons rencontré quelques incertitudes par rapport aux modes de transmission de certains cas, à cause du manque d’information issue de biais de mémorisation.

IV.5. 2. Consanguinité :

Dans notre société et culture, le mariage consanguin reste une coutume partagée dans de nombreuses familles. N’empêche que le phénomène de consanguinité a des conséquences directes sur la répartition, la structure et l’hétérogénéité du flux génétique d’une population [166]. C’est pour cela qu’elle forme un impact important dans les études de plusieurs maladies héréditaires, et l’augmentation de risque de leur transmission à travers la descendance. Ceci peut contribuer à nuire la clarté du caractère homozygote d’une famille saine du côté génotypique. [149; 167]

Dans notre étude, plus de 40% des familles étudiées, présentent des mariages consanguins. Ce qui augmente le risque de l’apparition de la maladie dans la population. Ceci a été démontré par l’étude de **A, Bener et al en 2007**, qui ont dénoté dans leur travail que dans une population comptant un taux de consanguinité élevé, la prévalence des maladies courantes chez l’adulte telles que le cancer, les troubles mentaux, les maladies cardiaques, les troubles gastro-intestinaux, l’hypertension et le déficit auditif était considérablement accrue. **Talbi et al 2007**, ont aussi affirmé que la consanguinité est reconnue comme une pratique

matrimoniale décidant du sort des redistributions géniques à travers les générations. Et jouerait un rôle important dans l'augmentation de la fréquence des homozygotes dans la population et du risque d'atteintes morbides.

D'après les résultats de notre étude, les personnes issues de mariage consanguin ont un risque de 2.6 fois de développer la myopathie par rapport à celles qui ne le sont pas ce qui concorde avec les observations des chercheurs qui estiment que l'apparition de cette pathologie en grande fréquence dans les familles est probablement due à la consanguinité , et donc le mariage consanguin reste un facteur de risque favorisant la survenue des maladies héréditaires.

*Conclusion Et
Perspectives*

Conclusion et perspectives

Le terme de myopathie regroupe les pathologies neuromusculaires qui consistent en une détérioration progressive des fibres musculaires, engendrant une faiblesse musculaire et/ou une invalidité.

La myopathie peut avoir une origine génétique, affectant la production de protéines impliquées dans la formation des muscles ou être acquises survenant sur un muscle antérieurement sain.

En Algérie, ces affections deviennent un grave problème de la santé publique car elles sont

relativement fréquentes du fait du taux élevé de consanguinité ainsi que plus de 80% des pathologies neurologiques sont provoquées par des gènes héréditaires.

Notre étude a permis de décrire le profil épidémiologique de cette pathologie dans la wilaya de Tébessa ou s'est révélé que :

- ❖ Le sujet jeune et le sexe masculin sont les plus touchés.
- ❖ Plus de 75 % des sujets atteints de cette affection ont développé la maladie progressivement et ont 4 fois plus de risque d'avoir un retard psychomoteur.
- ❖ L'augmentation du taux de CPK rencontrée dans notre étude indique la souffrance musculaire des patients.
- ❖ Par ailleurs, l'ensemble des résultats obtenus nous a permis d'affirmer que les antécédents familiaux et le mariage consanguin sont les principaux facteurs de risque favorisant l'apparition de cette pathologie.

Notre étude rétrospective nous a confrontés au manque de données de détermination du mode de transmission de cette maladie (biais de mémorisation).

A ce titre, il nous a paru intéressant de réfléchir à une solution pratique pour pallier à cet inconvénient.

Des études complémentaires sont nécessaires pour améliorer notre étude sur le mode de transmission de la myopathie dans les formes familiales et les facteurs de risque favorisant son apparition.

Notre perspective majeure s'oriente vers une étude moléculaire pour le diagnostic précis et sans confusion des myopathies héréditaires dans la Wilaya de Tébessa afin d'assurer le traitement adéquat aux malades et participer de ce fait à l'amélioration de leur mode de vie.

Référence

Bibliographique



- [1] : Etienne, Jessy. (2016). Caractérisation des progéniteurs cellulaires exprimant les aldéhydes déshydrogénases (ALDH) dans des modèles sains et dystrophiques (Thèse de doctorat. Paris 6) p 263.
- [2] : DOMINIQUE, Mias-lucquin (2018). Dynamique et mécanique de complexes Dystrophin- actine-hipides membranaires. Biologie Moléculaire et structural, Biochimie : p 255.
- [3] : Claire, luc (2007). Etude de la structure des tissue musculaires par polarimétrie de fluorescence. Physiologique : p 313.
- [4] : Arouche- de laperche, Louiza (2016). Effet des auto-anti-carpanti-SRP et anti-HMG sur le muscle strié squelettique. Immunologie : p 155.
- [5] : Bankole, Sénakpon landry cyrille (2014). Thérapie par l'exercice et Dystrophie Facia-scapula-humérale. Biologie et physiologie de l'exercice : p 213.
- [6] : Zhang, ging (2015). Role of mtor kinase activity in skeletal muscle integrity and physiology. Biologie moleculaire : p 203.
- [7] : Bergua, Cécile (2018). Pathogénicité des auto-anticorps anti-SRP et anti-HMGCR au cours des myopathies nécrosantes auto-immunes, Biologie cellulaires : p 207.
- [8] : Baptiste, Jude (2017). Rôle de médiateurs de l'inflammation dans l'altération de la fonction musculaire: étude des effets du se psis et de la chimiothérapie sur un modèle murin. Physiologie : p 217.
- [9] : Daou, Nissrine (2013). Etude de l'interaction MyoD/NHATc2 au cours de la myogenèse chez la souris, Sciences agricoles : p 148.
- [10] : Charton, Karine (2010). Etude de la physiologie de la dystrophie musculaire tibiale et de la dystrophie des ceinture 2j ey strategies thérapeutiques. Biologie cellulaire et moléculaire : p 322.
- [11] : David Jones, Joan Round, Arnold dettaan. Physiologie du muscle squelettique de la structure au mouvement : p 200 .
- [12] : Berton, Benjamin (2017). Analyse moléculaires et fonctionnelles de la diversification musculaire par de nouvelles approches génomiques cellules-spécifiques chez la drosophile. Génétique et développement : p 261.

- [13]: Parisi, Alice (2014). Defining the role of APC and canonical WNT signaling in embryonic and adult myogenesis. Thèse de doctorat: biologie cellulaire : p 182.
- [14]: Schlagowski, A. I. (2014). Etude des adaptations mitochondriales dans le muscle squelettique: importance de l'hormone mitochondriale (Doctorat dissertation, Université de Strasbourg): p 251.
- [15]: Oddoux, Sarah (2009). Fonctions des triadines dans le muscle squelettique caractérisation de l'isoforme trisk 32. Neurosciences et Neurobiologie : p 228.
- [16]: Pottecher, Julien, 2012. Muscle squelettique et ischémie-reperfusion expérimentale des membres: mécanismes impliqués dans la protection des effets délétères de la cyclosporine et facteur limitant les conditionnements pharmacologiques et ischémique. Physiologie et biologie des organismes, population Interaction : p 225.
- [17]: Mougelle, Alexis; 2014. Effet de stress oxydant. Sur les caveoles dans les cellules musculaires. Squelettiques, Biochimie : p 233.
- [18]: Pouvreau, Sandrine (2002). Régulation du couplage excitation-contraction par le cholestérol et l'oxyde nitrique dans la fibre musculaire squelettique de souris. Thèse Physiologie- France : p 192.
- [19]: Fuste R, Clarisse (2017). Caractérisation fonctionnelle de formes mutées du récepteur des dihydropyridines responsables de paralysie périodique hypokaliémique de type 1. Physiologie : p 298.
- [20]: CAFFIN, Fanny (2012). Rôle de α PA1 dans le fonctionnement et l'architecture des cellules musculaires striées et dans la réponse à un stress. Cellulaire et moléculaire : p 297.
- [21]: Dibenedetto, Silvia. (2011). Direct activation of endogenous Calcineurin A: Biological impact of selective peptide aptamers (Doctorat dissertation, Lyon, École normale supérieure): p 114.
- [22]: CARUEL, Matthieu. 2011. Mechanics of Fast Force Recovery in striated muscles. Thèse de doctorat. Ecole Polytechnique X. : p 275.
- [23]: Chauveau, Claire (2012). Identification des bases génétiques des myopathies à multi-micronucléoles avec ou sans cardiomyopathie. Génétique humaine. p 162.

- [24] : Philippe nalet, Corinne lacoste, Didieror sal, Dantel Richard, 1996. Livre de muscles et motricité : p 128.
- [25] : Laura, Collard (2013). Rôle du facteur de transcription SRF au cour de l'atrophie du muscle squelettique et dans les cellules satellites. Biologie cellulaire : p 168.
- [26] : Mlih, Mohamed (2012). Implication de LRP1 et Shc A dans deux pathologies cardiovasculaires: l'athérosclérose et l'insuffisance cardiaque. Biologie moléculaire et cellulaires : p 133.
- [27] : DAVIGNON, Laurianne (2015). Identification and characterisation of new genes associated to multiminicore disease. Thèse de doctorat. Paris 6 : p 313.
- [28] : Lucille, Paita (2016). Caractérisation du canal cationique TRPV1 dans les cardiomyocytes. Physiologie : p 339.
- [29] : Kadi, Assia (2008). Etude de la régulation de la production de l'oxyde nitrique, dans les cellules endothéliales, en réponse à un $\square\square$ bloquant de troisième génération à action anti hypertensive. Ingénierie cellulaire et Tissulaire : p 199.
- [30] : Kropp. Jérémie (2014). Régulation et différenciation du muscle strié squelettique par la voie let-7-E2F5. Biologie Moléculaire et cellulaire : p 189.
- [31] : Lecomte, Virginie (2006). Rôle des facteurs de transcription SREBP-1 dans la fonction musculaire: Implication des répresseurs transcriptionnels BHLHB3. Sciences agricoles : p 327.
- [32] : Roux; Anthony (2016). Modélisation par la méthode, Biomécanique Ecole nationale : p 233.
- [33] : Baghdadi, Meryem (2017). Regulation of adult muscle stem cell quiescence by Notch signaling. Développement Biologie : p 283.
- [34] : Lourenco Dos Santos; Safra (2016). Importance de la réparation des protéines oxydées par l'homéostasie du muscle squelettique. Biologie cellulaire. p 251.
- [35] : Coa; Hua (2010). Modélisation et évaluation expérimentale de la relation entre le signal. EMG de la surface et la force musculaire. Bio-ingénierie; Biomécanique, Biomatériaux : p 169.

[36] : Boucraut, Jfpjjlcddf-BJ (1991). Dystrophies musculaires liées au gène DMD, myopathie de Duchenne, myopathie de Becker et formes de sexe féminin :p 340-349.

[37] : C. Bloetzer et py, Jeannet, Lausanne(2013), Avancées dans les assai thérapeutiques dans la dystrophie musculaire de Duchenne et l'amyotrophie spinale :p 24.

[38] : Jean Marie, Gillis (2004). Guérir la myopathie de Duchenne par l'atropine. 4(20) : p 442-447.

[39] : Benchaouir Rachide et all (2008) . Réhabilitation de la dystrophine. Humaine dans le modèle scid/mdx. Après greffe de cellules souches de patients DMD corrigées par. Saut d'exon . (24) : p 99-101.

[40] : Caroline E. Burn; Nicolas A. Dumant (2016). Déficit intrinsèques des cellules satellites dans la dystrophie musculaire de Duchenne. 10(32) : p 800-802.

[41] : Genestier, Mathild (2016). Avances Thérapeutiques Des Dérives Nitres et Donneurs de monoxyde d'azote. Sciences pharmaceutiques : p 116.

[42] : LETURCQ, France, TUFFERY-GIRAUD, Sylvie (2015). Aspects génétiques et moléculaires des dystrophinopathies. (22) : p 12 S3- p 12 S11.

[43] : GOYENVALLE, Aurélie, GRIFFITH, Graziella, AVRIL, Aurélie, Amthor, H., & Garcia, L. Un nouvel outil pour le traitement de la myopathie de Duchenne: les tricyclo-ADN. médecine/sciences, 31(3) : p 253-256.

[44] : Goyenvalle, A., Vulin, A., Fougerousse, F., Leturcq, F., Kaplan, J. C., Garcia, L., & Danos, O. (2004). Le saut d'exon thérapeutique: un espoir pour les dystrophinopathies. médecine/sciences, 20(12) : p 1163-1165.

[45] : Sarkis; Joe (2011). Mécanisme moléculaires impliqués dans les myopathies: Analyse des interactions dystrophine- lipides. Biologie Moléculaires et Cellulaires : p 263.

[46] : Orpha School - Transmission des maladies génétiques

*<http://www.orpha.net/orphaschool/elearn1.htm>.

