



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

Thème:

*La myopathie : aspect épidémiologique,
clinique et héréditaire dans le sud de la wilaya
de Tébessa*

Présenté par :

Melle. NACER, Selma

Melle. BERRAH, Rabab

Devant le jury:

Dr. MECHAI, Abd EL-Basset

MCA

U. de Tébessa

Président

Melle. ZIANI, Saïwsene

MAA

U. de Tébessa

Examinatrice

Dr. TOUMI, Nassima

MCB

U. de Tébessa

Promotrice

Date de soutenance : 26/05/2018

A 14 :00h

Note :

Mention :



ملخص

أمراض الضمور العضلي هي أمراض عصبية تنتج لإحدى السببين إما وراثي أو مكتسب. يتواجد لحد الآن أكثر من 200 نوع من أمراض ضمور العضلات. أما بالنسبة لتحديد سبب هذه الأمراض فهو تحد حقيقي، وذلك بسبب تنوعها وتعدد أعراضها المرضية.

و الغرض من عملنا هذا هو وضع الاعتبار للجوانب الوراثية، السريرية و الوراثية، لأجل توضيح أسباب و متطلبات مرض ضمور العضلات على مستوى وسط وجنوب ولاية تبسة.

من أجل هذا قمنا بإحصاء 45 حالة مصابة بمرض ضمور العضلات (نساء ورجال)، تتراوح أعمارهم بين 3 و57 سنة، حيث تمت الدراسة على 30 حالة منهم. وقد لاحظنا من خلال ذلك أن الفئة العمرية الأكثر تعرضا للإصابة بالمرض هم فئة الأشخاص الأقل من 18 سنة وذلك بنسبة 43,33%. حيث أن نسبة الذكور المصابين بالمرض تفوق نسبة الإناث وذلك بـ 73.33% مقابل 26.677% فقط للإناث.

بعد التحقيق و البحث وُجد أيضا أن نسبة المرضى الذين يعانون من مستوى تعليمي متدني تقدر بـ 80% مقارنة بنسبة تصل إلى 50% للمجموعة السليمة.

أما بالنسبة لتأثير التعقيدات المرضية عند المصابين، فقد لاحظنا أن المصابين يتعرضون لمشاكل قلبية بنسبة 33.33% ولمشاكل في التنفس بنسبة 43.33%.

الدراسة الإحصائية الخاصة بمقارنة المعطيات البيولوجية بين المجموعتين (المصابة والسليمة) أكدت وجود فرق شاسع و ساطع في نسبة تحاليل الإنزيمات العضلية وإنزيمات الكبد والتحاليل الكلوية.

كما أن نسبة الأشخاص المصابين الذين لديهم سوابق عائلية خاصة بالمرض تقدر بـ 60%، بالإضافة إلى وجود زواج الأقارب لدى هذه الفئة بنسبة 73.33%.

يجدر أيضا الإشارة إلى أن القرابة هي السبب الرئيسي في ظهور الأمراض الوراثية (خاصة التي تنتقل عن طريق الصبغيات الجسمية بصفة متنحية). تمت الإشارة أيضا أن نسبة زواج الأقارب على مستوى الولاية مرتفع جدا ما يجعل سكانها عرضة لحمل الأمراض الجينية مثل مرض ضمور العضلات.

الكلمات المفتاحية : ضمور العضلات، جنوب ولاية تبسة، وراثية، الإنزيمات العضلية، زواج الأقارب.

Résumé

Les myopathies sont des pathologies neuromusculaires qui peuvent être d'origine génétique ou acquise. Il existe à ce jour plus de 200 types de myopathie. L'identification de leur cause est une vraie gageure, en raison de la grande diversité des étiologies, des manifestations cliniques et des lésions.

Notre travail consiste à mettre en évidence les aspects épidémiologiques, cliniques et héréditaires des myopathies dans la ville et le sud de la wilaya de TEBESSA et d'éclaircir l'étiologie de cette maladie.

Pour s'y faire, nous avons recensé au total 45 cas atteints de myopathie de deux sexes (hommes et femmes), d'un âge variant de 3 à 57 ans. Notre étude a été menée sur 30 cas, il a été observé que la tranche d'âge la plus touchée concerne les patients âgés de moins de 18 ans (43,33%). Les garçons représentent le pourcentage le plus élevé des malades atteints de la myopathie par rapport aux filles (73.33% vs 26.677%). La proportion des myopathes avec un niveau d'instruction bas était plus importante avec un taux de 80 % versus une proportion de 50% chez le groupe témoin.

Sur le plan des complications de myopathie, les valeurs révèlent que la fréquence des problèmes cardiaques chez les myopathe est de 33,33% et de 43,33% pour les problèmes respiratoires.

L'analyse statistique de la comparaison des paramètres biologiques entre les myopathe et les sains a montré des différences hautement significatives du dosage de CPK, HDL et créatinine.

La proportion des cas atteints de la myopathie avec antécédents familiaux de la myopathie est autour de 60% et le taux de mariage consanguin chez le groupe malade est de 73.33%.

Il est évident que la consanguinité est la principale cause de nombreuses maladies héréditaires (notamment, celles transmises via un mode récessive). Nous avons constaté que le taux du mariage consanguin est très élevé dans notre wilaya, ce qui prédispose la population à un risque plus élevé d'apparition des maladies génétiques comme la myopathie.

Mots clés: myopathie, Sud de la wilaya de TEBESSA, héréditaires, CPK, mariage consanguin.

Abstract

Myopathies are neuromuscular pathologies that can be genetic or acquired. There are currently more than 200 types of myopathy. The identification of their cause is a real challenge, because of the great diversity of etiologies, clinical manifestations and lesions.

Our work is to highlight the epidemiological, clinical and hereditary aspects of myopathies in the city and south of the province of TEBESSA and to clarify the etiology of this disease.

To do this, we identified a total of 45 cases of myopathy of both sexes (men and women), ranging in age from 3 to 57 years. Our study was conducted on 30 cases, it was observed that the most affected age group is patients under 18 years (43.33%). Boys represent the highest percentage of patients with myopathy compared to girls (73.33% vs 26.677%). The proportion of myopathies with a low level of education was higher with a rate of 80% versus a proportion of 50% in the control group.

In terms of myopathy complications, the values show that the frequency of heart problems in myopathies is 33.33% and 43.33% for respiratory problems.

Statistical analysis of the comparison of biological parameters between myopathies and healthy animals showed highly significant differences in CPK, HDL and creatinine.

The proportion of cases with myopathy with a family history of myopathy is around 60% and the rate of consanguineous marriage in the sick group is 73.33%.

It is obvious that consanguinity is the main cause of many hereditary diseases (especially those transmitted via a recessive mode). We have found that the rate of consanguineous marriage is very high in our wilaya, which predisposes the population to a higher risk of onset of genetic diseases such as myopathy.

Key words: myopathy, south of the wilaya of TEBESSA, hereditary, CPK, consanguineous marriage.

Remerciement

*Au Nom de Dieu, le Tout Miséricordieux, le Très
Miséricordieux*

Merci dieu tout puissant, qui nous a honoré d'être parmi ceux qui savent, lient et écrient, et qui a guidé nos pas sur le chemin de la science.

*Nous tenons à remercier
tout d'abord les membres de jury
pour avoir accepté d'évaluer ce travail
nous voudrions exprimer nos plus grande
gratitudes envers **Dr TOUMI N**, pour la
confiance, le soutien, et l'exemple qu'il nous a
donné pendant cette période du travail ensemble. Si
nos chemins ne s'étaient pas croisés par hasard,
maintenant nous écrivons ces mots. nous lui dois
beaucoup, et nous lui serons toujours reconnaissant.
Bien évidemment merci à **Mr. MACHEIA** d'être le
président du jury, pour ses soutiens et ses encouragements.
Un immense merci à **Mlle ZIANI.S** qui nous l'aimons
et respectons beaucoup pour votre patience, votre
gentillesse, vos efforts et vos conseils précieux durant
notre période d'étude.*

*Nous adressons nos vifs remerciements à **Mme TALEB
S, Mme BENHAMLAWI.K, Mme KAABI, Mr
BELLAKHEL**, merci pour tout ce que vous
nous avez apporté comme formation dans
la foi et dans la vie.
merci à tous les membres de l'association
de prévention contre les myopathies,
et surtout le président
Mr.MECHRI.H*

Dédicace

« Dans la vie il y a ce qu'on doit faire, ce que l'on veut faire et puis ce qu'on peut faire. Et parfois tout se combine bien. »

*Je tiens à remercier tout d'abord, mes parents «**Tidjani et Arbia**», pour leur patience à m'écouter, infini témoignage de leur courage et de leur abnégation. Leur générosité, de m'avoir pris sous leurs ailes au soleil comme par temps gris, et puis tout le reste qui ne se dit pas et qui se vit.*

*A mes chers frères : **Saber** et leur épouse «**Salima**», **Houcin, Farid, Tarek, Atef**.
Merci pour vos aides inestimables.*

*A mes chères sœurs : **Louiza** et son mari «**Djilani** » et **Souhaila**
Difficile pour moi d'exprimer toute ma gratitude et ma très grande admiration
A les anges de la maison «**Abd Erraouf, Anfel, Youcef, Amina-Ranim, Mayar Errahmen** ». Vous êtes la source de mes joies.*

*A Mon fabuleux amis «**Aya, Hadda, Alissia, Djouhaina, Karima, Assala, Amani, Nadji, Adel, Aziz, Hadjer** », qui ont su distiller en moi, la rigueur et le sérieux nécessaire à l'accomplissement de ce travail.*

*Un énorme merci à mon amie et binôme «**Rabab** », pour avoir été toujours présente et avoir partagée avec moi des choix importants et pas toujours faciles; aussi pour m'avoir soutenu en me permettant de poursuivre ce chemin, J'espère de tout mon cœur que ces efforts seront récompensés dans notre avenir ensemble.*

*Enfin à toi, ma petite ange «**Selma** » tu m'as soutenu, parfois m'emportée. Tu as cru en moi quand moi je n'y croyais pas tant, tu m'apprends comment on peut guérir le mal par le sourire, la joie, la force de la pureté, et j'espère que tu m'écoutes maintenant, C'est avec une profonde tristesse que j'ai appris la triste nouvelle, avant quelques jours. Je prie le Seigneur pour que son âme repose en paix au Paradis, mais aussi dans nos mémoires.
je garde un souvenir chaleureux et tendre au fond de mon cœur.*

Selma NACER

Dédicace

« L'expérience vaut mieux que toutes les leçons qu'on nous peut donner, mais elle nous coûte aussi quelquefois bien cher. Qui ne sait pas faire usage de sa propre expérience ne paraît guère porté à profiter des leçons des autres ».