[47] : A. Magot, S. Mercier; Y.péron (2015). Particularités de la dystrophie musculaire de Becker et les femmes conductrices. Biologie Moléculaires et cellulaires. (22) : p 12 S31- p 12 S36.

- [48] : Tselikas, L., Rodrigues, E., Jammal, M., Tiev, K., Chayet, C., Josselin-Mahr, L. Kettaneh, A. (2011). Dystrophie musculaire de Becker à révélation tardive. À propos d'un nouveau patient et de 12 observations de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*, 32(3) : p 181–186.
- [49] : Alaoui. Belghiti; Zoubida (2014) . les dystrophie musculaires progressives de l'enfant (Apropos de 63 cas). *Pediatrie Maroc* : p 82.
- [50] : Dulac, Y., Wahbi, K., Latcu, D. G., Maury, P., Cances, C., Cintas, P., Paranon .S, Duboc. D, & Acar, P. (2007). Surveillance rythmologique de l'enfant et l'adolescent avec maladie neuromusculaire. *100(5)* : p 490-495
- [51] : Boussaid; M Ghilas (2016). Impact de la prise charge respiratoire chez les patients atteints de maladie neuromusculaire. *Sciences de la vie et la santé. France* : p 265.
- [52] : Heatwole. C. R. Bode. Patient Reported impact of symptom sin myotonic dystrophy type 1. *Neurologie volum 79 (4)* : p 348-357.
- [53] : Thornoton. C. A (2014). Myotonic dystrophy *Neurol clin 32 (3)* : p 705-719.
- [54] : Veyckemans, F. and J.L. Scholtes (2013). Myotonic dystrophies type 1 and 2: anesthetic car paediatr. *Anaesth 23 (9)* : p 794-803.
- [55] : Wijmenga, C., Brouwer, O. F., Moerer, P., Padberg, G. W., Wijmenga, C., Frants, R. R., Moererb .P, Weber, J. L. (1990). Location of facioscapulohumeral muscular dystrophy gene on chromosome 4. *The Lancet*, 336(8716): p 651–653.
- [56] : Sposito, R., Pasquali, L., Galluzzi, F., Rocchi, A., Solito, B., Soragna, D., TUPLER .R Siciliano, G. (2005). Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Type 1A in Northwestern Tuscany: A Molecular Genetics-based Epidemiological and Genotype–Phenotype Study. *Genetic Testing*, 9(1):p 30–36.
- [57] : Pandya, S; W. M.King and R. Tawil (2008). “Facioscapulohumeral dystrophy” volume. 88 (1): p105-113.
- [58] : Wohlgemuth, M., van der Kooi, E. L., van Kesteren, R. G., van der Maarel, S. M., & Padberg, G. W. (2004). Ventilatory support in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*, 63(1): p 176–178.

- [59] : Dante Brasil Santos., Ghilas Boussaid., Tanya Stojkovic., David Orlikowski., Nadege Letilly, Anthony Behin, Sandrine Butel, Frédéric Lofaso, Hélène Prigent (2015). Respiratory muscle dysfunction in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 25(8) : p 632–639.
- [60] : Dorobek, M., van der Maarel, S. M., Lemmers, R. J. L. F., Ryniewicz, B., Kabzińska, D., Frants, R. R., Malgorzata Gawel, Jerzy Walecki, Hausmanowa-Petrusewicz, I. (2014). Early-Onset Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Type 1 With Some Atypical Features. *Journal of Child Neurology*, 30(5) : p 580–587.
- [61] : Emery, A. E. (2002). The muscular dystrophies. *The Lancet*, 359(9307) : p 687-695
- [62] : Bushbyk. M. and J. S. Beckmann (1995). “The limb-girdle muscular dystrophies-proposal for a new nomen clature”. *Neuromuscul.* (4) : p 337- 343.
- [63] : Poppe, M., Bourke, J., Eagle, M., Frosk, P., Wrogemann, K., Greenberg, C., Munton, F, Voit .T, Straub .V, Hilton .J.D, Bushby. K & Shirodaria, C. (2004). Cardiac and respiratory failure in limb-girdle muscular dystrophy 2I. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 56(5) : p 738-741.
- [64] : Brook, J. D., Mc Currach, M. E., Harley, H. G., Buckler, A. J., Church, D., Aburatani, H & Sohn, R. (1992). Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell*, 68(4) : p 799-808.
- [65] : Emery, A. E. (1991). Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey. *Neuromuscular disorders*, 1(1) : p 19-29.
- [66] : Mladenovic, J., Pekmezovic, T., Todorovic, S., Rakocevic-Stojanovic, V., Savic, D., Romac, S. & Apostolski, S. (2006). Survival and mortality of myotonic dystrophy type 1 (Steinert's disease) in the population of Belgrade. *European journal of neurology*, 13(5) : p 451-454.
- [67] : de Die-Smulders, C. E., Höweler, C. J., Thijs, C., Mirandolle, J. F., Anten, H. B., Smeets, H. J & Geraedts, J. P. (1998). Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain: a journal of neurology*, 121(8) : p 1557-1563.

- [68] : Liquori, C. L., Ricker, K., Moseley, M. L., Jacobsen, J. F., Kress, W., Naylor, S. L. & Ranum, L. P. (2001). Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science*, 293 : p 864-867.
- [69] : Sansone, V. A., Brignonzi, E., Schoser, B., Villani, S., Gaeta, M., De Ambroggi, G & Meola, G. (2013). The frequency and severity of cardiac involvement in myotonic dystrophy type 2 (DM2): long-term outcomes. *International journal of cardiology*, 168(2) : p 1147-1153.
- [70] : Bernatsky, S., Joseph, L., Pineau, C. A., Bélisle, P., Boivin, J. F., Banerjee, D. & Clarke, A. E. (2009). Estimating the prevalence of polymyositis and dermatomyositis from administrative data: age, sex and regional differences. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(7): p 1192-1196.
- [71] : Dobloug, C., Garen, T., Bitter, H., Stjärne, J., Stenseth, G., Grøvle, L. & Molberg. (2015). Prevalence and clinical characteristics of adult polymyositis and dermatomyositis; data from a large and unselected Norwegian cohort. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(8) : p 1551-1556.
- [72] : Marie, I., Hachulla, E., Chérin, P., Hellot, M. F., Hatron, P. Y., Herson, S & Courtois, H. (2003). O97 Polymyositis and dermatomyositis: short-term and long-term outcome, and predictive factors of prognosis. *European Journal of Internal Medicine*, 14: p S28.
- [73] : Lakhanpal, S., Lie, J. T., Conn, D. L., & Martin, W. J. (1987). Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis: a clinicopathological analysis of 65 autopsy cases. *Annals of the rheumatic diseases*, 46(1) : p 23-29.
- [74] : Garcia-Cruz, A., & Garcia-Doval, I. (2010). Gottron's Papules and Dermatomyositis. *New England Journal of Medicine*, 363(12) : p e17.
- [75] : Selva-O'Callaghan, A., Sanchez-Sitjes, L., Muñoz-Gall, X., Mijares-Boeckh-Behrens, T., Solans-Laqué, R., Angel Bosch-Gil, J & Vilardell-Tarrés, M. (2000). Respiratory failure due to muscle weakness in inflammatory myopathies: maintenance therapy with home mechanical ventilation. *Rheumatology*, 39(8) : p 914-916.
- [76] : Tonini, M. M. O., Passos-Bueno, M. R., Cerqueira, A., Matioli, S. R., Pavanello, R., & Zatz, M. (2004). Asymptomatic carriers and gender differences in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). *Neuromuscular Disorders*, 14(1) : p 33-38.

- [77] : Mc Ardle, B. (1951). Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci*, 10: p 13-33.
- [78] : Martinez, B. A., & Lake, B. D. (1987). Childhood nemaline myopathy: a review of clinical presentation in relation to prognosis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 29(6) : p 815-820.
- [79] : Hyvernats, H., Gaid, H., Cassuto-Viguiers, E., Desnuelles, C., & Bracco, J. (1997). Acute renal failure disclosing Mc Ardle disease. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*, 26(1) : p17.
- [80] : Dimitri, D., & Eymard, B. (2012). Myopathies inflammatoires, myopathies nécrosantes auto-immunes, myopathies génétiques de l'adulte: frontières diagnostiques. *La Revue de médecine interne*, 33(3) : p 134-142.
- [81] : Braakhekke, J. P., De Bruin, M. I., Stegeman, D. F., Wevers, R. A., Binkhorst, R. A., & Joosten, E. M. G. (1986). The second wind phenomenon in McArdle's disease. *Brain*, 109(6) : p 1087-1101.
- [82] : Coakley, J. H., Wagenmakers, A. J., & Edwards, R. H. (1992). Relationship between ammonia, heart rate, and exertion in McArdle's disease. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 262(2) : p E167-E172.
- [83] : Schoser, B., V, Hilland N. Raben (2008). Therapeutic approaches in glycogen storage disease type II / pompe disease. *Neuro therapeutics* 5(4): p 569-578.
- [84] : Ausems, M. G. E. M., Verbiest, J., Hermans, M. M. P., Kroos, M. A., Beemer, F. A., Wokke, J. H. J. & Van der Ploeg, A. T. (1999). Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *European Journal of Human Genetics*, 7(6) : p 713.
- [85] : Mechtler, T. P., Stary, S., Metz, T. F., De Jesús, V. R., Greber-Platzer, S., Pollak, A., & Kasper, D. C. (2012). Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *The Lancet*, 379(9813) : p 335-341.
- [86] : Fayssoil, A. (2014). Phénotypage cardiaque des dystrophies musculaires à l'aide des ultrasons (Doctoral dissertation, Versailles-St Quentin en Yvelines) : p 111
- [87] : Fayssoil, A., Nardi, O., Annane, D., & Orlikowski, D. (2014). Left ventricular function in alpha-sarcoglycanopathy and gamma-sarcoglycanopathy. *Acta neurologica Belgica*, 114(4): p 257-259

- [88] : Eymard, B., & Laforêt, P. (2001). Myopathies métaboliques à l'âge adulte présentation et démarche diagnostique. *La Revue de médecine interne*, 22 : p 328s-337s.
- [89] : Maillart, E., Acquaviva-Bourdain, C., Rigal, O., Brivet, M., Jardel, C., Lombes, A., & Laforêt, P. (2010). Deficit multiple en acyl-CoA deshydrogenases: une cause traitable de lipidose musculaire d'origine genetique. *revue neurologique*, 166(3) : p 289-294.
- [90] : EYMARD, B. (2008). Orientation diagnostique devant un déficit myopathique de l'adulte. *La Revue du praticien*, 58(20): p 67-1656.
- [91] : Schaefer, A. M.; R.W. Taylor, D.M. Turnbull and P.F. chinnery (2004). The epidemiology of mitochondrial disorders-past. Present and future. *Biochimie Biophys Acta* 1659(2-3): p 115-120.
- [92] : Badrising, U. A., Maat-Schieman, M., Van Duinen, S. G., Breedveld, F., Van Doorn, P., Van Engelen, B., ... & Jennekens, F. (2000). Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. *Neurology*, 55(9) : p 1385-1388.
- [93] : Dalakas, M. C. (1991). Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion-body myositis. *New England Journal of Medicine*, 325(21) : p 1487-1498.
- [94] : Akman, H. O., Karadimas, C., Gyftodimou, Y., Grigoriadou, M., Kokotas, H., Konstantinidou, A., & Besharat, I. (2006). Prenatal diagnosis of glycogen storage disease type IV. *Prenatal diagnosis*, 26(10) : p 951-955.
- [95] : Uro-Coste, E., Lelong-Tissier, M. C., Maire, I., Ceuterick, C., Chausseray, F., & Delisle, M. B. (1996, December). Congenital variant of type IV glycogenosis. Anatomoclinical report of a case. In *Annales de pathologie* ,16 (6) : p 449-452.
- [96] : Sanoudos D. Beggs AH (2001). clinical and genetic heterogeneity in nemaline myopathy-disease of skeletal muscle thin filaments. *Trends Mol Med*. 7(8): p 362-8.
- [97] : North, K. N., Laing, N. G., & Wallgren-Pettersson, C. (1997). Nemaline myopathy: current concepts. The ENMC International Consortium and Nemaline Myopathy. *Journal of medical genetics*, 34(9) : p705.
- [98] : Laporte, J., Hu, L. J., Kretz, C., Mandel, J. L., Kioschis, P., Coy, J. F. & Dahl, N. (1996). A gene mutated in X-linked myotubular myopathy defines a new putative tyrosine phosphatase family conserved in yeast. *Nature genetics*, 13(2) : p 175.