Je tiens à remercier tout d'abord, Ma petite famille, qui ne manque jamais d'encouragement, de soutien et de compréhension à mon égard et qui j'en suis sûr, est fière.

Merci infiniment à mes parents «Mebarek et Chadlia », pour m'avoir toujours encouragé à faire de mon mieux pour croître et m'améliorer, et surtout pour m'avoir montré avec leurs exemples que seulement avec le travail et le sacrifice on peut atteindre les objectifs les plus hautes.

A mes chers frères : « Chaouki et leur épouse Aicha, Imed et leur épouse Maroua, et Mohammed ».

A mes petits anges : « Nour el-houda, Seif el-islam, Najm eddine ».

A ma partenaire « Selma » dans ce travail ma chère sœur qui a donné naissance à notre amitié. Je remercie mon dieu parce qu'il me présenté une amis rare comme lui. Je te remercie de m'avoir accompagné et m'encouragé dans ce travail.

A ma petite « Salwa », tu es présente dans ma belle mémoire malgré ton absence. Tu as été la source d'encouragement dans ce travail. Tu es présente toujours dans ma mémoire.

A Mes collègues et amis de dont les noms résonneront pour l'éternité dans une gamme de rires et de larmes, « Aya, Hadda, Djouhaina, Karima, Assala, Amani, Nadji, Adel, Imen, Bouthaina »

Bien évidemment merci à « Salah » pour toute leur bonne humeur et leur convivialité.

Rabab BERRAH

Liste des abréviations

ACh : acétylcholine.

AD-CNM : la forme autosomique dominante.

AR-CNM : la forme autosomique récessive.

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.

H&E : l'hématoxyline-eosine

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.

nAChR : récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

ONAAPH : Office Nationale d'Appareillage et d'Accessoire Pour Personnes Handicapés.

ONS : Organisation nationale de la santé.

PM : Polymyosite

RyR : récepteur de ryanodine .

SAS : syndrome des anti-synthétases.

SERCA : sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-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.

Liste des figures

N	Figure	page
I-1	Tissus musculaires lisses, cardiaques et squelettiques	06
I-2	Représentation schématique des différents niveaux d'organisation du muscle squelettique	07
I-3	Structure d'un sarcomère : unité fonctionnelle du muscle	10
I-4	Motoneurone innervant un muscle squelettique	11
I-5	Représentation schématique du couplage excitation-contraction	14
I-6	Cellule satellite sur une fibre musculaire isolée.	16
I-7	Déclin fonctionnel et numérique des cellules satellites avec l'âge	18
I-8	Répartition de la faiblesse musculaire retrouvée dans les principaux groupes de dystrophies musculaires	23
I-9	Mode récessif lié à l'X	24
I-10	Technique de Western-blot pour l'étude de la dystrophine sur muscle solubilisé	25
I-11	Représentation schématique des différentes formes cliniques de la DM1	27
I-12	Mode autosomique dominant	28
I-13	Mécanisme de pathogenèse des dystrophies musculaires dues à un déficit en sarcoglycane	32
I-14	Les différentes glycoséses	35
I-15	Mode autosomique récessif	36
I-16	Myopathie à némaline. Fibre musculaire en coupe transversale	39
I-17	Examen clinique du nourrisson	40
I-18	Principales caractéristiques histologiques des muscles de patients atteints de la forme sévère de myopathie myotubulaire appartenant à la famille des myopathies centronucleaires	41

I-19	Principales caractéristiques histologiques des muscles de patients atteints de la forme moins sévère de myopathie myotubulaire appartenant à la famille des myopathies centronucleaires	41
I-20	Principales caractéristiques histologiques des muscles de patients atteints de la forme autosomique récessive des myopathies centronucleaires	41
I-21	Principales caractéristiques histologiques des muscles de patients atteints de la forme autosomique dominante des myopathies centronucleaires	41
I-22	Myopathie à cores centraux	42
I-23	Mise en évidence d'agrégats tubulaires sur une biopsie musculaire de patients	43
I-24	Papules de Gottron et rash héliotrope du visage	46
I-25	Aspect histologique d'un muscle de patient atteint de polymyosite	47
I-26	Aspect histologique d'un muscle de patient atteint de myosite à inclusions	49
I-27	Atteintes musculaires et amyotrophiques typiques de la myosite à inclusions	49
I-28	Aspect histologique d'un muscle de patient atteint de myopathie nécrosante auto immune	49
II-1	Indice de masse corporelle chez les garçons de 0 à 18 ans	58
II-2	Indice de masse corporelle chez les filles de 0 à 18 ans	53
II-3	La légende des arbres pédigrées	68
III-1	la répartition de l'échantillon selon l'âge	71
III-2	Distribution des myopathe selon le sexe	72
III-3	Répartition des patients selon l'origine géographique	73
III-4	Répartition de l'échantillon selon leur niveau socioéconomique	73

III-5	la répartition de l'échantillon selon la présence ou l'absence des antécédents familiaux	75
III-6	Répartition de l'échantillon en fonction de l'IMC	76
III-7	Répartition de l'échantillon en fonction de la présence d'un Retard psychomoteur	77
III-8	Répartition de l'échantillon en fonction de la présence des problèmes cardiaques	78
III-9	Répartition de l'échantillon en fonction de la présence des problèmes respiratoires	78
III-10	Répartition de l'échantillon en fonction de la présence des problèmes ORL	79
III-11	Répartition de l'échantillon en fonction de présence des troubles de vision	79
III-12	Répartition de l'échantillon en fonction en fonction de la présence des problèmes rénaux	80
III-13	Répartition des malades selon l'âge d'apparition de la maladie et le sexe	84
III-14	Répartition des patients atteints de la myopathie selon la sévérité de la maladie	85
III-15	La répartition des patients atteints de la myopathie selon l'évolution de la maladie (progressive ou non)	85
III-16	Arbre généalogique de la famille 01	87
III-17	Arbre généalogique de la famille 02	89
III-18	Arbre généalogique de la famille 03	90
III-19	Arbre généalogique de la famille 04	91
III-20	Arbre généalogique de la famille 05	93
III-21	Arbre généalogique de la famille 06	94
III-22	Arbre généalogique de la famille 07	94
III-23	Arbre généalogique de la famille 08	97
III-24	Arbre généalogique de la famille 09	98
III-25	Arbre généalogique de la famille 10	99
III-26	Arbre généalogique de la famille 11	100

III-27	Arbre généalogique de la famille 12	100
III-28	Arbre généalogique de la famille 13	101
III-29	Arbre généalogique de la famille 14	102
III-30	Arbre généalogique de la famille 15	103
III-31	Arbre généalogique de la famille 16	104
III-32	Arbre généalogique de la famille 17	105
III-33	Arbre généalogique de la famille 18	106
III-34	Arbre généalogique de la famille 19	107
III-35	Arbre généalogique de la famille 20	108

Liste des tableaux

N	Tableau	page
I-1	Caractéristiques fonctionnelles, structurales et métaboliques des différents types de fibres musculaires squelettiques	09
I-2	Principales affections musculaires	21
I-3	Corrélation entre la taille de l'expansion et la forme clinique de la pathologie	26
I-4	Dystrophies musculaires des ceintures de transmission autosomique récessive (LGMD1)	29
I-5	Dystrophies musculaires des ceintures de transmission autosomique récessive (LGMD2)	30
I-6	Classification des myopathies métaboliques	34
I-7	Principales myopathies inflammatoires	45
II-1	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	66
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	74
III-3	Répartition de l'échantillon selon la présence ou l'absence du mariage consanguin	76

III-4	Répartition des patients selon quelques paramètres hématologiques	81
III-5	Répartition de l'échantillon en fonction du dosage de la créatinine	82
III-6	Répartition des patients selon le dosage de la transaminase	82
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	83
III-12	Répartition des patients selon le dosage de HDL	84
III-13	Caractéristiques des malades de la famille 1	87
III-14	Caractéristiques des malades de la famille 2	88
III-15	Caractéristiques des malades de la famille 3	90
III-16	Caractéristiques des malades de la famille 4	91
III-17	Caractéristiques des malades de la famille 5	93
III-18	Caractéristiques des malades de la famille 6	94
III-19	Caractéristiques des malades de la famille 7	95
III-20	Caractéristiques des malades de la famille 8	96
III-21	Caractéristiques des malades de la famille 9	98
III-22	Caractéristiques des malades de la famille 10	99
III-23	Caractéristiques des malades de la famille 11	99
III-24	Caractéristiques des malades de la famille 12	100
III-25	Caractéristiques des malades de la famille 13	101

III-26	Caractéristiques des malades de la famille 14	102
III-27	Caractéristiques des malades de la famille 15	103
III-28	Caractéristiques des malades de la famille 16	104
III-29	Caractéristiques des malades de la famille 17	105
III-30	Caractéristiques des malades de la famille 18	106
III-31	Caractéristiques des malades de la famille 19	107
III-32	Caractéristiques des malades de la famille 20	108

Table des matières

ملخص

Abstract

Résumé

Remerciements

Dédicaces

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Avant-Propos

Introduction

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

Partie I : Le muscle strié

I. 1. Définition	P 5
I. 2. Types de muscles	P 5
I. 3. Physiologie du muscle strié	P 6
I. 3.1. Structure et organisation du muscle strié	P 6
I. 3. 1. 1. Fibre musculaire	P 8
I. 3. 1. 2. Sarcomère	P 9
I.3.1.3. Filaments.....	P 10
I. 3. 2. Fonctionnement et propriétés du muscle strié	P 11
I. 3. 2. 1. Contraction musculaire	P 11
I. 3. 2. 2. La modulation calcique.....	P 12
I. 3. 2. 3. Le couplage excitation-contraction.....	P 13

I. 3. 2. 4. Le relâchement musculaire.....	P 15
I. 3. 2. 5. La plasticité musculaire.....	P 15
I. 3. 2. 6. Régénération/dégénération.....	P 15
I. 3. 2. 7. l'homéostasie musculaire.....	P 17
I. 3. 2.8. sarcopénie	P 17
I. 3. 2. 9. Hyperplasie/hypertrophie.....	P 18
I. 4. Le myocarde : un muscle strié unique.....	P 19