- [99] : Verhies, W., Brucher, J. M., Goddeeris, P., Lauweryns, J. & De Geest, H. (1976). Familial centronuclear myopathy associated with 'cardiomyopathy'. *Heart*, 38(5) : p 504-509.
- [100] : Gospe Jr, S. M., Armstrong, D. L., Gresik, M. V., & Hawkins, H. K. (1987). Life-threatening congestive heart failure as the presentation of centronuclear myopathy. *Pediatric neurology*, 3(2) : p 117-120.
- [101] : Nicot, A. S., Toussaint, A., Tosch, V., Kretz, C., Wallgren-Pettersson, C., Iwarsson, E., & Mandel, J. L. (2007). Mutations in amphiphysin 2 (BIN1) disrupt interaction with dynamin 2 and cause autosomal recessive centronuclear myopathy. *Nature genetics*, 39(9) : p 1134.
- [102] : Böhm, J., Biancalana, V., DeChene, E. T., Bitoun, M., Pierson, C. R., Schaefer, E., & Kretz, C. (2012). Mutation spectrum in the large GTPase dynamin 2, and genotype-phenotype correlation in autosomal dominant centronuclear myopathy. *Human mutation*, 33(6) : p 949-959.
- [103] : Prokic, I. (2013). Mécanismes pathologiques des myopathies centronucléaires autosomales récessives (Doctoral dissertation, Strasbourg) : p 388.
- [104] : Kaindl, A. M., Rüschenhoff, F., Krause, S., Goebel, H. H., Koehler, K., Becker, C., & Lochmüller, H. (2004). Missense mutations of ACTA1 cause dominant congenital myopathy with cores. *Journal of medical genetics*, 41(11) : p 842-848.
- [105] : Ferreiro, A., Quijano-Roy, S., Pichereau, C., Moghadaszadeh, B., Goemans, N., Bönnemann, C., & Romero, N. B. (2002). Mutations of the selenoprotein N gene, which is implicated in rigid spine muscular dystrophy, cause the classical phenotype of multiminicore disease: reassessing the nosology of early-onset myopathies. *The American Journal of Human Genetics*, 71(4): p739-749.
- [106] : Ferreiro, A., Monnier, N., Romero, N. B., Leroy, J. P., Bönnemann, C., Haenggeli, C. A. & Lemainque, A. (2002). A recessive form of central core disease, transiently presenting as multi-minicore disease, is associated with a homozygous mutation in the ryanodine receptor type 1 gene. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 51(6) : p 750-759.

- [107] : Carmignac, V., Salih, M. A., Quijano-Roy, S., Marchand, S., Al Rayess, M. M., Mukhtar, M. M., & Gautel, M. (2007). C-terminal titin deletions cause a novel early-onset myopathy with fatal cardiomyopathy. *Annals of neurology*, 61(4) : p 340-351.
- [108] : Ockeloen, C. W., Gilhuis, H. J., Pfundt, R., Kamsteeg, E. J., Agrawal, P. B., Beggs, A. H. & van Alfen, N. (2012). Congenital myopathy caused by a novel missense mutation in the CFL2 gene. *Neuromuscular Disorders*, 22(7) : p 632-639.
- [109] : Boyden, S. E., Mahoney, L. J., Kawahara, G., Myers, J. A., Mitsuhashi, S., Estrella, E. A., & Bönnemann, C. G. (2012). Mutations in the satellite cell gene MEGF10 cause a recessive congenital myopathy with minicores. *Neurogenetics*, 13(2) : p 115-124.
- [110] : Dubowitz, V. (1975). Neuromuscular disorders in childhood. Old dogmas, new concepts. *Archives of Disease in childhood*, 50(5) : p 335-346.
- [111] : Lisi, M. T., & Cohn, R. D. (2007). Congenital muscular dystrophies: new aspects of an expanding group of disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1772(2) : p 159-172.
- [112] : Sewry, C. A., Philpot, J., Mahony, D., Wilson, L. A., Muntoni, F., & Dubowitz, V. (1995). Expression of laminin subunits in congenital muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 5(4) : p 307-316.
- [113] : Helbling-Leclerc, A., Zhang, X., Topaloglu, H., Cruaud, C., Tesson, F., Weissenbach, J. & Guicheney, P. (1995). Mutations in the laminin $\alpha 2$ -chain gene (LAMA2) cause merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Nature genetics*, 11(2) : p 216-228.
- [114] : Hillaire, D., Leclerc, A., Fauré, S., Topaloglu, H., Chiannilkulchai, N., Guicheney, P. & Routon, M. C. (1994). Localization of merosin-negative congenital muscular dystrophy to chromosome 6q2 by homozygosity mapping. *Human molecular genetics*, 3(9) : p 1657-1661.
- [115] : Lubrano, M., Piperno, D., Stremmer-Le Bel, N., & Sattler, C. (2012). Maladies neuromusculaires de l'enfant. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 4(3) : p 127-129.
- [116] : Petiot, P., & Urtizberea, J. A. (2004). Diagnostic des maladies musculaires. *EMC-Neurologie*, 1(2) : p 137-155.
- [117] : Fernando M. Stomé(1994). Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency (Dystrophie musculaire congénitale avec déficience en merosin. (317) : p 351-7.

- [118] : Fardeau, M., & Tomé, F. M. (1995). Dystrophies musculaires congénitales une percée : p1679-84.
- [119] : Schartner, V. (2017). Identification et validation fonctionnelle de nouveaux gènes impliqués dans les myopathies (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg) : p 132 .
- [120]: Schartner Vanessa, Norma Romero, Sandra danker voort, Susan Reves Pinki Munot, Tyler Mark pier san Ivanadabaj edoardo Maffatti, Irinat. Zaharieva. Ffransco Zorzato. Osorio Abath Neto. Guy Brochier xavière Iornage. Bruno Eymard. Analia Taratuto. Johonn Botm. Hernan Gonorazky, Leigh Romos-Platt. Lucy Feng, Rahul Phadke Diana X. Bharucha, Goebel. Charlotte Jone Summer. Maithoa Bui. Emmanuelle Lacene Maud Beuvin. Cl2mence labass. Nicolas Dondaine. Raphael Schneider. Julie Thompson. Anne Boland. Jean. Français: Dleuze Emma Mathews. Alek sandra Nadaj Pakleza. Caroline Asewry Valérie Biancalana. Susana Quijano-Ray. Francesco Muntoni. Michel Fardeau. Carsten G. Bonnemann. Jocelyne Laporte(2016). Dihydropyridine receptor (DHPR/CACNAIS) congenital myopathy. 16 : p 1656-8.
- [121] : Vachon PH. Loechel F.XuH. Wewer UM. Engvalle. Merosine and Laminn in myogenesis: specific requirement for merosin in myotube stability and survival. J cell biol (1996). 143(6): p1483-97.
- [122] : Henry MD, Campbell KP. A role for dystroglycan in basement membrane assembly. Cell. 1998 Dec 11;95(6): p 859-70.
- [123] : Barresi R, Campbell KP. Dystroglycan: from biosynthesis to pathogenesis of human disease. J Cell Sci. 2006 Jan 15;119(Pt 2): p 199-207.
- [124] : Ervasti JM, Campbell KP. A role for the dystrophin-glycoprotein complex as a transmembrane linker between laminin and actin. J Cell Biol. 1993 Aug;122(4): p 809-23.
- [125] : Cohn RD. Dystroglycan: important player in skeletal muscle and beyond. Neuromuscul Disord. 2005 Mar;15(3): p 207-17.
- [126] : Martin PT. The dystroglycanopathies: the new disorders of O-linked glycosylation. Semin Pediatr Neurol. 2005 Sep; 12(3): p 152-8.
- [127] : Williamson RA, Henry MD, Daniels KJ, Hrstka RF, Lee JC, Sunada Y, Ibraghimov-Beskrovnaya O, Campbell KP. Dystroglycan is essential for early embryonic development: disruption of Reichert's membrane in Dag1-null mice. Hum Mol Genet. 1997 Jun;6(6): p 831-41.

- [128] : James B Lilleker, Yann Shern Keh , Federico Roncaroli , Reena Sharma, Mark Roberts (2018). Metabolic myopathies: a practical approach. 18: p 14–26.
- [129] : L. Volpi • G. Ricci • D. Orsucci • R. Alessi • F. Bertolucci • S. Piazza • C. Simoncini • M. Mancuso • G. Siciliano (2011) . Metabolic myopathies: functional evaluation by different exercise testing approaches 95: p 59–67.
- [130] : Brian A. van Adel, and Mark A. Tarnopolsky, (2009). Metabolic Myopathies, J Clin Neuromusc Dis, 10: p 97–121.
- [131]: Heather R. Gilbreath, Diana Castro, Susan T. Iannaccone, (2014). Congenital Myopathies and Muscular Dystrophies Neurol Clin 32 : p 689–703.
- [132]: Raffaele Falsaperla, Andrea D. Praticò, Martino Ruggieri, Enrico Parano, Renata Rizzo, Giovanni Corsell, Giovanna Vitaliti and Piero Pavone (2016). Congenital muscular dystrophy: from muscle to brain Italian Journal of Pediatrics 42: p 78.
- [133] : Montagnac, R., Schillinger, F., Achab, A., & Ciupea, A. (2005). Pseudotumeur musculaire avec hypercalcémie et insuffisance rénale aiguë révélant une sarcoïdose. Néphrologie & Thérapeutique, 1(4) : p 241–246
- [134] : Martin, J. J., Van Bogaert, L., Van Damme, J., & Peremans, J. (1970). Sur une pseudo-myopathie ligneuse généralisée par amyloïdose primaire endomysio-vasculaire. Journal of the Neurological Sciences, 11(2) : p 147–166.
- [135] : Fauchais, A.-L., Iba Ba, J., Maurage, P., Kyndt, X., Bataille, D., Hachulla, E., ... Devulder, B. (2004). Polymyosites induites ou associées aux traitements hypolipémiantes ? La Revue de Médecine Interne, 25(4) : p 294–298.
- [136] : Mouzouri, H., El omri, N., Sekkach, Y., Frikh, R., Nzambe, C., Qacif, H., ... Archane, M. I. (2009). Rhabdomyolyse sévère révélant une myopathie hypothyroïdienne d'origine auto-immune. Annales d'Endocrinologie, 70(1) : p 83–86.
- [137] : Khelfi, A., Azzouz, M., Abtroun, R., Reggabi, M., & Alamir, B. (2016). Myopathies toxiques : vue d'ensemble. Toxicologie Analytique et Clinique, 28(3) : p 187–199.
- [138] : Hue, V., Martinot, A., Fourier, C., Cremer, R., Leteurtre, S., & Leclerc, F. (1998). Rhabdomyolyses aiguës de l'enfant. Archives de Pédiatrie, 5(8) : p 887–895.
- [139] : <https://www.masantedabord.com/dossier-47-qu-est-creatinine.html>.
- [140] : <https://fr.wikihow.com/faire-baisser-un-taux-Créatinine>.

- [141]: Ceriotti, F., Boyd, J. C., Klein, G., Henny, J., Queraltó, J., Kairisto, V. (2008). Reference Intervals for Serum Creatinine Concentrations: Assessment of Available Data for Global Application. *Clinical Chemistry*, 54(3) : p 559–566.
- [142]: <http://ijpsr.com/bft-article/creatinine-clearance-as-a-marker-for-diagnosing-the-severity-of-preeclampsia/?view=fulltext> .
- [143]: <https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/8336-creatine-kinase-definition>
- [144] : COMBES, L. (2010). Bilans clinique, épidémiologique et étiologique de la myopathie atypique du cheval de pré (Doctoral dissertation) : p 201 .
- [145] : Sociedad Espanola de Neurologia , Fundada en 1949, <http://www.sen.es/>.
- [146] : BELLANCE, R., Valentino, R., Sanchez, B., Labrada-Blanco, O., Manere, L., Andoni Urtizberea, J., & Sarrazin, E. (2017). Pneumothorax récidivants chez un patient atteint de dystrophie musculaire congénitale avec déficit en collagène VI. *Médecine/sciences*, 33 : p 27–29.
- [147] : LAFORET, P., Nicolino, M., & Eymard, B. (2007). Nouveautés dans le traitement des myopathies métaboliques. *Revue Neurologique*, 163(10) : p 930–935.
- [148] : Warter, J. ., Marescaux, C., Coquillat, G., Walter, P., Micheletti, G., & Rohmer, F. (1981). Syndrome autosomique récessif associant myopathie et atteinte du système nerveux central et périphérique. *Journal of the Neurological Sciences*, 49(1) : p 135–151.
- [149] : Taghane, N., Boulefkhad, A., Mzahem, A., Baaloul, N., Sifi, Y., & Hamri, A. (2007). I - 6 Maladie de Pompe : à propos de 4 cas. *Revue Neurologique*, 163(4) : p 53.
- [150]: Quijano-Roy, S., Pinard, J. M., & Estournet, B. (2003). Dystrophies musculaires congénitales: état actuel de connaissances. *La lettre du Neurologue Espagne*; 4 (VII): p 121-126.
- [151]: Cavallaro, N., A. Longo, and A. Abate. (2008)."522 Aspects en tomographie à cohérence optique de la dystrophie maculaire réticulée." *Journal Français d'Ophtalmologie* 31: p 165.
- [152]: Bener, A., Micallef, R., Afifi, M., Derbala, M., Al-Mulla, H. M., & Usmani, M. A. (2007). Association between type 2 diabetes mellitus and Helicobacter pylori infection. *Turk J Gastroenterol*, 18(4): p 225-9.
- [153] : Franks P.W. et al. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med* 2010; 362(6): p 485-93.