Partie II : Pathologie musculaires

II. 1. Les myopathies d'origine génétique.....	P 22
II. 1. 1. Classification.....	P 22
II. 1.1.1. Les dystrophies musculaires	P 22
A. La dystrophie musculaire de Duchenne	P 23
B. dystrophie musculaire de Becker (BMD)	P 25
C. La dystrophie myotonique.....	P 26
D. Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (FSHD)	P 27
E. Dystrophie des Ceintures.....	P 28
F. Les dystrophies musculaires congénitales.....	P 33
II. 1.1.2. Myopathie métabolique.....	P 33
A. Les glycogénoses.....	P 35
B. Lipidoses.....	P 37
C. Myopathie mitochondrial.....	P 38
II. 1. 1. 3. Myopathie congénital.....	P 38
A. les myopathies à agrégat protéique.....	P 39
B. Les myopathies centronucléaires et myotubulaires.....	P 40
C. Les myopathies à cores.....	P 42
D. Les myopathies congénitales rares.....	P 43
II. 2 Myopathie inflammatoire.....	P 44

II. 2. 1. Définition.....	P 44
II. 2. 2. Classification.....	P 45
II. 2. 2. 1. Dermatomyosite.....	P 46
II. 2. 2. 2. Polymyosite.....	P 47
II.2.2.3. Myosite à inclusions.....	P 48
II.2.2.4. La myosite « de chevauchement » ou overlap myositis.....	P50
II.2.2.5. myopathie nécrosante à médiation auto-immune.....	P 50
II.2.2.6. myosite associée aux cancers.....	P51
II.2.3. Les traitements des myopathies inflammatoires.....	P51

Chapitre II : Matériels et méthodes

1. L'objectif de l'étude.....	P 53
2. Lieu et période de l'étude	P 53
3. Échantillons.....	P 54
4. Critères d'inclusion.....	P 54
5. Critères d'exclusion.....	P 55
6. Déroulement de l'enquête.....	P55
7. Pré-test et validation de l'instrument de collecte.....	P55
8. Questionnaire.....	P 55
9. Contraintes	P 56
10. Les données sociodémographiques.....	P 57
11. Les données anthropométriques	P 58
12. Prélèvements sanguins.....	P 61
13. Le bilan biologique	P 61
14. Paramètres spécifiques aux myopathes.....	P 65
15. Arbres généalogiques (pédigrées)	P 67
15. 1. Pédigrées	P 67
15. 2. Analyses de la ségrégation familiale	P 67
15. 3. Consanguinité	P 67
15. 4. La légende.....	P 68
16. Traitements des données.....	P 68

Chapitre III : Résultats

Partie I : Paramètres sociodémographiques, anthropométriques, cliniques et biochimiques.....	P 71
I. 1. 1. paramètres sociodémographiques.....	P 71
I. 1. 1. 1. Répartition de l'échantillon selon la tranche d'âge.....	P 71
I. 1. 1. 2. Répartition des patients en fonction du sexe.....	P 71
I. 1. 1. 3. Répartition des malades atteints de la myopathie selon l'origine géographique.....	P 73
I. 1. 1. 4. Etat socioéconomique.....	P 73
I. 1. 1. 5. Niveau d'instruction.....	P 74
I. 2. Antécédents familiaux et mariage consanguine.....	P 75
I. 2. 1. Antécédents familiaux.....	P 75
I. 2. 2. Mariage consanguin.....	P 75
I. 3. Paramètres anthropométriques et cliniques.....	P 76
I. 3. 1. Indice de masse corporelle (IMC).....	P 76
I. 3. 2. Dépistage des complications.....	P 77
I. 4. Paramètres biochimiques.....	P 80
I. 5. Paramètre spécifique au groupe malade.....	P 84
I. 5. 1. Répartition des myopathes selon l'âge d'apparition de la maladie et le sexe.....	P 84
I. 5. 2. Installation de la maladie.....	P 85
I. 5. 2. 1. Répartition des malades en fonction de la sévérité de la maladie.....	P 85
I. 5. 2. 2. Répartition des malades en fonction de l'évolution de la maladie.....	P 85

Partie I : Arbres généalogiques

Les arbres généalogiques.....	P 87
-------------------------------	------

Chapitre IV : Discussion

Conclusion

Références bibliographiques

Annexe

Avant-propos

Nous sommes en 2018, une femme vient de mettre au monde un enfant myopathe. Inquiétée par le pessimisme de son médecin de famille, elle décide d'aller consulter un grand Professeur de l'Hôpital algérien très réputé. Au cours de la consultation, elle interroge ce Grand Patron :

- Professeur, cette maladie est-elle héréditaire ? Je vous pose cette question parce que je m'inquiète au sujet de la descendance future de mes autres enfants.

- Absolument pas ! Soyez totalement rassurée sur ce point. Il a bien été observé dans quelques familles des récurrences de myopathie mais ceci est tout à fait exceptionnel et dû au hasard. Soyez sans crainte : la myopathie n'a rien à voir avec la génétique.

Ce très éminent professeur confirmait ce qu'avait dit le médecin généraliste et corroborait l'opinion de l'ensemble de la communauté médicale.

Cette triste anecdote ne doit pas, maintenant, donner matière à ironiser ou à critiquer, mais nous devons en tirer deux leçons : la première est que si la médecine n'est pas une science exacte elle est souvent une science dogmatique, la seconde est que l'exception ne confirme pas la règle, mais peut nous aider à la découvrir.

La première leçon s'adresse à tous ceux qui exercent la médecine, la seconde devrait être méditée chaque matin par ceux qui se consacrent à la recherche médicale.

Introduction

Les maladies neuromusculaires font partie des maladies génétiques, sont définies comme un groupe de pathologies hétérogènes entraînant un dysfonctionnement de la motricité. Elles affectent le système nerveux périphérique (SNP) et principalement un des constituants de l'unité motrice en fonction de la pathologie : les muscles (myopathie, myosite).

La traduction clinique commune de ces affections est en priorité l'apparition d'une faiblesse des muscles squelettiques, de spasmes, de perturbations sensorielles et d'altérations des réflexes ostéo-tendineux.

L'âge, la topographie, l'intensité, la gravité et l'évolution sont hétérogènes selon la pathologie. En plus de l'atteinte de la motricité, peuvent s'ajouter des troubles des fonctions cardio-respiratoires et digestifs [1].

La consanguinité est la principale cause de nombreuses maladies héréditaires, notamment les pathologies à transmission récessive.

Une estimation grossière montre que près de la moitié de tous les musulmans dans le monde sont consanguins:

- Au Pakistan, 70% de tous les mariages se font entre cousins germains et en Turquie, le chiffre se situe entre 25% et 30%. Au Soudan (Afrique du Nord-Ouest), en Lybie (Afrique du Nord-Est) et en Arabie Saoudite où le pourcentage de femmes mariées âgées de 15 à 49 ans avec un parent est de 40 à 50%. Dans ces cas-là, il s'agit d'une crise sanitaire majeure car d'ici quelques générations la descendance de ces mariages pourrait avoir de nombreux problèmes physiques ou mentaux.
- En Occident, Les pourcentages sont plus faibles peut-être parce qu'il y a moins de chance de se marier avec une personne de la même famille ou parce que l'éducation pour la santé est meilleure [2].
- En Algérie, la consanguinité est à l'origine de plusieurs maladies génétiques, sans compter les problèmes neurologiques, ainsi les chiffres parlent d'eux-mêmes : la moyenne de consanguinité en Algérie est de 38,30% et varie selon les régions du pays. Bir El-Ater commune de la Wilaya de Tébessa vient en tête du classement avec un taux de 85% de cas de consanguinité, ce qui révèle que le phénomène nécessite une approche sociologique différente, notamment avec le lot d'anomalies

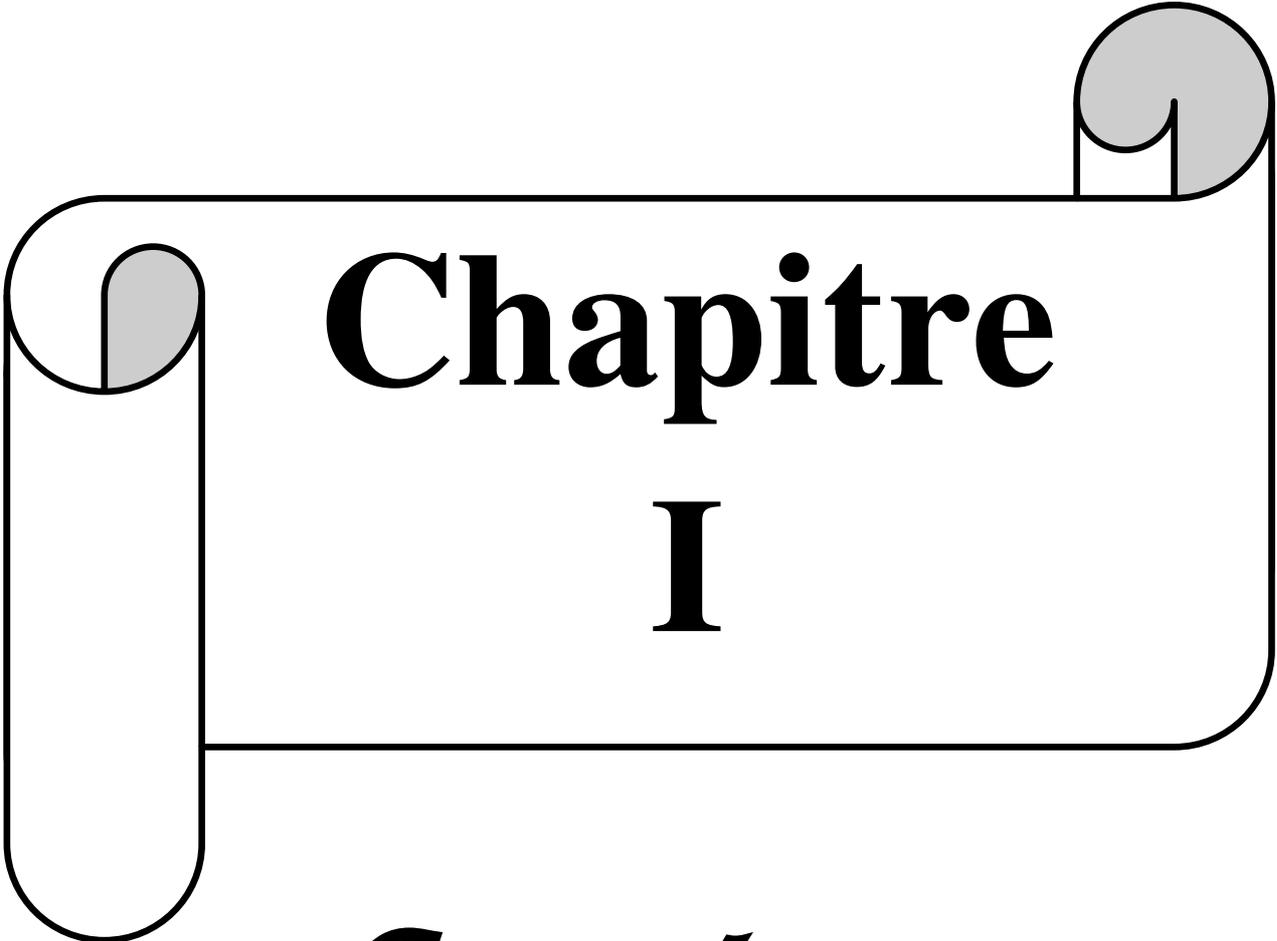
et de maladies souvent fâcheuses qui découlent des mariages consanguins, qui sont la plupart du temps l'origine des maladies génétiques, qui conduit à des anomalies congénitales observées à la naissance, ou même à un âge plus tardive. En effet, de récentes études scientifiques viennent de confirmer le danger des mariages interfamiliaux.

Dans ce travail nous nous sommes intéressées par l'un des types de maladies neuromusculaires, qui touche l'unité motrice, c'est : la myopathie.

Les myopathies peuvent donc être classées en fonction de leur physiopathologie, leur histologie, leur génétique, leur historique clinique, leur évolution, et même parfois en fonction de la répartition de l'atteinte [3].

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail était fixé à l'étude de :

- ✓ **Aspects épidémiologiques et cliniques:** consiste à recenser dans un premier temps le nombre de myopathes dans la ville et le sud de la wilaya de TEBESSA quelque soit le type de la myopathie (acquise ou héréditaire), et dans un deuxième temps, comparer une population de personnes atteintes de la myopathie avec une population témoin (personnes saines).
- ✓ **Aspect héréditaire :** qui s'orientait vers une étude génétique exprimée par la réalisation et l'analyse des arbres généalogiques.



Chapitre

I

Synthèse

Bibliographique

Partie I.

« *Muscle strié* »

I. Muscle strié

I. 1. définition

Le muscle est l'un des 4 types de tissu animal avec le tissu épithélial, le tissu conjonctif et le tissu nerveux [4]. Il représente environ 40% à 45% du poids corporel pour l'homme et 35% pour la femme [5]. L'exact nombre de muscles est difficile à évaluer en raison des différentes classifications utilisées, mais il existe environ 642 muscles principalement organisés par paires en raison de l'organisation bilatérale du corps humain [6]. 200 muscles pour les membres, 17 pour la tête et le cou, 200 pour le tronc et 50 pour les appareils et les organes [7]. Le rôle des muscles est de transformer une énergie chimique en énergie mécanique, générant ainsi mouvement et force. Ils possèdent également divers rôles métaboliques par la production de chaleur, le stockage d'acides-aminés et de carbohydrates [2], et sert aussi à la sécrétion de protéines de signalisation qui agissent de manière autocrine et paracrine [8].

I. 2. Types de muscles

Il existe 3 types de muscles: les **muscles lisses**, le **muscle cardiaque** et les **muscles squelettiques** [9] (Figure I.1).

- **le muscle strié squelettique** : ce type de muscle assure le maintien de la posture et les mouvements du corps en réponse à l'influx nerveux. En se contractant, les muscles tirent sur les os ou la peau ce qui rend possible les mouvements qui animent le corps.
- **le muscle lisse** est composé de cellules mononuclées et assure le maintien des structures et l'élasticité de nombreux organes comme les artères, les veines, les viscères, etc...,
- **le muscle strié cardiaque** est fonctionné en permanence et assure la circulation du sang ainsi que l'apport continu de l'oxygène et des nutriments aux tissus [10].

Les muscles lisses et le muscle cardiaque ont la caractéristique d'être soumis à un contrôle involontaire exercé par le système nerveux végétatif et dans le cas particulier du cœur, un système électrique autonome, alors que les muscles squelettiques sont sous le contrôle du système nerveux volontaire [9].

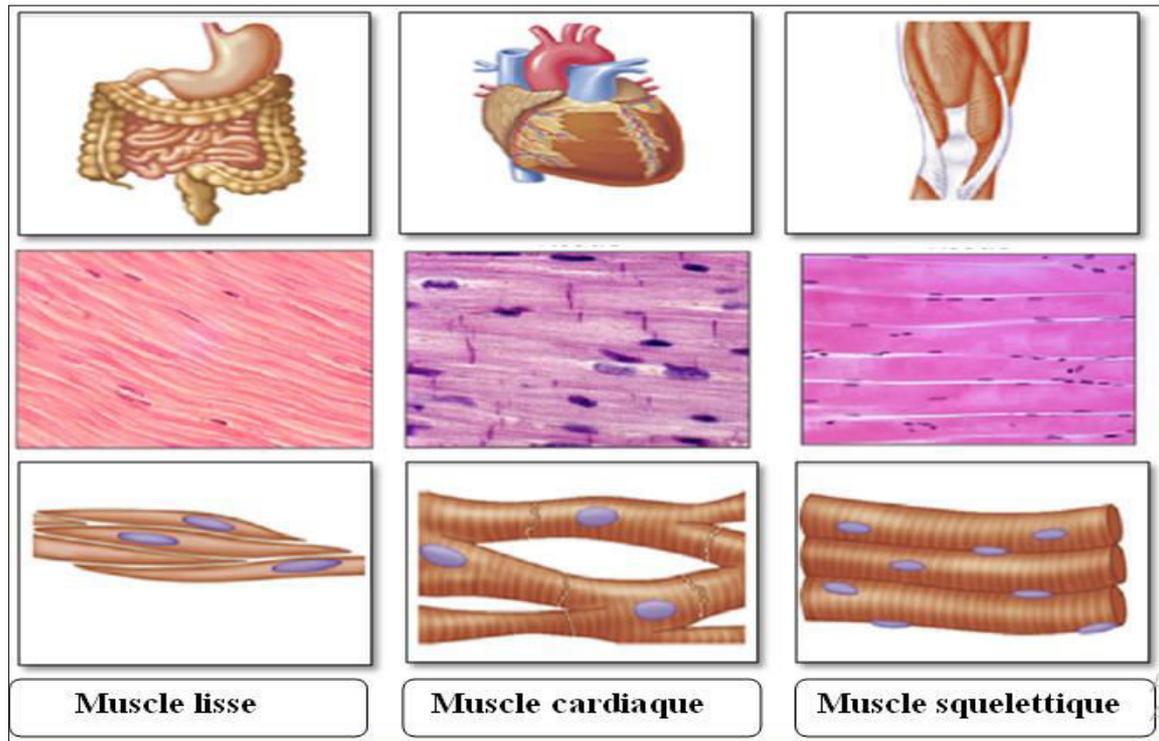


Figure I. 1. Tissus musculaires lisses, cardiaques et squelettiques.
 Ici sont présentées schématiquement les différences entre les sous-groupes de muscles. Exemple de la localisation et des organes constitués par les différents types de muscles (panneau supérieur), sections histologiques longitudinales fournissant une vue d'ensemble de la structure tissulaire (panneau central) et schéma de l'organisation cellulaire de chaque type de muscle (panneau inférieur)[6]

I. 3. Physiologie du muscle strié

I. 3. 1. Structure et organisation du muscle strié

Le muscle squelettique est composé principalement d'un ensemble de fibres musculaires squelettiques 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 [11].

Les composants des muscles squelettiques sont entourés par plusieurs couches de tissu conjonctif. Ce dernier a un rôle dans la structuration du muscle, ainsi que la protection de ses composants. Il abrite également les nerfs ainsi que les vaisseaux sanguins et lymphatiques [12] L'endomysium sépare chaque fibre musculaire, le périmysium englobe 10 à 100 fibres musculaires en faisceaux et l'épimysium, la couche extérieure, enveloppe tout le muscle. Ces membranes fournissent des fibres de collagène aux tissus conjonctifs qui attachent le muscle à d'autres structures, tels que les tendons et les os [9].

Après avoir traversé l'épimysium, les vaisseaux sanguins qui assurent la vascularisation du muscle donnent naissance à un fin réseau de capillaires qui gagne le périmysium puis l'endomysium pour vasculariser chaque fibre musculaire. Les prolongements des nerfs gagnent également le périmysium, ils se finissent en arborisation dont les ramifications se terminent dans la jonction neuromusculaire innervant les différentes fibres musculaires [13] (Figure I.2).