- [154] : Frelut M.-L. (2009). Obésité de l'enfant et de l'adolescent. Elsevier Masson SAS, Paris, Pédiatrie, 4(2) : p 30.
- [155] : Khelfi, A., Azzouz, M., Abtroun, R., Reggabi, M., & Alamir, B. (2016). Myopathies toxiques: vue d'ensemble. Toxicologie Analytique et Clinique, 28(3) : p 187-199.
- [156] : Meas, T., Laloi-Michelin, M., Virally, M., Ambonville, C., Kevorkian, J. P. & Guillausseau, P. J. (2010). Diagnostic clinique et biologique du diabète mitochondrial et particularités de sa prise en charge. La Revue de médecine interne, 31(3) : p 216-221.
- [157] : Crenn, P., & Melchior, J. C. (2007). Bilan somatique et critères de gravité dans l'anorexie mentale. Nutrition clinique et métabolisme, 21(4) : p 155-158.
- [158] : KERHOAS Jean-Marie.(2003). Approche thérapeutique de la myopathie de Duchenne par la Surexpression pharmacologique de l'utrophine chez le chien, doctorat vétérinaire : p 114.
- [159] : Wein, N. (2010). Nouveaux outils exploratoires et développement d'approches thérapeutiques dans les dysferlinopathies primaires(Doctoral dissertation, Aix-Marseille 2) : p 82.
- [160] : Catheline Uwayezu.(2007). Le niveau d'instruction des Batwa et son impact sur les relations socio-économiques au sein de la société rwandaise, cas du district de Gasabo : P 74.
- [161] : Allenbach, Y., Drouot, L., Rigolet, A., Charuel, J. L., Jouen, F., Romero, N. B., & Stojkovic, T. (2014). Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. Medicine, 93(3) : p 150-7.
- [162] : Dubowitz, V. (1995). Muscle disorders in childhood. Bailliere Tindall. 24(4) : p 827-84.
- [163]: Kuhn, E. (1990). From dystrophia muscularis progressiva to dystrophin. Journal of neurology, 237(6) : p 333-335.
- [164]: Talbi, J., Khadmaoui, A. E., Soulaymani, A. E. M., & Chafik, A. E. A. (2007). Etude de la consanguinité dans la population marocaine. Impact sur le profil de la santé. Antropo, 15 : p 1-11.

- [165] : Ouazzani, B. T., Birouk, N., Benharbit, M., Ibrahimy, W., Laghmari, M., & Daoudi, R. (2008). Dystrophie réticulée de la macula et maladie de Steinert. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 31 : p 165.
- [166] : Albert, M. A., Danielson, E., Rifai, N., Ridker, P. M., & Prince Investigators. (2001). Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *Jama*, 286(1) : p 64-70.
- [167]: Bideau, A., Plauchu, H., & Jacquard, A. (1979). Démographie historique et génétique des populations: la concentration géographique d'une maladie héréditaire rare. In *Annales. Histoire, Sciences Sociales* 34 (1) :p 85-105.
- [168] : Warter, J. M., Marescaux, C. H. R., Coquillat, G., Walter, P., Micheletti, G., & Rohmer, F. (1981). Syndrome autosomique récessif associant myopathie et atteinte du système nerveux central et périphérique. *Journal of the Neurological Sciences*,49(1) : p 135-151.
- [169] : Charlotte Gouraud .(2016). État des lieux des myopathies inflammatoires de l'adulte à travers leur prise en charge diagnostique et évolutive au centre hospitalo-universitaire d'Amiens ces dix dernières années. thèse pour le doctorat en médecine : p 127.
- [170] : Hans H. Goebel, Caroline A. Sewry, Roy O. Weller .(2013). *Muscle Disease: Pathology and Genetics* , SECOND EDITION, Wiley-Blackwell : p 375.
- [171] : Dr Zoubida Alaoui Belghiti (2014). Les dystrophies musculaires (À propos de 63 cas), *PEDIATRIE* : p 78.
- [172] : RAMI Abl (2008). Diagnostic génotypique direct des myopathies des ceintures : g-sarcoglycanopathies et a-sarcoglycanopathies. *Magister en biologie moléculaire et cellulaire* : p127.
- .

Annexes



Annexe 1:



Carte géographique contenant les régions de la wilaya

de **TEBESSA**

Annexe 2 :

Questionnaire

✚ Fiche N° :

- Nom : Prénom : Sexe :

- Age : Commune :

- Age d'apparition de la maladie : Age de diagnostic :

- Ages de puberté : Poids :

- Taille : Tour de taille : IMC :

-Types de la maladie :

-Médecin traitant :

➤ Antécédent personnel :

<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

➤ Causes et signes :

<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

➤ Facteurs déclenchant :

<input type="text"/>
<input type="text"/>

➤ Autre problèmes de santé :

Retard psychomoteur	Problèmes cardiaque	Problèmes respiratoires	Examen ORL
Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/>			

Trouble de vision	insuffisance rénale	Sourd-muet	Autre
Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/>			

○ Bilan Hormonal :

Paramètres	FSH	LH	TSH	Cortisol
valeurs				

➤ Ionogramme :

Paramètres	Na ⁺	Cl ⁺	K ⁺	Ca ⁺
Valeurs				

Arbre généalogique

<i>Existence des mariages consanguins Dans la famille</i>	Oui	Non
Si oui , quel est le degré de parenté ?		

➤ Antécédent Familial :

Annexe2:

1. La famille « 23 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 1 : Caractéristiques des malades de la famille 23.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu						
III-06	M	08	inconnu	+	Non	/

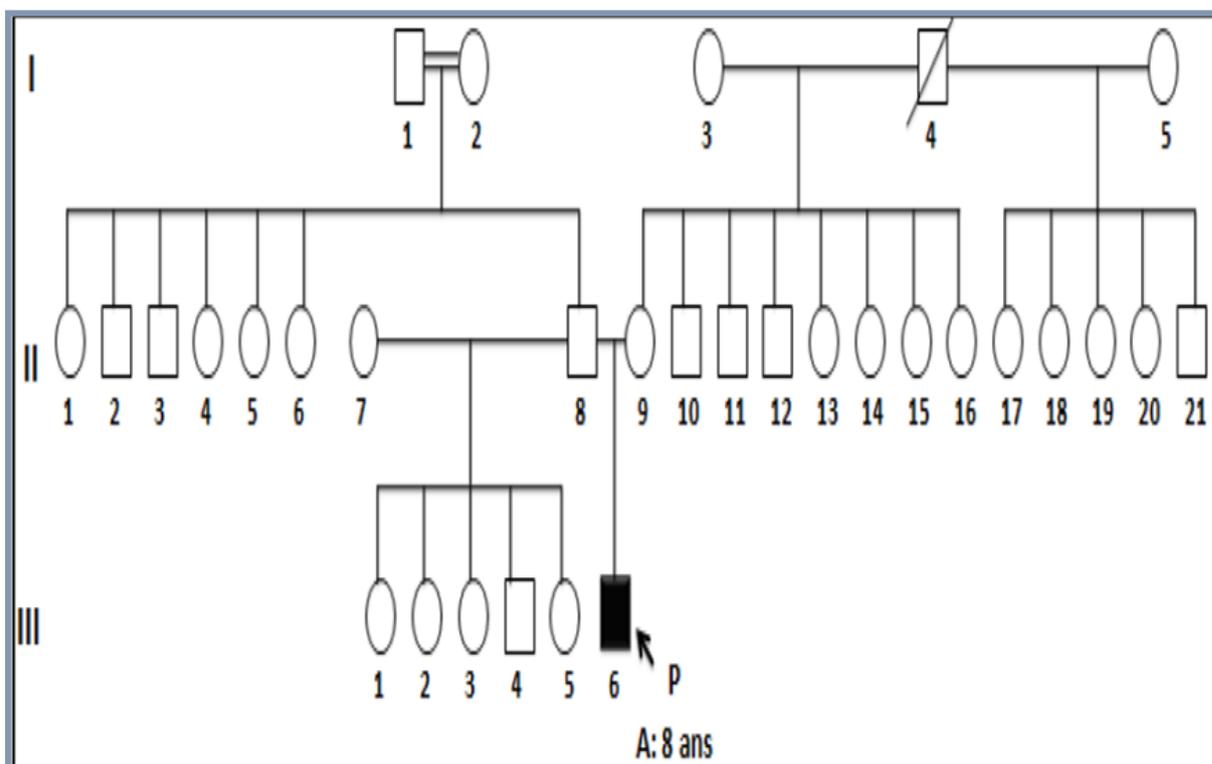


Figure 1 : arbre généalogique de la famille 23.

2. La famille « 24 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 2 : Caractéristiques des malades de la famille 24.

Propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu III-03	M	03	inconnu	+	NON	/

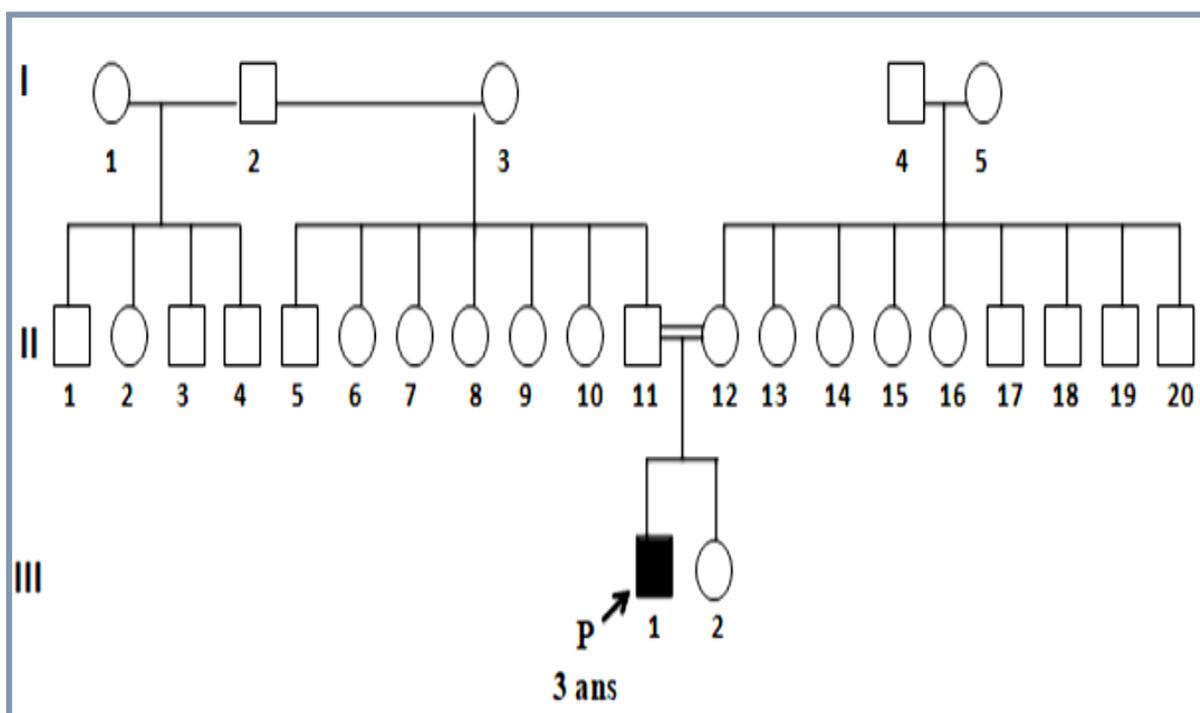


Figure N° 2 : arbre généalogique de la famille 24.