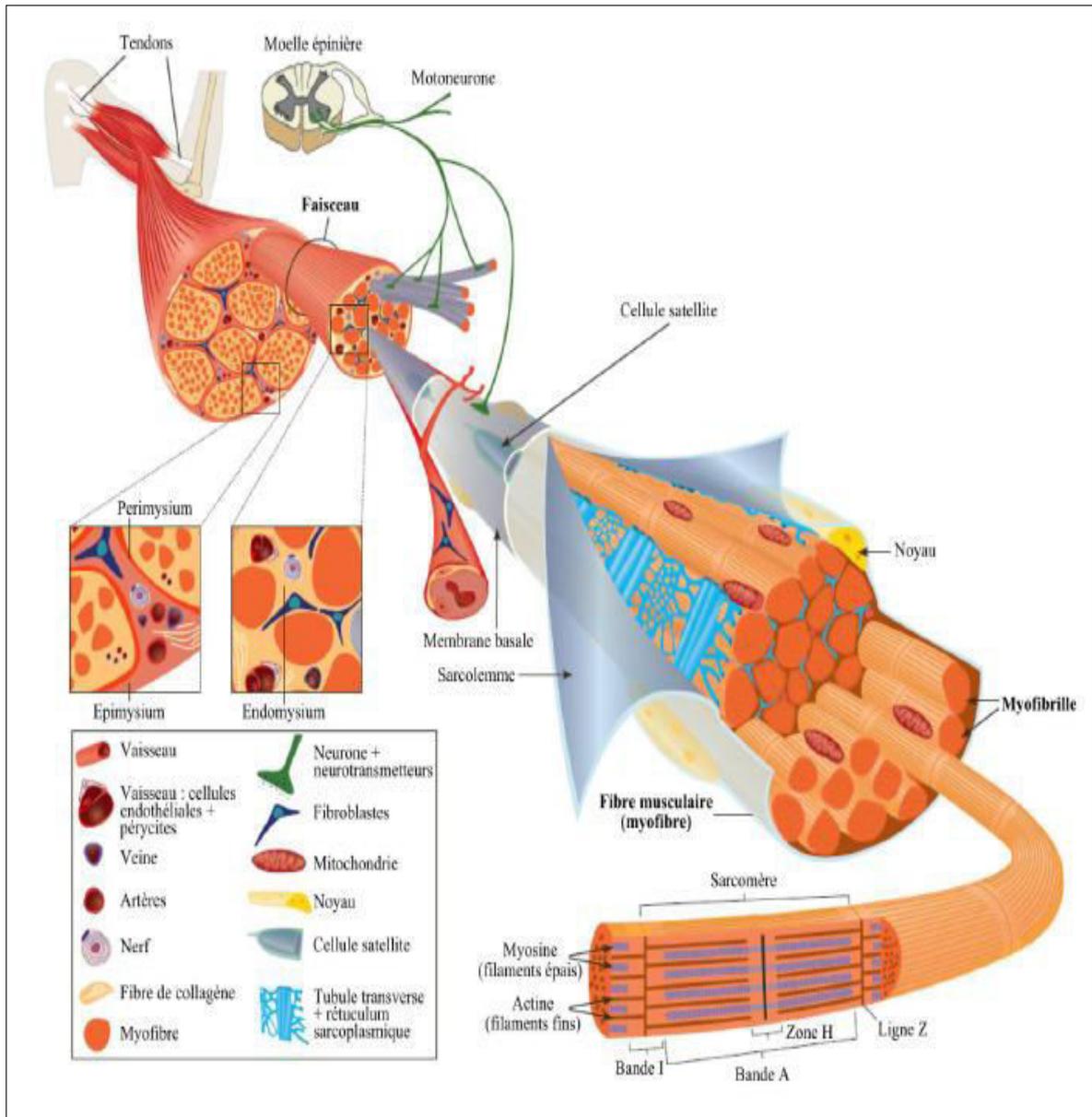


Figure I. 2. Représentation schématique des différents niveaux d'organisation du muscle squelettique. [14].

I.3.1.1. fibre musculaire

L'unité fondamentale du muscle squelettique est la fibre musculaire [15]. Les fibres musculaires, encore appelés myofibrilles, sont des cellules allongées d'un diamètre compris entre 10 et 100 µm [16]. Et leur longueur peut atteindre de 30 à 35 cm [17]. Chaque fibre musculaire provient de la fusion de plusieurs cellules non matures appelées myoblastes (Les myoblastes dérivent des cellules satellites qui contribuent à la croissance, la réparation et la régénération musculaire [18]. Au cours de la différenciation musculaire. Les myotubes formés à la suite de la fusion des myoblastes continuent le processus de différenciation pour former la fibre musculaire mature [19], dont les noyaux sont situés en périphérie du sarcoplasme (cytoplasme de la cellule musculaire) contre la face interne du sarcolemme (membrane plasmique du tissu musculaire). Ce dernier est électriquement excitable et invaginé, permettant ainsi la transmission de l'influx nerveux vers le centre de la fibre. A l'intérieur du sarcoplasme, le réticulum sarcoplasmique (réticulum endoplasmique du muscle) entoure les myofibrilles [20]. Les myofibrilles occupant la majorité de l'espace dans la fibre musculaire [2]. Elles sont l'unité de base de la contraction [21], Composées d'une succession de segments appelés sarcomères et délimitées à leurs deux extrémités par une strie Z [22]. Les myofibrilles s'étendent selon une organisation parallèle sur toute la longueur de la fibre en une structure tubulaire allongée, constituée de myofilaments dont les deux types majoritaires sont les filaments fins d'actine et épais de myosine [20 ; 23].

On distingue différents types de fibres musculaires en fonction de leur composition chimique, leur vitesse de contraction et leur fatigabilité.

- **Les fibres de type I**, sont riches en mitochondries et myoglobine donnant au tissu musculaire sa couleur rouge [17]. Fibre oxydative à contraction lente et résistante à la fatigue [24] (Tabl. I.1)
- **Les fibres de type IIb**, riches en glycogène et pauvres en mitochondrie et myoglobine. Fibre glycolytique à contraction très rapide et sensible à la fatigue [30].
- **Les fibres de type IIa**, dites intermédiaires riches en mitochondries et myoglobine, mais aussi en glycogène et donc capables de glycolyse anaérobie. Fibre oxydative à contraction rapide et aux propriétés métaboliques intermédiaires [24].

Tableau I. 1. Caractéristiques fonctionnelles, structurales et métaboliques des différents types de fibres musculaires squelettiques [25].

Caractéristique	Fibres type I	Fibres type IIa	Fibres type IIb
Caractéristiques fonctionnelles			
Vitesse de contraction	Lente (100 à 200 ms)	Rapide	Rapide (40ms)
Force de contraction	Faible	Elevée	Elevée
Caractéristiques structurales			
Couleur	Rouge	De rose à rouge	Blanche
Diamètre des fibres	Petit	Intermédiaire	Grand
Mitochondrie	Nombreuses	Intermédiaire	Rares
Vascularisation	Elevée	Moyenne	Faible
Caractéristiques Métaboliques			
Métabolisme	Oxydatif	Oxydatif /Glycolytique	Glycolytique
Voie principale de synthèse de l'ATP	Aérobie	Mixte	Glycolyse anaérobie
Réserves en glycogène	Faible	Moyenne	Elevée
Résistance à la fatigue	Elevée	Intermédiaire	Faible
Activités pour lesquelles chaque fibre est adaptée			
	Activités d'endurance	Mouvements d'intensité et de durée moyenne. (type 400 m)	Mouvements puissants ou intense de Courte durée

I.3.1.2. Sarcomère

L'unité contractile du muscle appelée sarcomère est formée par les myofilaments. Ces derniers sont constitués de deux principales protéines que sont l'actine (filaments fins) et la myosine (filaments épais) dont l'interaction est responsable de la contraction du muscle et la génération de force [24].

Les filaments d'actine sont reliés à ligne Z, elle-même composée d'un assemblage macromoléculaire où se trouvent entre autres les protéines a-actinine, téléthonine, g-filamine, myotiline, obscurine, titine, nébuline [19].

Le sarcomère contient aussi d'autres protéines qui participent à la régulation de la contraction, à la structure du cytosquelette, au couplage excitation/contraction, à la libération d'énergie et à la production de la force (**figure I. 3**).

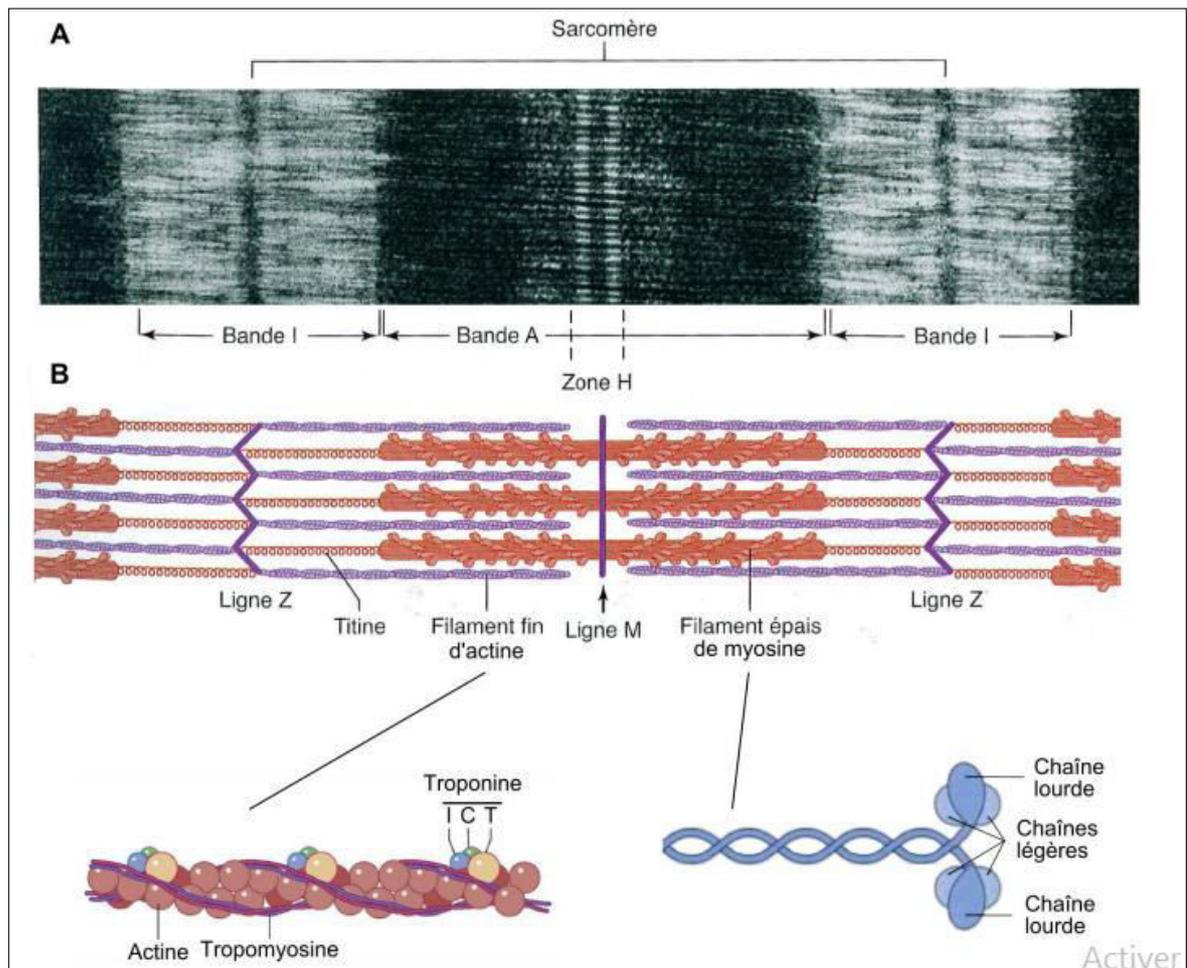


Figure I. 3. Structure d'un sarcomère : unité fonctionnelle du muscle.

Observation d'un sarcomère en microscopie photonique (A). Représentation schématique d'un sarcomère et des protéines essentielles à sa structuration (B) [26; 27; 28].

I. 3. 1. 3. Filaments

Les myofilaments sont constitués de différentes protéines contractiles présentes dans la majorité des types cellulaires, mais plus abondantes dans le muscle [20].

Les filaments fins sont principalement constitués d'actine et de protéines régulatrices : la tropomyosine et la troponine. L'actine, une protéine globulaire (actine G) qui se polymérise en double filet hélicoïdal (actine F) nécessite l'hydrolyse de l'ATP en ADP pour sa polymérisation [29]. Il existe 3 types d'actine, a, b, g, mais l'actine a est la sous-famille exprimée dans le muscle [30].

La tropomyosine s'étend sous forme d'un dimère le long de l'actine et bloque les sites de liaison à la myosine en absence de liaison du calcium à la troponine [31].

I. 3. 2. Fonctionnement et propriétés du muscle strié

I. 3. 2. 1. Contraction musculaire

Le muscle squelettique est composé de vaisseaux sanguins, de cellules musculaires, de tissus conjonctifs et de nerfs. L'irrigation sanguine d'un muscle comprend des artères pour un approvisionnement plus ou moins continu en oxygène nécessaire pour la contraction des cellules musculaires, des veines pour évacuer les déchets métaboliques après une contraction, et des capillaires dont la taille peut être modulée au cours d'un étirement ou d'une contraction [17].

La contraction du muscle squelettique est sous le contrôle de motoneurones qui sont en contact direct avec les myofibre (**figure I.4**). Le point de contact entre la myofibre et le nerf est appelé jonction neuro-musculaire et est composé de l'axone pré-synaptique, de la fente synaptique et de l'aire post-synaptique de la myofibre.

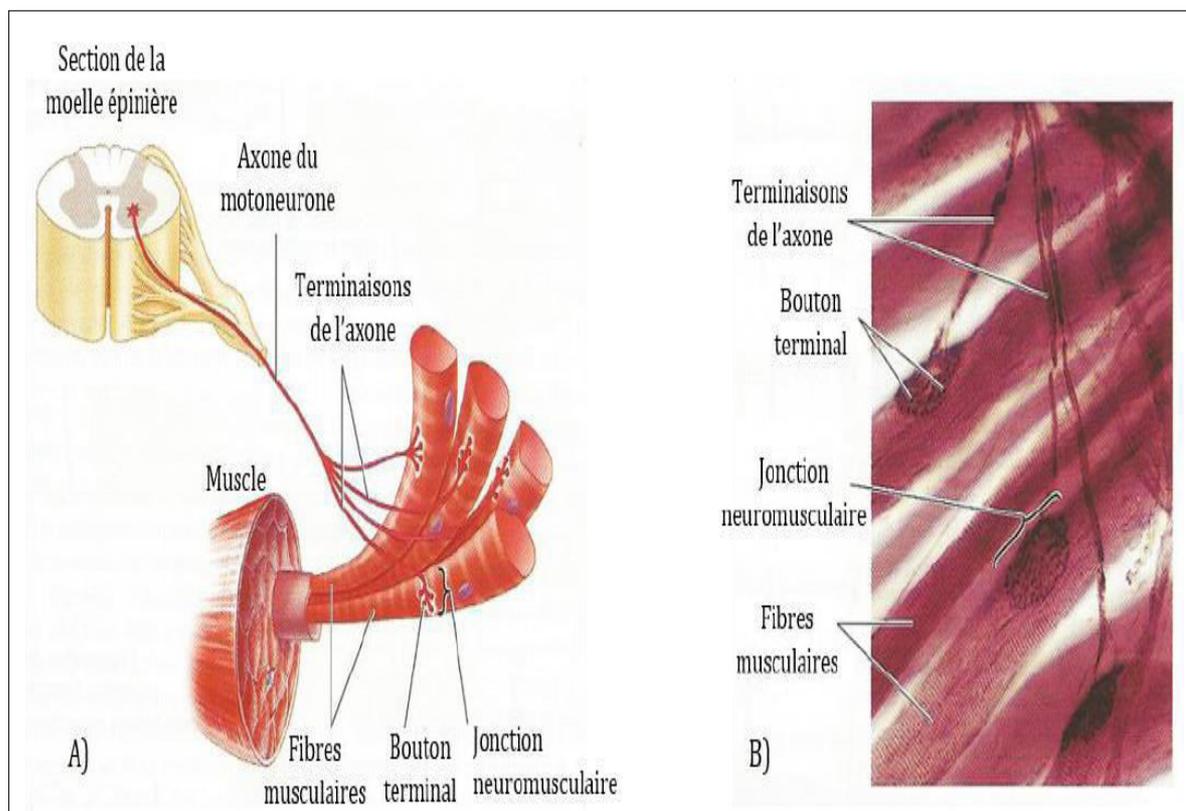


Figure I. 4. Motoneurone innervant un muscle squelettique.

En atteignant le muscle squelettique, le neurone moteur (motoneurone) se ramifie ; chaque ramification forme une jonction avec une seule cellule musculaire (fibre musculaire).

A) Représentation schématique B) Jonctions neuromusculaires observées en microscopie électronique

D'après « physiologie humaine – 3ème édition » Scherwood

La force de contraction musculaire dépend des conditions mécaniques dans lesquelles le muscle est placé. On distingue trois types de contraction.

- **Contraction isotonique** : le muscle se raccourcit ou s'allonge et développe une force constante [6; 32].
- **Contraction isométrique** : à longueur constante le muscle développe une force. Cette contraction est très importante car c'est l'état des muscles qui stabilisent les articulations pendant que d'autres sont en mouvement [33 ; 2].
- **Contraction auxotonique** : la contraction s'effectue à charge et à longueur variable [29].

I. 3. 2. 1. Modulation calcique

La base de l'activité contractile du muscle squelettique repose sur la modulation de la concentration cytoplasmique de Ca^{2+} . Cette modulation fait intervenir une série d'étapes constituant le **cycle excitation-contraction-relaxation**, événement menant à la contraction musculaire. Au repos, le réticulum sarcoplasmique qui entoure les fibres musculaires est un élément de stockage du calcium où il est retenu par la calsequestrine. Le réticulum émet à intervalles réguliers des protubérances appelées citernes terminales, au niveau desquelles se trouvent également des invaginations de la membrane plasmique, les tubules transverses (tubules T). Les points de jonction entre réticulum sarcoplasmique et tubule T sont appelés triades ou **jonctions triadiques**, un tubule T interagissant avec deux citernes terminales pour former une jonction localisée au niveau de la strie Z des myofibrilles [20].

En réponse à la stimulation de son nerf moteur, la fibre musculaire développe un potentiel d'action qui se propage le long du sarcolemme jusque dans les tubules T. L'arrivée d'une vague de dépolarisations au niveau des tubules T entraîne l'ouverture de canaux calciques voltage dépendant situés sur les citernes terminales, ce qui déclenche, au niveau de la jonction triadique, un **relargage massif du 32 Ca^{2+} sarcoplasmique** vers le cytoplasme suivant le gradient de concentration. Le calcium ainsi libéré se fixe à la troponine au niveau de sa sous-unité contractile, la troponine C, et déclenche *in fine* la contraction musculaire [20].

I. 3. 2 .2. Couplage excitation-contraction

Le terme couplage excitation-contraction est utilisé pour désigner, les étapes conduisant de l'excitation du sarcolemme à la contraction des myofibrilles au sein de la fibre musculaire [11].

Donc le lien fonctionnel entre la stimulation électrique de la fibre musculaire et sa contraction est appelé couplage excitation-contraction(EC) [34].

Les muscles sont composés d'un nombre important de fibres musculaires organisées en unités motrices. Une unité motrice représente l'ensemble des fibres innervées par un même motoneurone assurant ainsi une contraction synchronisée du muscle (**Figure I. 5 A**). La zone de contact entre le motoneurone et le muscle est appelée jonction neuromusculaire. Cette jonction est composée d'une zone pré-synaptique (partie terminale du motoneurone), intrasynaptique et post-synaptique (fibre musculaire et membrane musculaire) [35].

Lors du processus de contraction, un potentiel d'action va se propager le long du motoneurone et arriver dans l'espace pré-synaptique (**Figure 05 B**). Les canaux calcium voltage dépendant vont alors s'ouvrir permettant au calcium d'entrer dans le neurone et permettre la libération d'acétylcholine (ACh) au niveau de l'espace intra-synaptique. L'acétylcholine va alors cibler les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChR) au niveau de la membrane post-synaptique. Cela provoque l'ouverture de canaux sodiques au niveau du sarcolemme provoquant une entrée d'ions sodium. Il en résulte une dépolarisation membranaire et une production d'un potentiel d'action qui va se propager le long du sarcolemme [36]. Le sarcolemme a la particularité de se prolonger vers l'intérieur de la fibre musculaire pour permettre au potentiel d'action d'atteindre le coeur de la fibre musculaire formant ainsi les tubules transverses (tubules T) [37] (**Figure I.5 B**). Au niveau des tubules T, le potentiel d'action va activer le récepteur à la dihydropyridine (DHPR), qui va activer le récepteur à la ryanodine (RyR1) localisé au niveau de la membrane du réticulum sarcoplasmique qui fait face aux tubules T [38; 39; 40; 41] (**Figure I.5 B**).

Cette activation va permettre un relargage de calcium du réticulum sarcoplasmique dans le sarcoplasme (le calcium sort du réticulum sarcoplasmique en passant par RyR) (RyR1 et RyR2 sont exprimées respectivement dans le muscle squelettique et le myocarde), Cette libération entraîne la fixation du calcium sur la troponine C [42 ; 43]. Un décrochage du complexe troponine-tropomyosine du filament d'actine a alors lieu, ce qui va permettre aux têtes de myosine de se fixer sur les filaments d'actine. Les têtes de myosine ainsi

fixées vont alors pivoter (processus dépendant de l'ATP) ce qui va provoquer un glissement des filaments fins entre les filaments épais. Cela va induire un rapprochement des lignes Z successives de chaque sarcomère conduisant à un raccourcissement général des myofibrilles. La contraction a lieu tant que de l'ATP est présent et que la concentration en calcium dans le sarcoplasme est suffisante pour lever l'inhibition de la liaison entre l'actine et la myosine par la troponine C. [44; 45; 46].