3. La famille « 25 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 3 : Caractéristiques des malades de la famille 25.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu III-01	M	12	Myopathie métabolique	/	Non	/

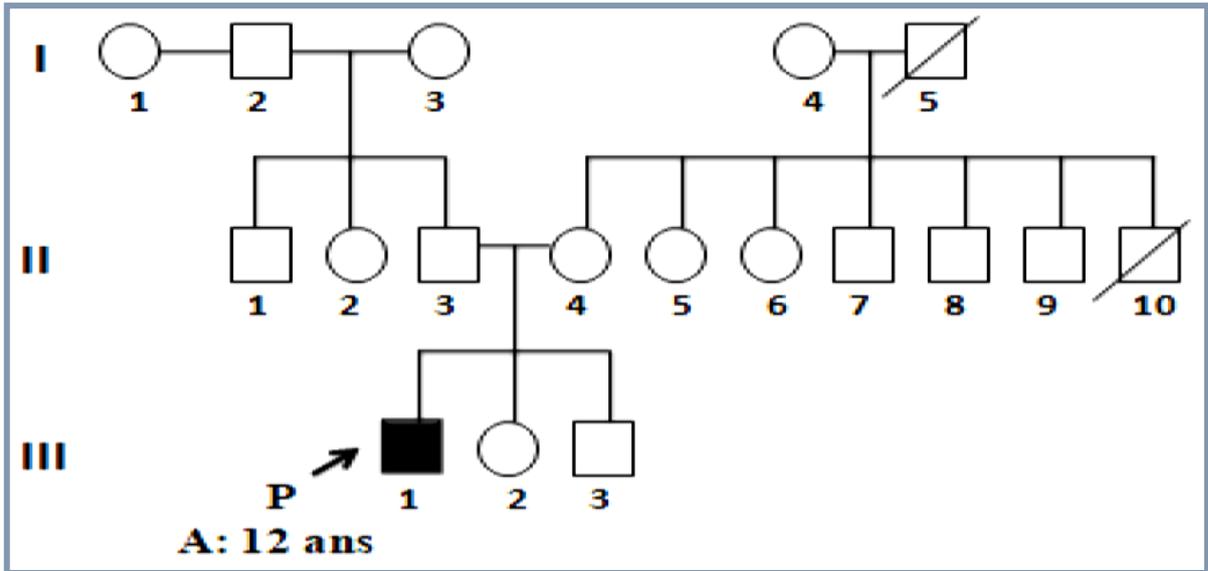


Figure N° 3 : arbre généalogique de la famille 25.

4. La famille « 26 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 4 : Caractéristiques des malades de la famille 26.

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu III-02	M	32	inconnu	+	NON	/

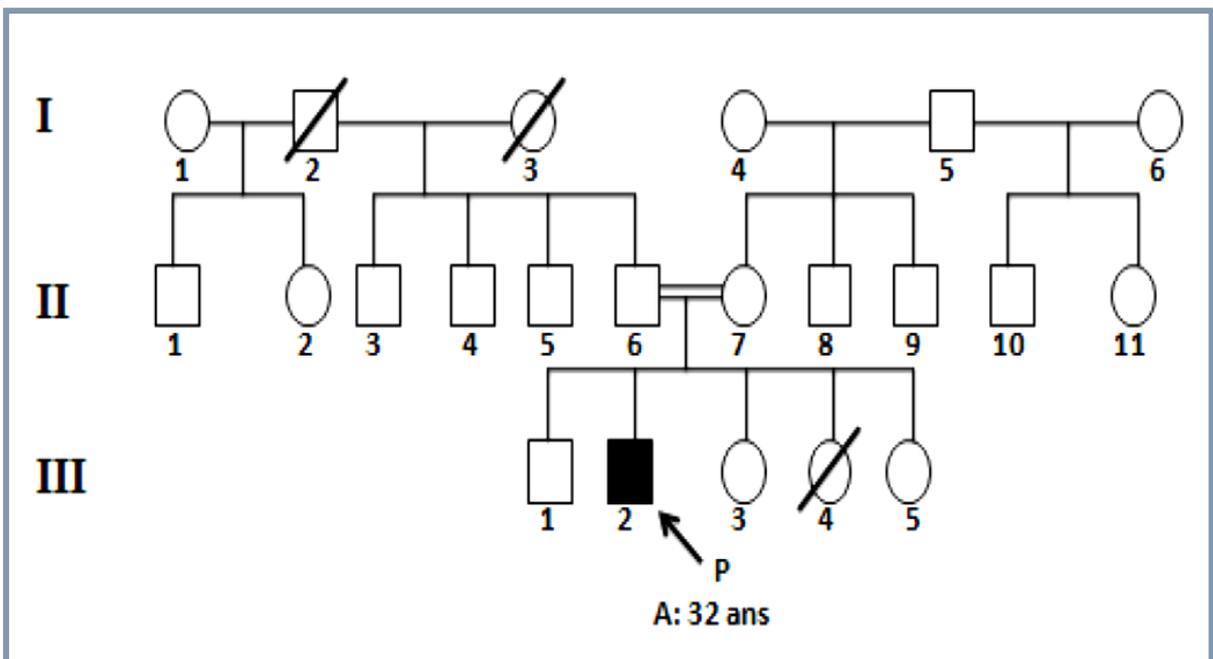


Figure N° 4 : arbre généalogique de la famille 26.

5. La famille « 27 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 5 : Caractéristiques des malades de la famille 27.

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu III-01	M	13	inconnu	+	NON	1

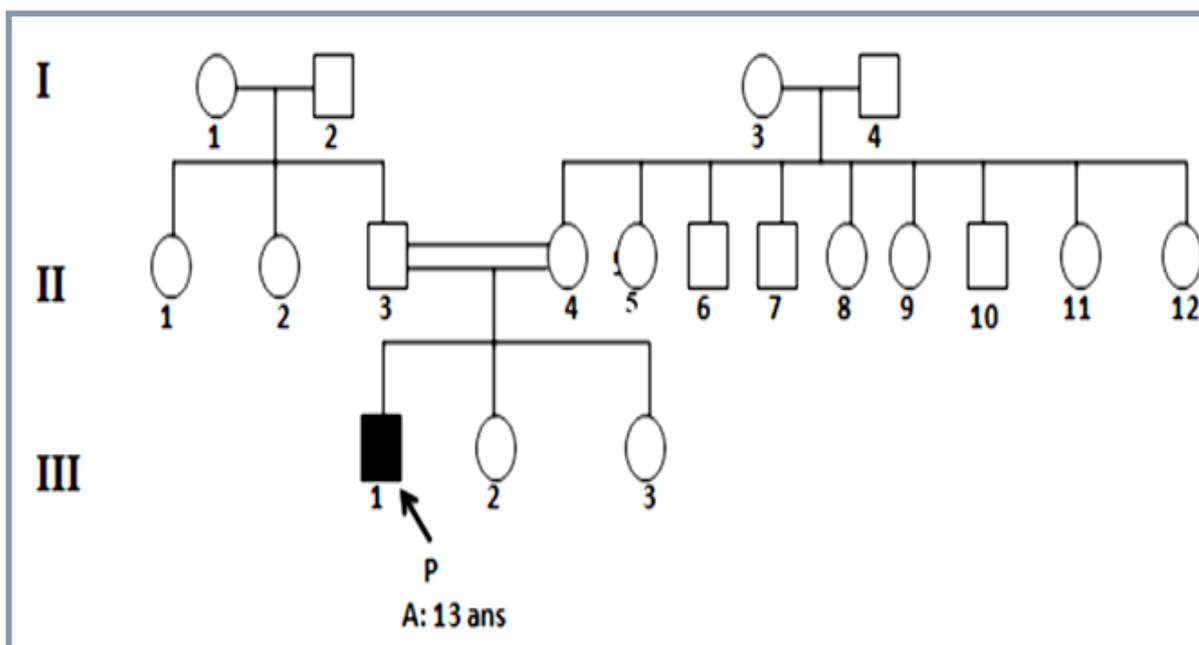


Figure N° 5: arbre généalogique de la famille 27.

6. La famille « 28 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 6 : Caractéristiques des malades de la famille 28.

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu III-05	M	18	inconnu	+	Non	/

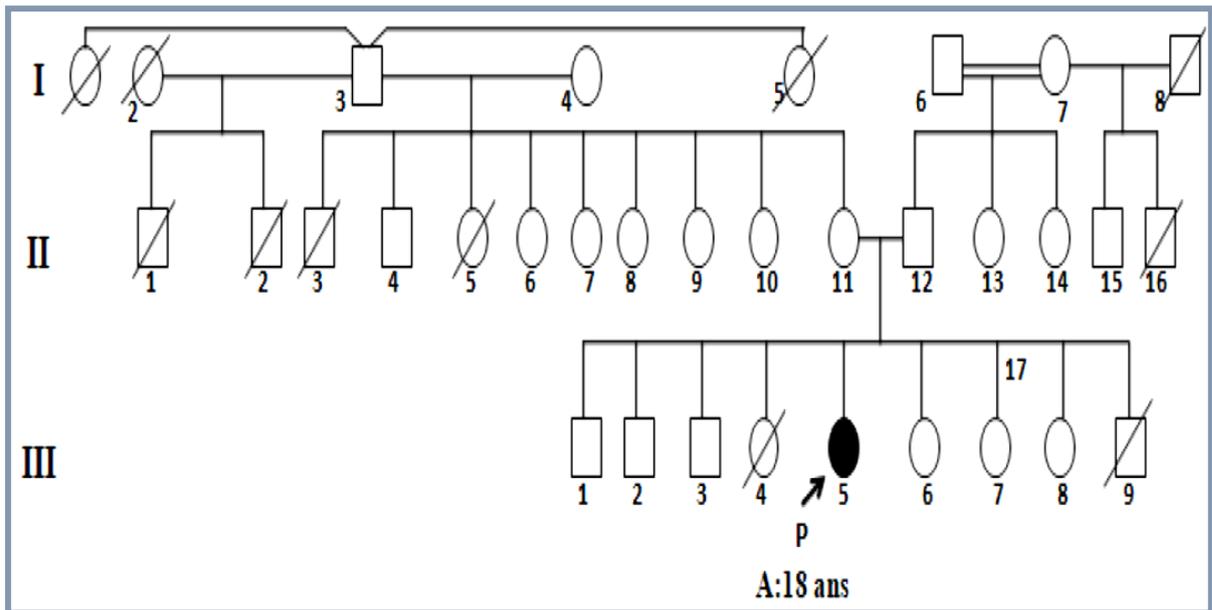


Figure N° 6: arbre généalogique de la famille 28.

7. La famille « 29 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 7 : Caractéristiques des malades de la famille 29.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu III-2	M	08	/	/	Non	/

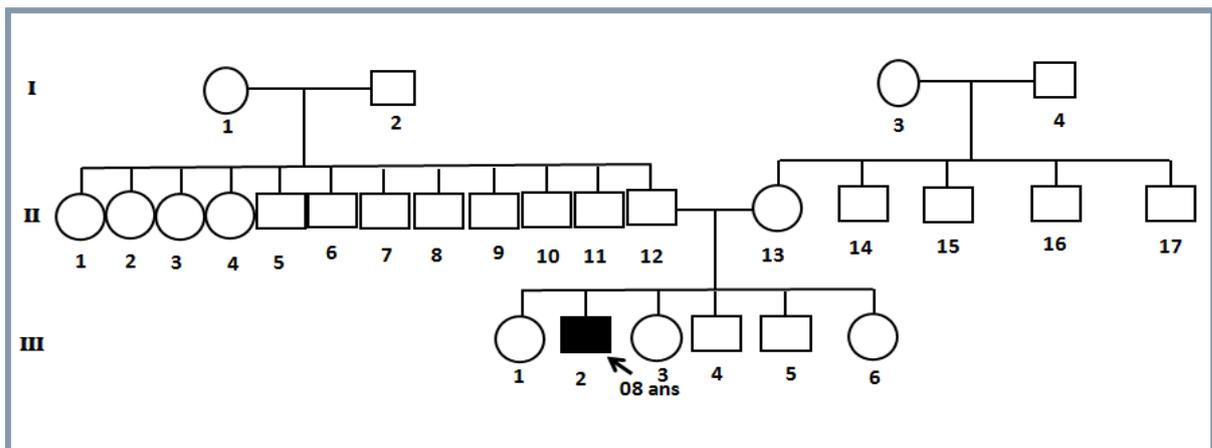


Figure N° 7 : arbre généalogique de la famille 29.

8. La famille « 30 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 8 : Caractéristiques du malade de la famille 30.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu III-2	M	10	/	+	Non	1 ;2

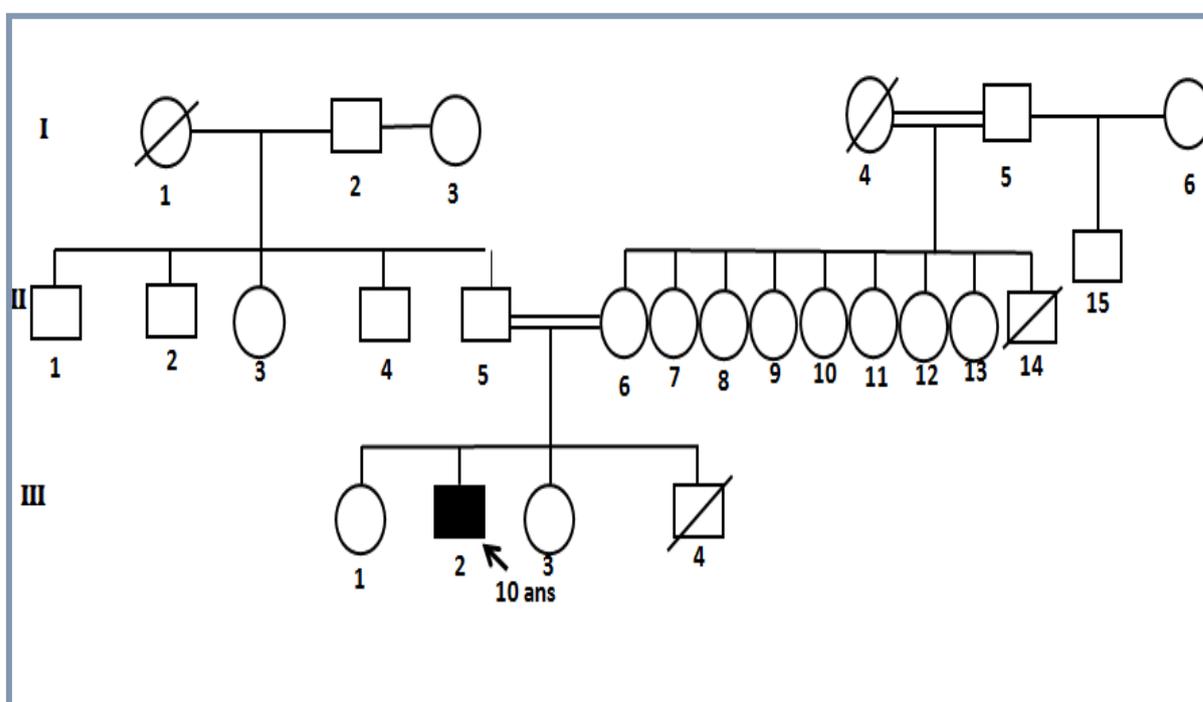


Figure N° 8 : arbre généalogique de la famille 30.

9. La famille «31 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 9 : Caractéristiques du malade de la famille 31.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu III-2	F	19	/	/	Non	/

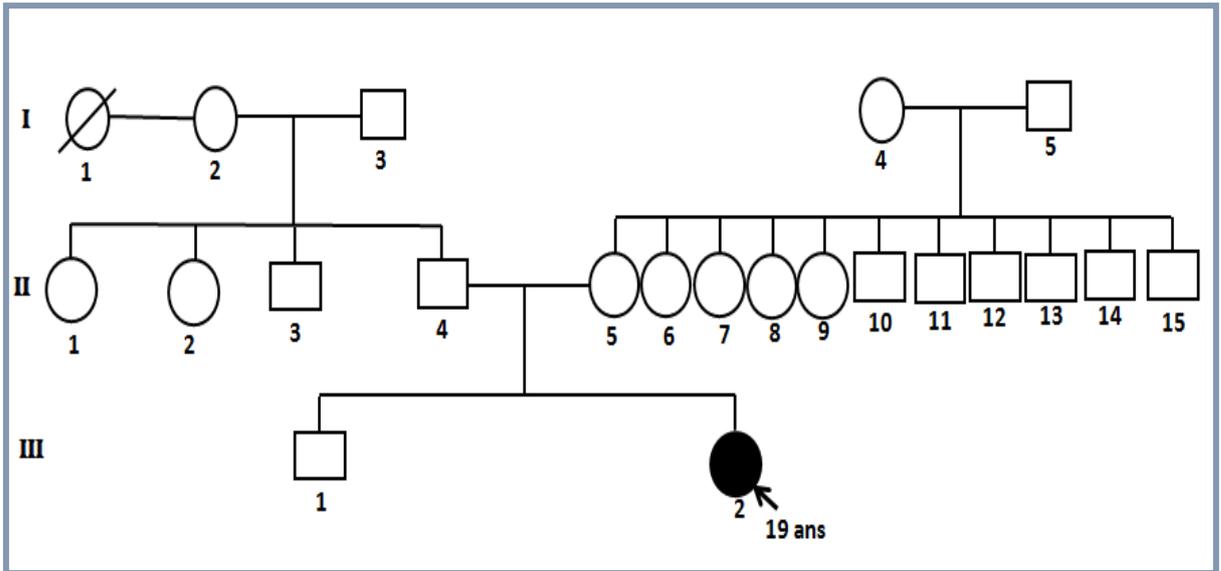


Figure N° 9 :arbre généalogique de la famille 31.

10. La famille « 32 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 10 : Caractéristiques des malades de la famille 32.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu III-1	M	15	inconnu	/	Non	/

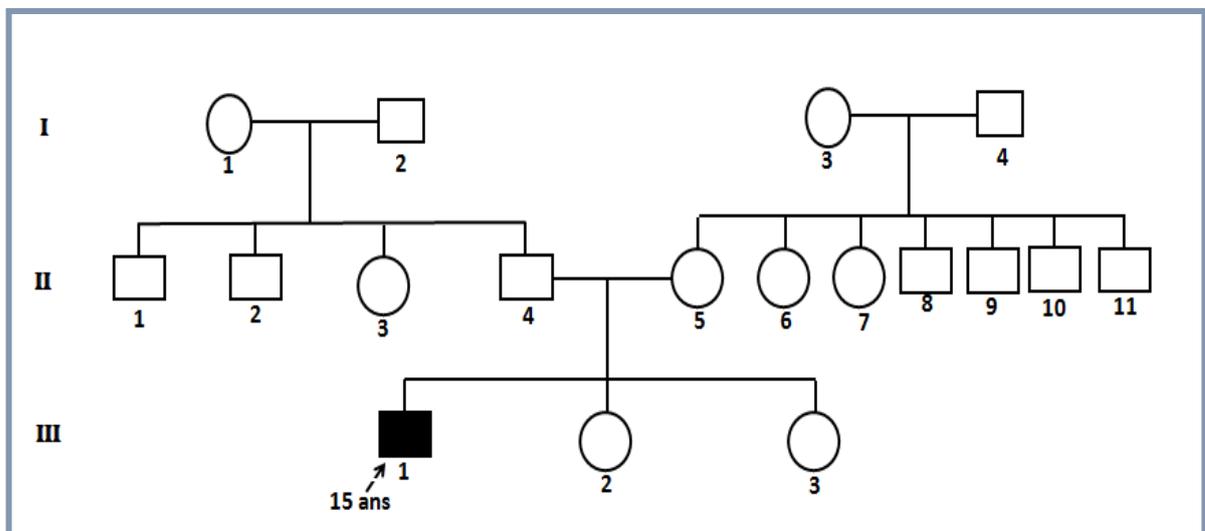


Figure N° 10 :arbre généalogique de la famille 32.

11. La famille « 33 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 11 : Caractéristiques des malades de la famille 33.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu VI-5	M	31	Becker ou mutation de novo	+++++	oui	2

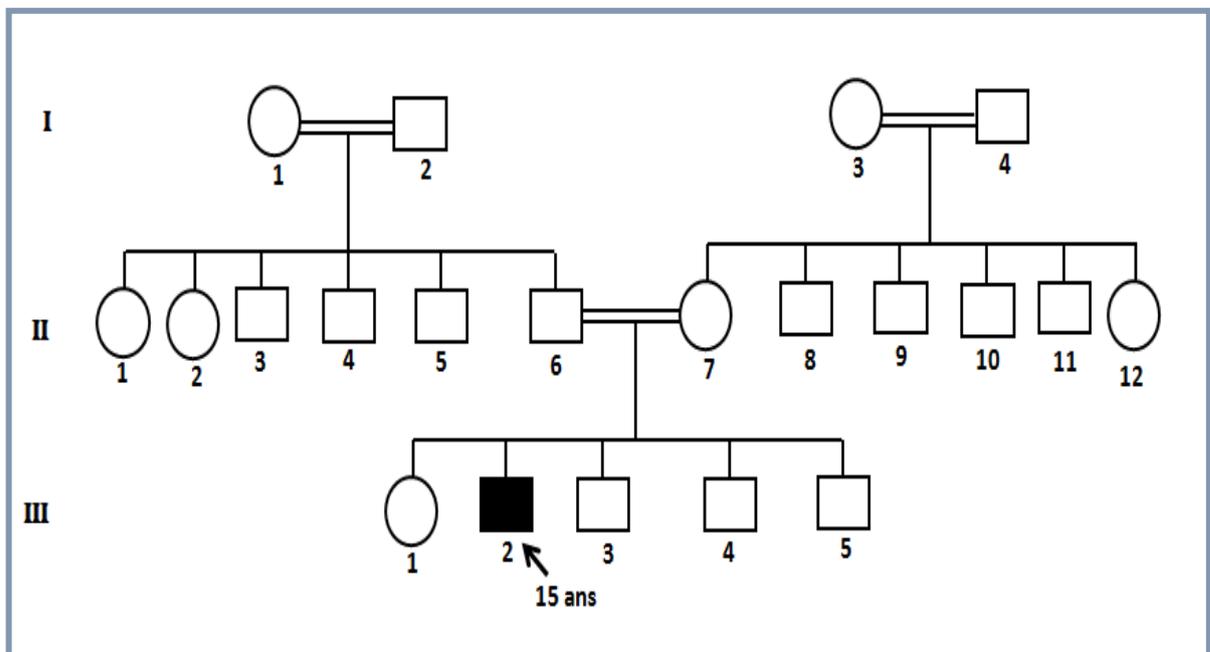


Figure N° 11 : arbre généalogique de la famille 33.

12. La famille « 34 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 12 : Caractéristiques des malades de la famille 34.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu VI-5	M	12	Becker ou mutation de novo	+++++	oui	1 ;2

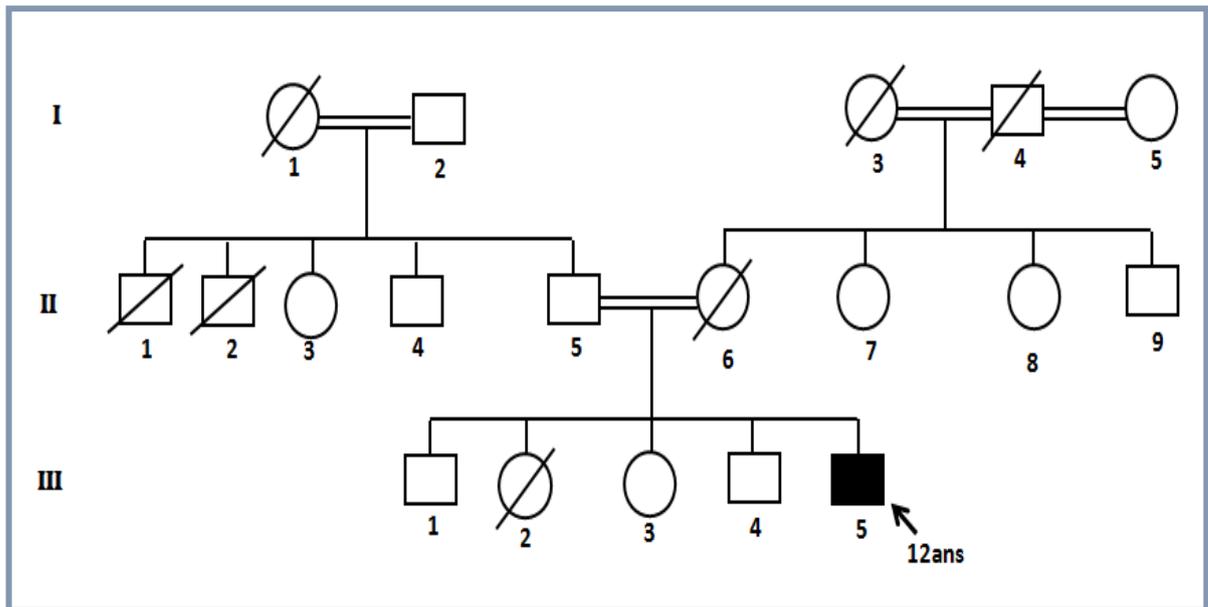


Figure N° 12: arbre généalogique de la famille 34.