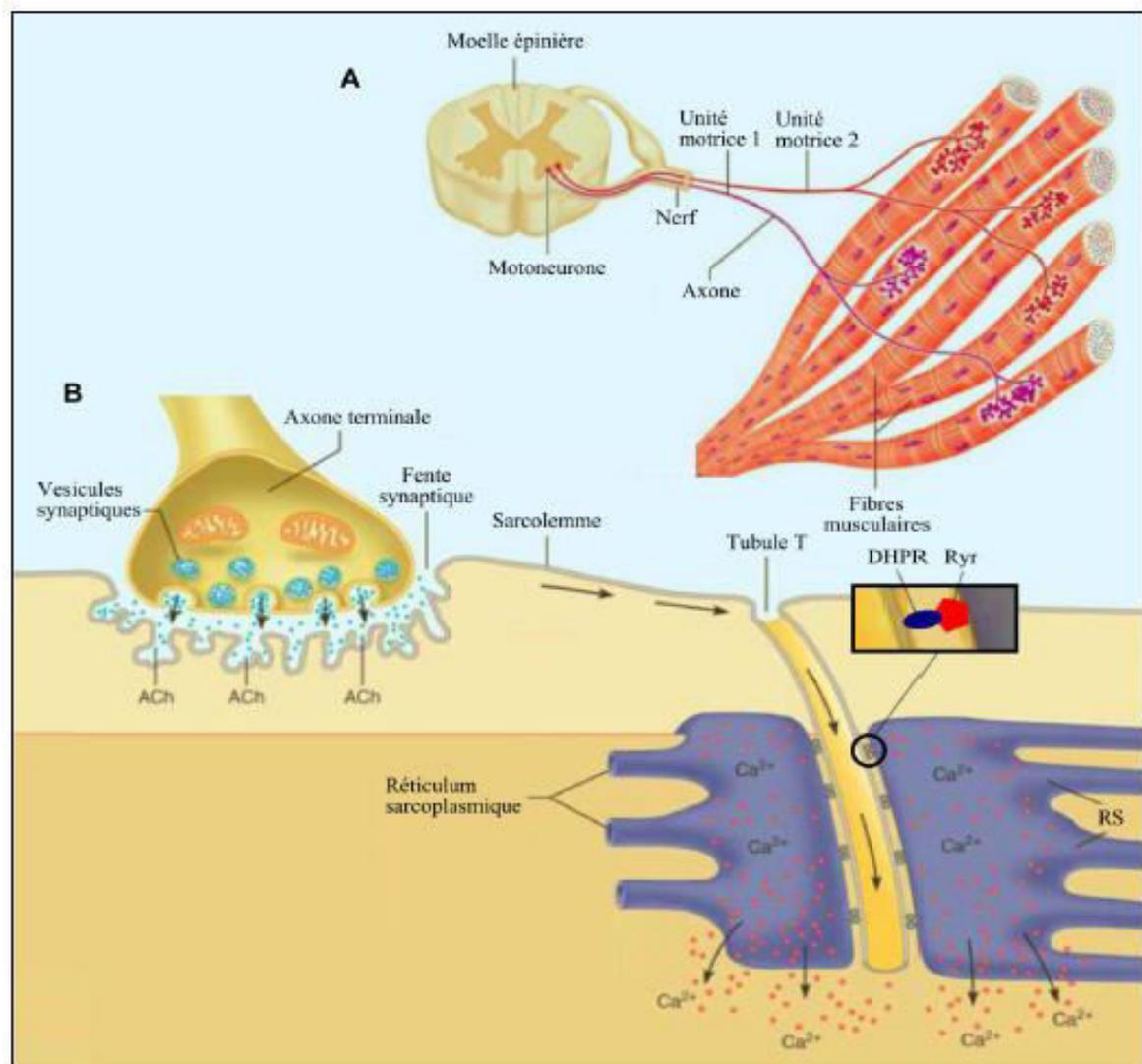


Figure I. 5 : Représentation schématique du couplage excitation-contraction.
Schéma représentant deux unités motrices (A) et le couplage excitation-contraction à partir du motoneurone jusqu'au relargage du calcium dans le sarcoplasme (B)[47].

Tout au long de notre vie, l'intégrité du muscle squelettique peut être perturbée par de nombreuses causes diverses incluant les traumatismes directs comme les lacérations ou les claquages, ou indirectes incluant les maladies et le vieillissement [17].

I. 3. 2. 3. 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+} intrasarcoplasmique, la relaxation totale n'étant permise qu'après le retour final du Ca^{2+} sarcoplasmique à sa concentration basale.

Trois isoformes de la protéine existent : SERCA1 exprimée dans les muscles squelettiques rapides : SERCA2 exprimée dans le cœur et les muscles squelettiques lents et SERCA3 dans les cellules lymphoïdes et les cellules endothéliales. Deux ions Ca^{2+} sont pompés par le réticulum sarcoplasmique en échange de deux ou trois ions H^+ lorsqu'une molécule d'ATP est hydrolysée [48 ; 29].

I. 3. 2. 4. Plasticité musculaire

Le tissu musculaire strié squelettique joue un rôle primordial dans le maintien postural et la production de mouvements. C'est un tissu qui présente une capacité d'adaptation exceptionnelle, que l'on définit comme étant sa plasticité [49]. Cette plasticité repose en grande partie sur la balance entre processus anaboliques et cataboliques, responsables de l'homéostasie musculaire, concourant ainsi à un équilibre et une régulation fine de notre masse musculaire. Ces mécanismes de protéosynthèse et de protéolyse sont régulés par des voies de signalisation, elles-mêmes influencées par une multitude de facteurs incluant le stress mécanique, l'activité contractile, la disponibilité en nutriments ou encore de nombreuses hormones [50; 51 ; 52 ; 53].

I. 3. 2. 5. Régénération/dégénération

Depuis de nombreuses années, un bon nombre de publications ont démontré une perte de masse musculaire rapide et importante dans différentes situations de déconditionnement musculaire chez l'animal et chez l'homme [54; 55 ; 56 ; 57 ; 58 ; 59]. L'étude de (Manini *et al.*, 2007) a par exemple montré, chez l'homme, une diminution d'environ 7% du volume musculaire (mollet et cuisse) après 4 semaines d'inactivité et des valeurs similaires ont été retrouvées au niveau des adducteurs après 20 jours d'alitement [58].

Les cellules de muscle squelettique sont relativement stables et ont un renouvellement de leurs noyaux faible puisque environ 1 à 2% des noyaux sont remplacés chaque semaine [60].

Cependant, dans des conditions particulières comme des traumatismes ou des lésions musculaires, la capacité de renouvellement est augmentée permettant ainsi au muscle de se régénérer de manière rapide et étendue. La capacité de régénération du muscle squelettique est rendue possible par la présence de cellules quiescentes appelées cellules satellites localisées sous la lame basale qui entoure les fibres musculaires (**Figure I. 6**). La proportion de cellules satellites dans le muscle squelettique humain est d'environ 15% des noyaux totaux à la naissance, entre 6% et 10% à 2 ans et d'environ 4% chez l'adulte [61].



Figure I. 6 : Cellule satellite sur une fibre musculaire isolée.

La fibre musculaire a été étiquetée avec des anticorps dirigés contre la M-cadherine (rouge),

la desmine (vert) et un marquage des noyaux a été réalisé au DAPI (bleu). La M-cadherine 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 [62].

I.3.2.6. Homéostasie musculaire

Suite à un dommage, 3 phases se superposent afin de revenir à l'homéostasie musculaire. La première phase, dégénérative, se caractérise par la nécrose et l'inflammation du tissu lésé. Puis, suite à la clairance des débris cellulaires, de nouvelles fibres musculaires apparaissent qui expriment des chaînes lourdes de myosine embryonnaire et néonatale. Enfin, l'irrigation sanguine et l'innervation sont restaurées et de nouvelles cellules satellites sont mises en place [63].

➤ Si les cellules satellites sont épuisées, le muscle ne peut plus être réparé ce qui conduit à l'atrophie musculaire. Au fil du temps, les fibres musculaires diminuent en taille et en nombre, car ils ne sont pas réparés et sont progressivement remplacés par du tissu conjonctif et adipeux [64; 65].

I.3.2.7. Sarcopénie

Le terme « sarcopénie » a été proposé pour la première fois en 1988 pour décrire le déclin de la masse musculaire au cours du vieillissement [17; 66]. La sarcopénie est considérée comme un syndrome gériatrique caractérisé par une perte progressive et généralisée de la masse et de la force musculaire dont les conséquences peuvent être une invalidité physique, une qualité de vie réduite et le décès [67]. Parce que la force musculaire ne dépend pas exclusivement de la masse musculaire et que la relation entre la force et la masse n'est pas linéaire, la dynapénie ou perte de la force et de la fonction du muscle est aussi une des caractéristiques de la sarcopénie [68].

Les facteurs contribuant à la sarcopénie sont ceux liés aux changements hormonaux, nutritionnels, métaboliques et immunologiques qui affectent le système neuromusculaire menant à la perte des neurones moteurs et à l'atrophie des myofibres [69].

Comme les motoneurones et les fibres matures sont les cibles principales de la sarcopénie [70] et en absence de stress imposé au muscle, la perte expérimentale des cellules satellites n'altère pas directement la sarcopénie, mais augmente la fibrose musculaire liée à l'âge [71]. Cependant, les muscles âgés présentent un déclin dans le nombre et la fonction des cellules satellites [72] (Figure I. 7).