13. La famille « 35 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 13 : Caractéristiques des malades de la famille 35.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu III-1	M	51	/	+	oui	2

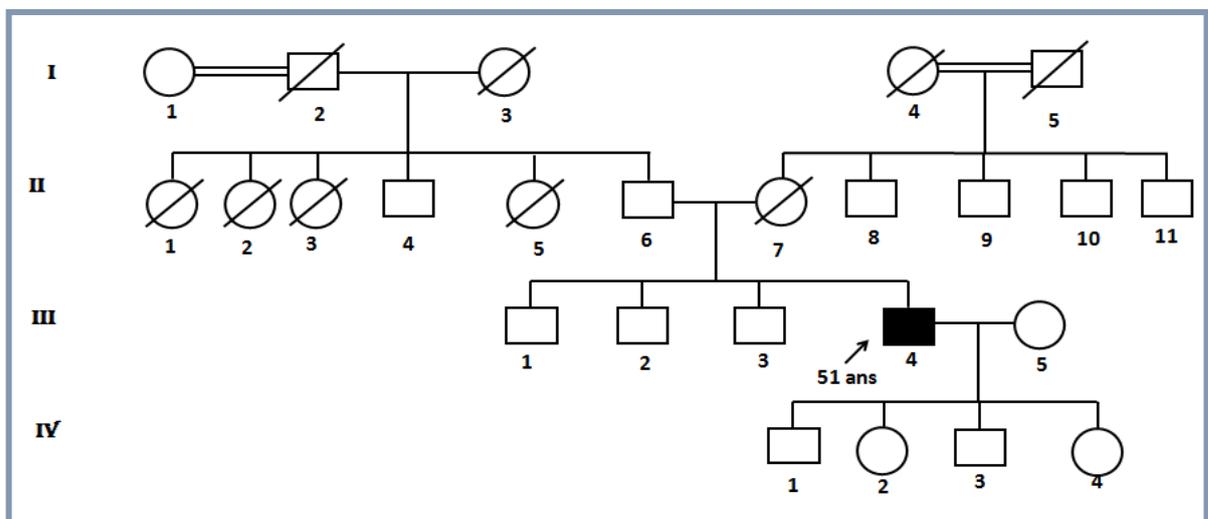


Figure N° 13 : arbre généalogique de la famille 35.

14. La famille «36» :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 14 : Caractéristiques des malades de la famille 36.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu VI-5	M	31	Becker ou mutation de novo	+++++	oui	2

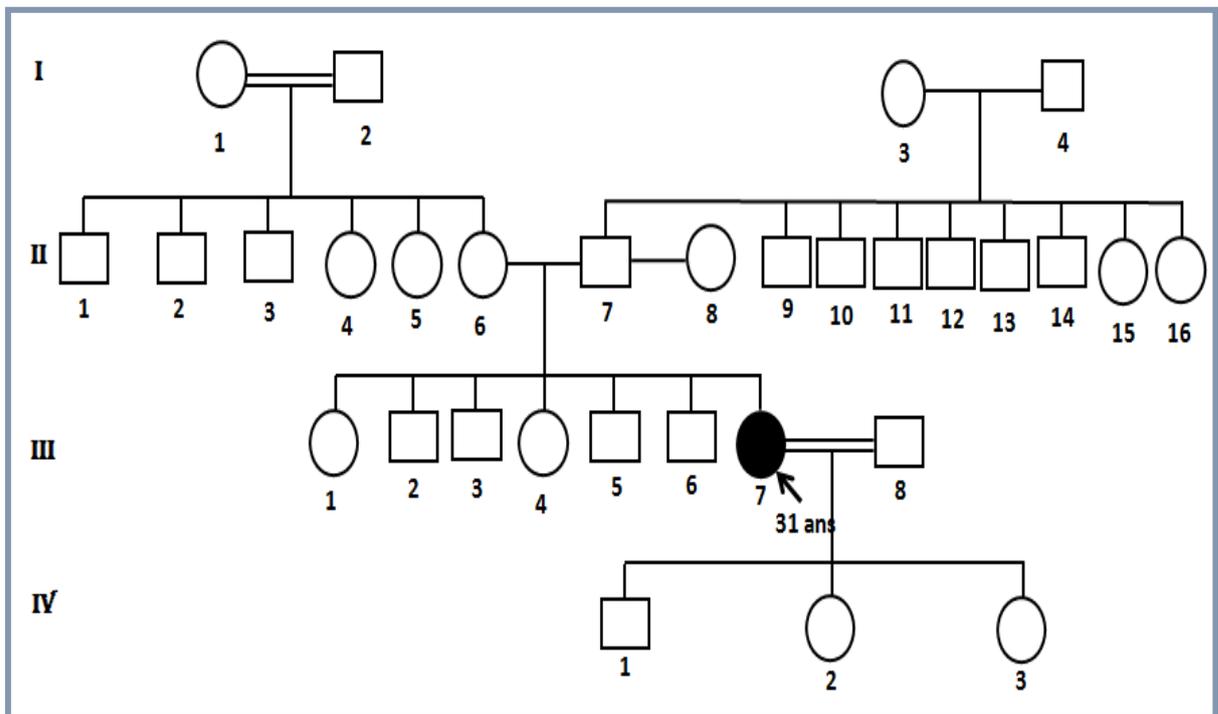


Figure N° 14 : arbre généalogique de la famille 36.

15. La famille « 37 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 15 : Caractéristiques des malades de la famille 37.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu III-1	F	07	/	+	oui	2

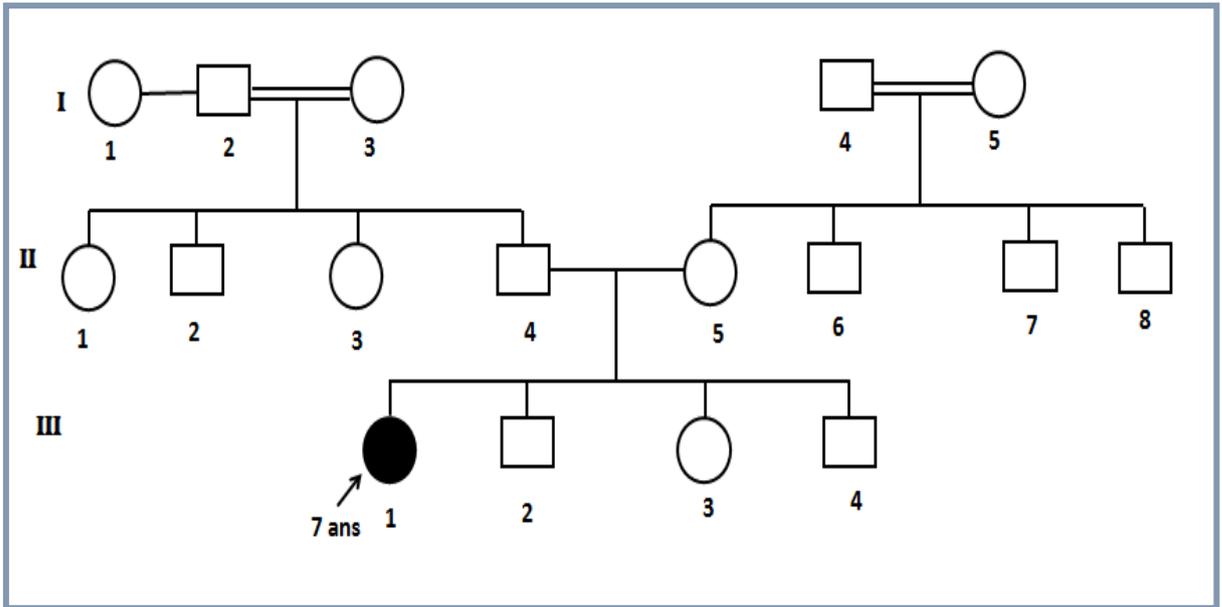


Figure N° 15 : arbre généalogique de la famille 37.

16. La famille « 38 » :

Les caractéristiques du 16 : Caractéristiques des malades de la famille 38.

	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Propositus	F	14	inconnu	+++	Oui (pas précisé dans l'arbre)	4

✓

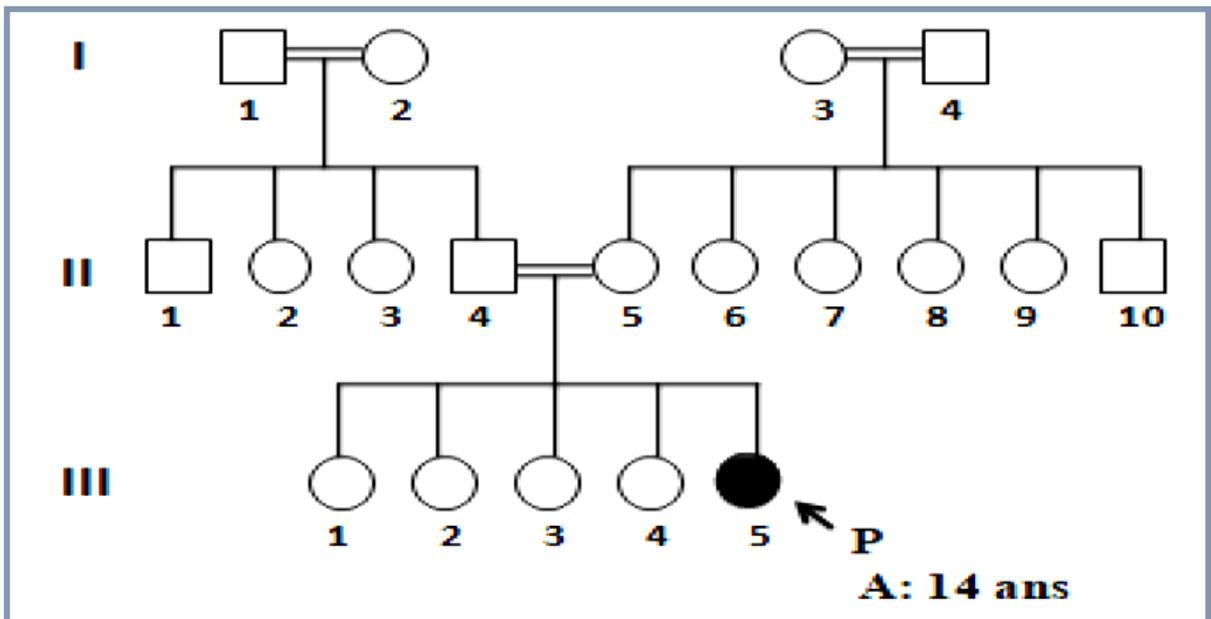


Figure N° 16 : arbre généalogique de la famille 38.

17. La famille « 39 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 17 : Caractéristiques des malades de la famille 39.

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu IV-08	M	36	inconnu	++	NON	/

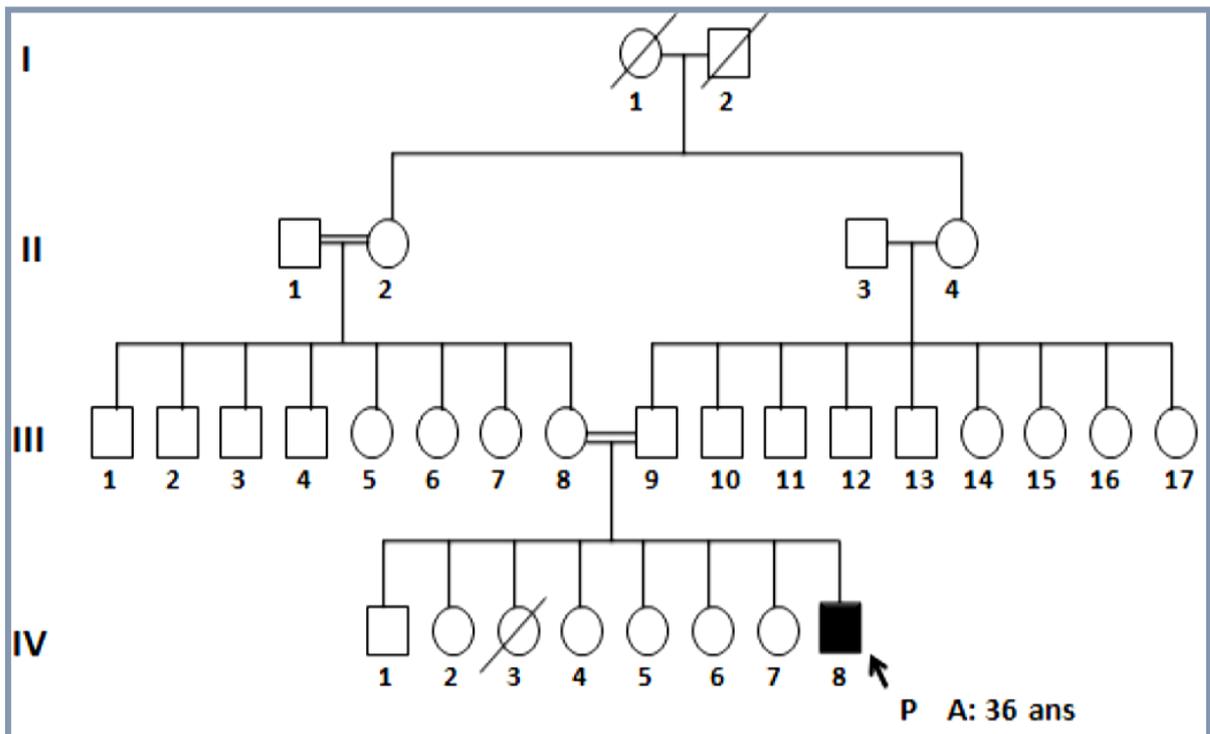


Figure N° 17 : arbre généalogique de la famille 39.

18. La famille « 40 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 18 : Caractéristiques des malades de la famille 40.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu IV-5	F	22	Becker ou mutation de novo	+++++	oui	1 ;2 ;3

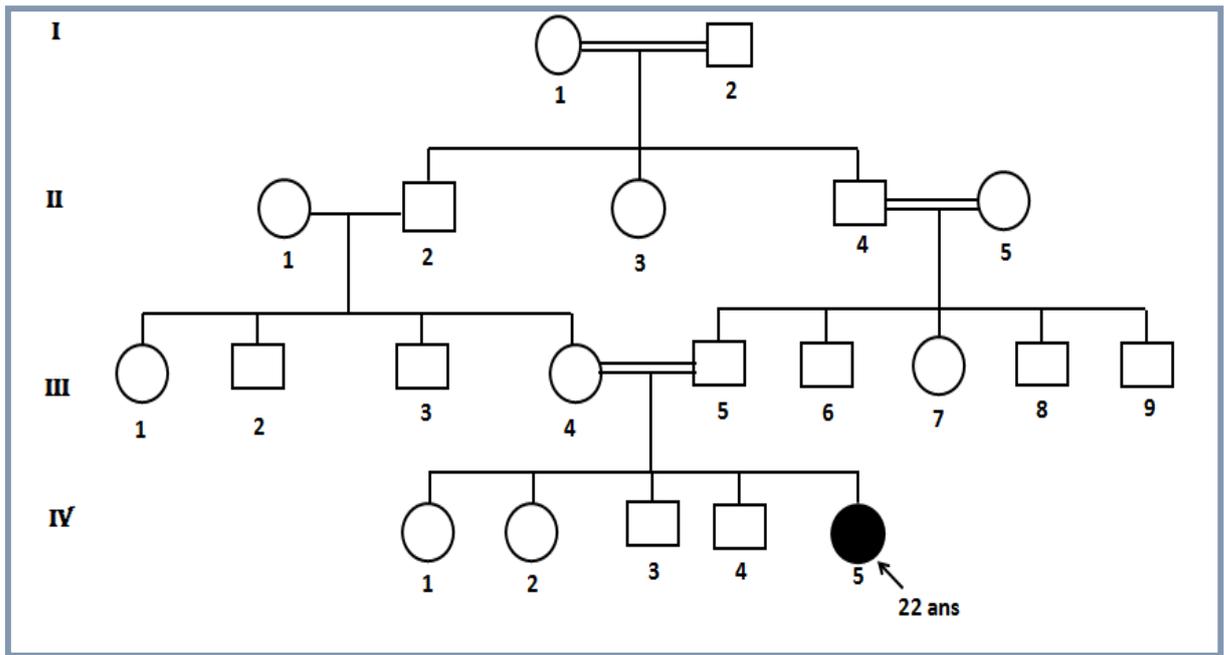


Figure N° 18: arbre généalogique de la famille 40.

19. La famille « 41 » :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 19 : Caractéristiques des malades de la famille 41.

Propositus	Sexe	âge	Diagnostic médical	Mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu II-3	M	65	Steinert	/	Non	/

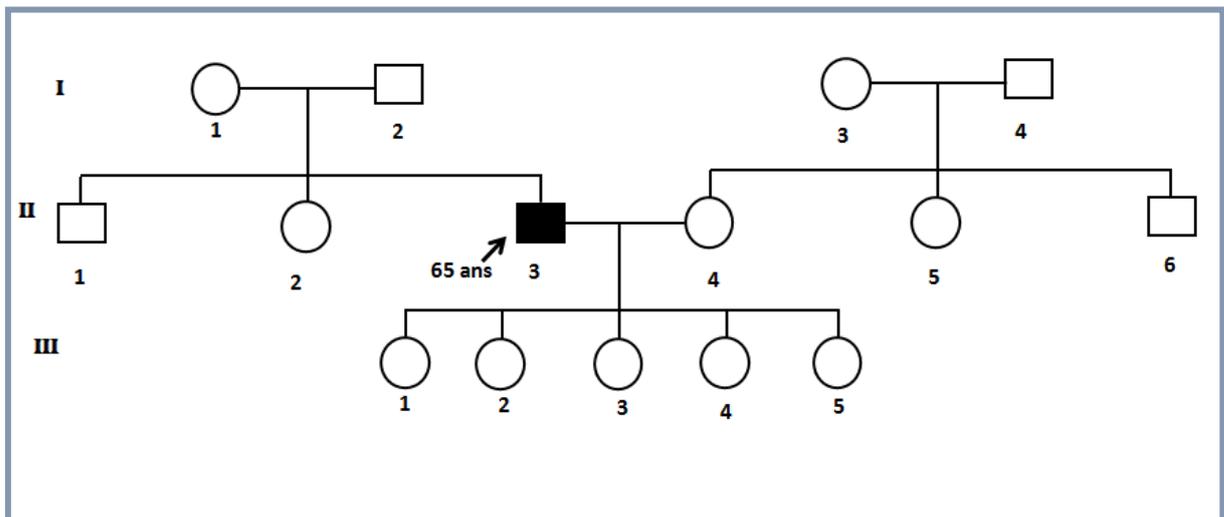


Figure N° 19 : arbre généalogique de la famille 41 .

20. La famille «42» :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 20 : Caractéristiques des malades de la famille 42.

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu IV-08	F	31	inconnu	++	non	/

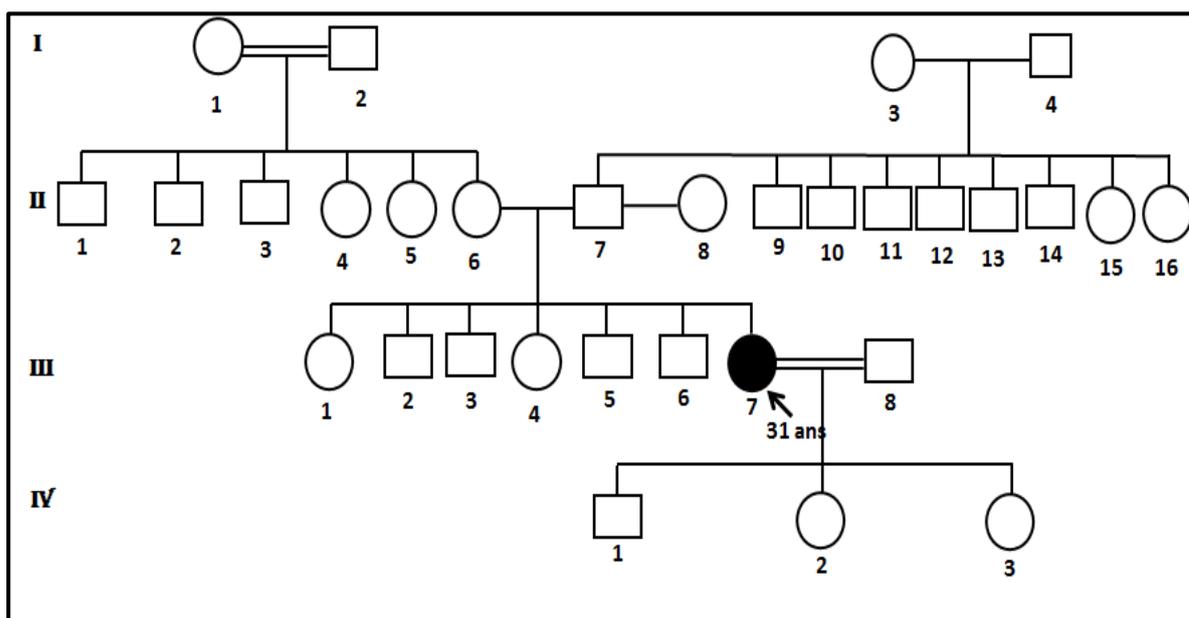


Figure N° 20 : arbre généalogique de la famille 42.

1. La famille «43» :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 21 : Caractéristiques des malades de la famille 43.

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu IV-08	F	56	inconnu	++	non	/

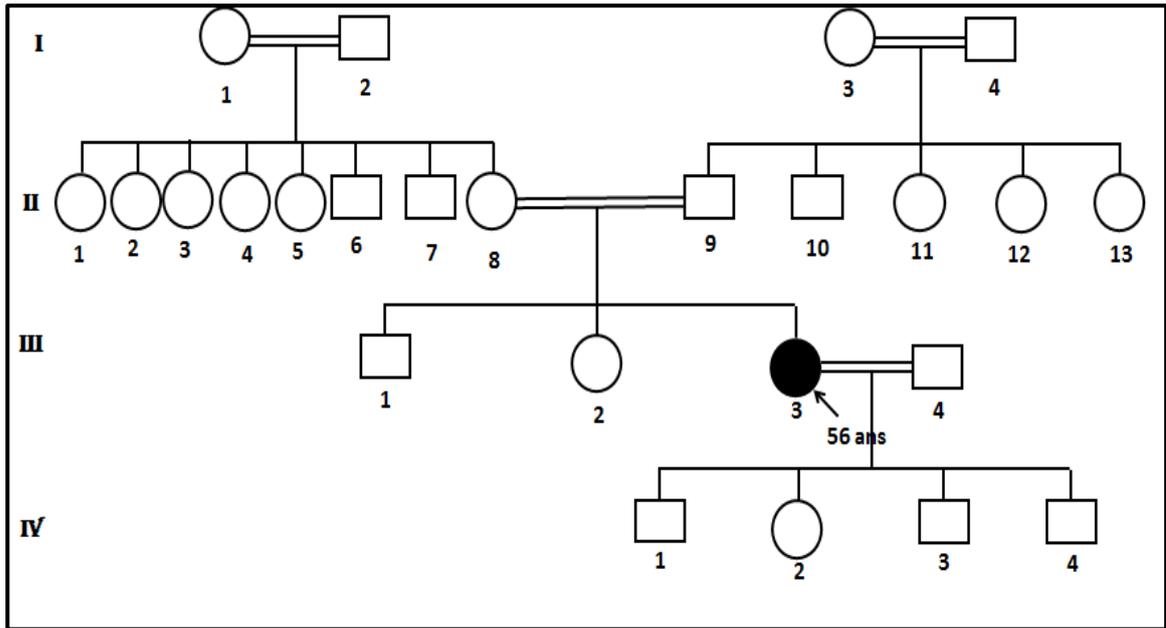


Figure N° 21 : arbre généalogique de la famille 43.

1. La famille «44» :

Les caractéristiques du malade et de sa famille sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau. 22 : Caractéristiques des malades de la famille 44.

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté
Individu IV-08	F	22	inconnu	/	non	/

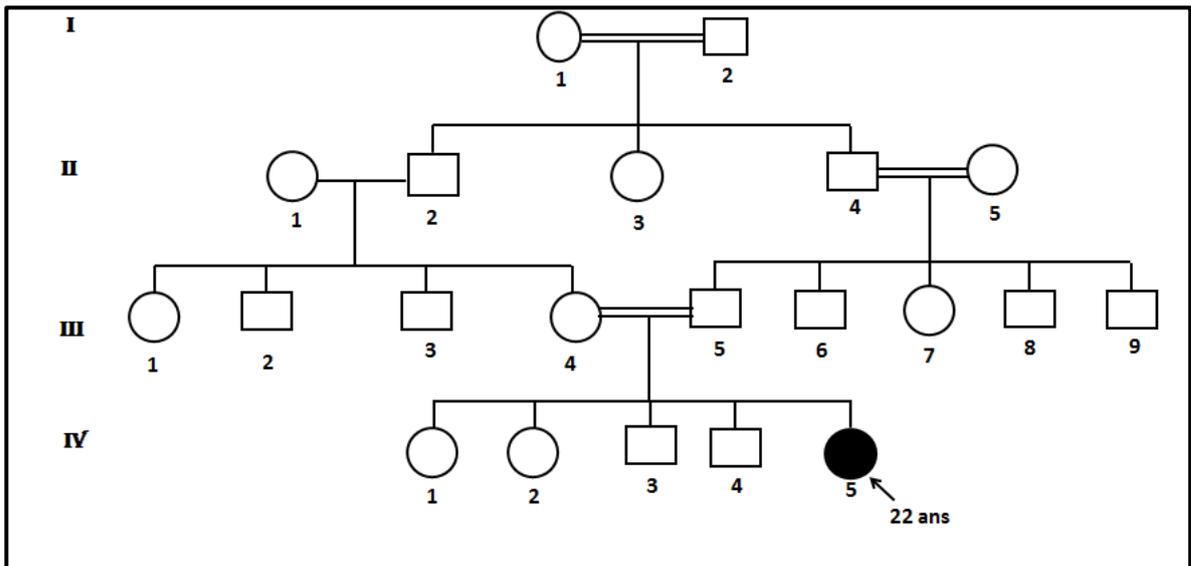


Figure N° 22 : arbre généalogique de la famille 44.