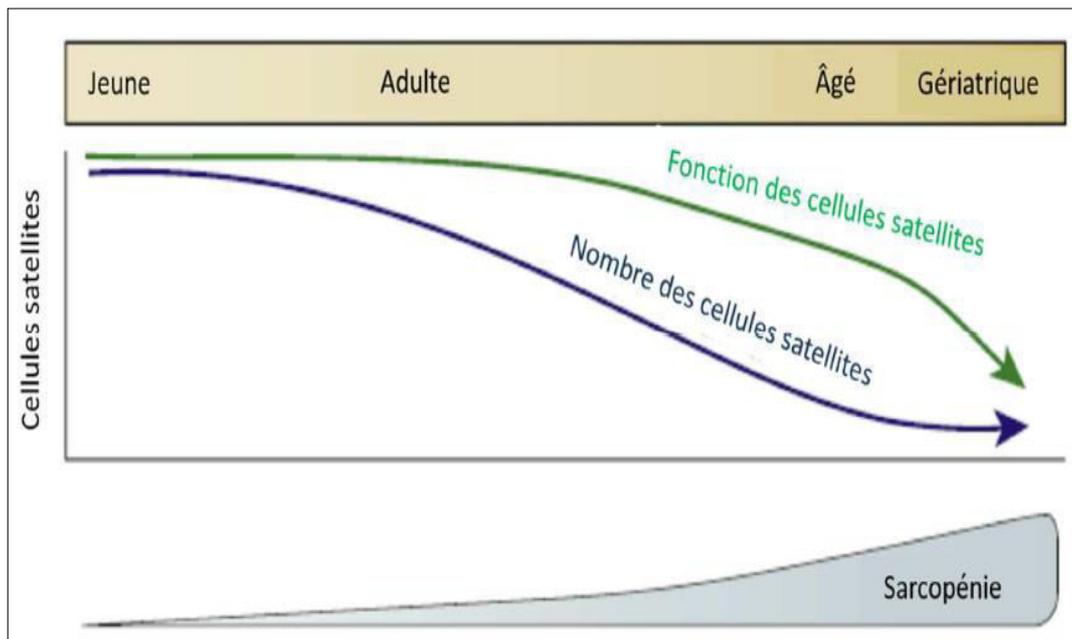


Figure I. 7. Déclin fonctionnel et numérique des cellules satellites avec l'âge.

Le nombre et les fonctions des cellules satellites chutent au cours du vieillissement. A un âge gériatrique avancé, les cellules satellites éprouvent un fort déclin dans leurs fonctions comparées aux cellules satellites âgées (ligne verte). Cependant, la diminution de la population totale de cellules satellites observée chez les personnes âgées n'est pas accentuée chez les personnes ayant atteint un âge gériatrique (ligne bleue) [72].

I .3. 2. 8. Hyperplasie/hypertrophie

L'homéostasie de la masse musculaire implique un équilibre entre la synthèse et la dégradation protéique, entre les processus anaboliques et cataboliques.

L'**hyperplasie** est un terme médical désignant une augmentation de volume d'un tissu ou d'un organe due à une augmentation du nombre de ses cellules, alors que l'hypertrophie définit une augmentation propre du volume des cellules. La masse musculaire augmente (hypertrophie) lors d'un excès de synthèse protéique alors que l'atrophie musculaire survient en cas d'excès de dégradation protéique [73].

L'altération de la fonction musculaire pourtant naturellement présents mais de manière variable chez l'homme, dans de nombreuses situations, pathologiques ou non, toutes intimement liées au phénomène de déconditionnement musculaire : sarcopénie [74; 75], inactivité [59], obésité et diabète de type II [76 ; 77 ; 78], dénervation [79; 80], rupture tendineuse [81; 82], régénération perturbée [83 ; 84] ou encore DMD [85; 86].

I. 4. Myocarde : un muscle strié unique

Le muscle cardiaque est un muscle creux à contraction involontaire. Il est très dépendant du métabolisme oxydatif et est continuellement actif. Par conséquent, le flux sanguin nécessaire au fonctionnement de celui-ci est important. En conséquence, un grand nombre de capillaires l'irriguent.

L'innervation du muscle cardiaque est de deux types: l'innervation intrinsèque et l'innervation extrinsèque. La première est essentielle au contrôle et à la régulation de la contraction du myocarde et est responsable de l'automatisme cardiaque. L'innervation extrinsèque, quant à elle, peut moduler le rythme cardiaque.

Le muscle strié cardiaque est un muscle constitué de cardiomyocytes qui forment un réseau tridimensionnel dans le myocarde. Une cellule cardiaque est une cellule qui ne possède qu'un noyau au contraire de la fibre musculaire. Comme le muscle squelettique, le muscle cardiaque est constitué de nombreux autres types cellulaires tels que les neurones, adipocytes, fibroblastes, cellules endothéliales et cellules du système immunitaire. Le muscle cardiaque ne possède pas de cellules comparables aux cellules satellites du muscle squelettique, les fibres cardiaques endommagées ne sont donc pas remplacées [9].

Partie I.I:

« *Pathologies*

musculaires »

II. Pathologie musculaires

Les maladies du muscle, se regroupent sous le terme de myopathie qui émane du grec «myo» signifiant le muscle et « patho » la souffrance, alors que les dystrophies musculaires sont des formes particulières de myopathies caractérisées par une dégénérescence (nécrose) des cellules musculaires.

La pathologie des myopathies distingue deux grands groupes selon que la maladie soit **héréditaire** ou **acquise** [20].

Les étiologies de ces myopathies regroupées dans le tableau ci-dessus [87].

Tableau I. 2 : Principales affections musculaires.

Myopathies génétiques
Myopathies congénitales
Myopathies myofibrillaires
Dystrophies Musculaires
Dystrophinopathies
Sarcoglycanopathies
Dystrophies congénitales
Dystrophie Facio-scapulo-humérale
Dystrophie oculopharyngée
Calpaïnopathies
Dysferlinopathies
Caveolinopathies
Dystrophie Emery-Dreyfus
Laminopathies et autres nucléopathies
Dystrophies myotoniques et autres myotonies
<i>Canalopathies</i>
<i>Myopathies métaboliques</i>
Glycogénoses
Lipidoses
Myopathies mitochondriales
+Myopathies inflammatoires
Myopathies inflammatoires idiopathiques
Myopathies nécrosantes auto-immunes
Sarcoidose musculaire
Myopathies infectieuses (bactériennes, virales, parasitaires)

II.1. Myopathies 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 parfois 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 [88].

II.1.1. Classification

II.1.1.1. Dystrophies musculaires

Les dystrophies musculaires (DM) constituent un groupe de maladies héréditaires hétérogène d'un point de vue clinique, génétique et aussi biochimique [89 ; 90].

Ces maladies sont toutes caractérisées par une faiblesse et une fonte musculaire progressive. Cette faiblesse musculaire progressive peut affecter les muscles des membres, du tronc ou de la face à des degrés variables.

Les dystrophies musculaires conduisent à une perte progressive des fonctions musculaires mais également dans certains cas à des difficultés respiratoires et dans les cas les plus graves à une mort prématurée [89 ; 90].

Elles ont été classées en fonction de l'âge d'apparition des symptômes (périnatal ou adulte), le mode de transmission (lié au chromosome X, autosomique dominant ou récessif) et le groupe musculaire initialement atteint (muscles des ceintures, muscles faciaux, proximaux ou distaux) [91]. Sur la base de la distribution des muscles principalement affectés, six formes principales peuvent être définies [90] (Figure I. 8).

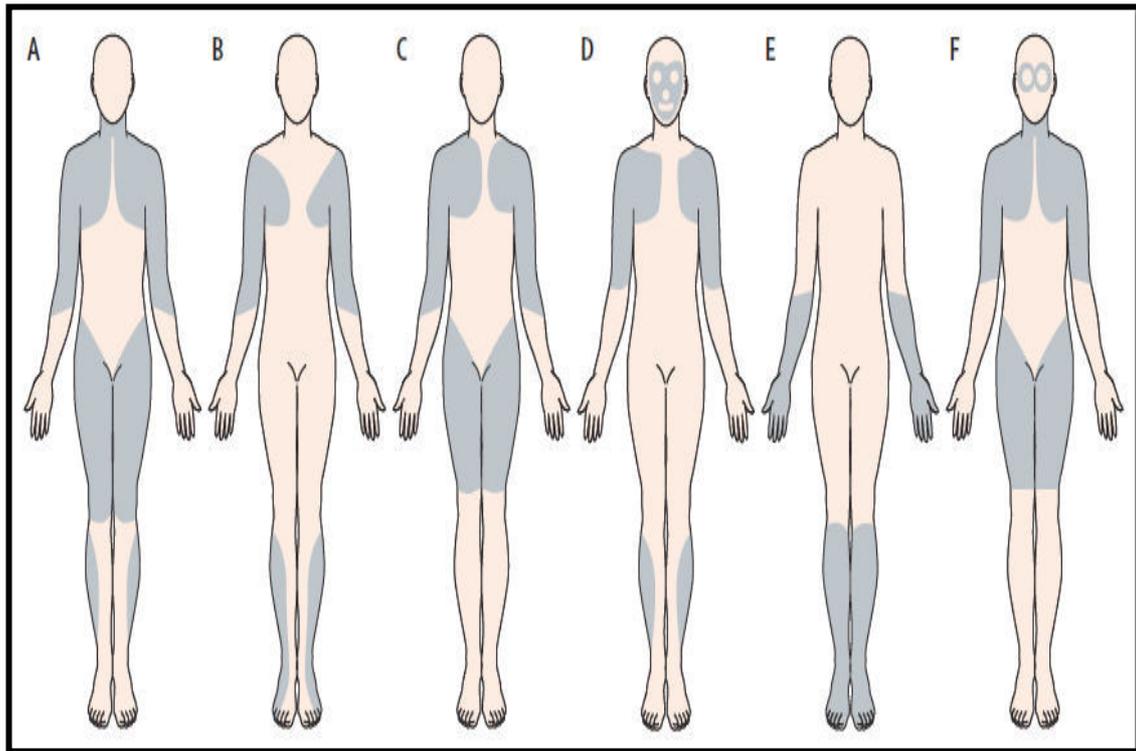


Figure I. 8 : Répartition de la faiblesse musculaire retrouvée dans les principaux groupes de dystrophies musculaires.

A- dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker, B- dystrophie musculaire d'Emery-Dreyfuss, C- dystrophie des ceintures, D- dystrophie fascioscapulohumeral, E- dystrophie musculaire distale, F- dystrophie musculaire oculopharyngée [92].

a. Dystrophie musculaire de Duchenne

- **Définition**

La forme la plus courante de dystrophie musculaire est la DMD (La Dystrophie Musculaire de Duchenne) qui est une maladie génétique rare touchant presque exclusivement les garçons [90].

La Dystrophie Musculaire de Duchenne a été pour la première fois décrite en 1858 par le Dr Guillaume Duchenne [93].

La DMD est une maladie génétique infantile morbide. Un enfant mâle sur 3300 naît avec ce désordre génétique [94]. Cette pathologie neuromusculaire est considérée comme la plus grave des myopathies, en raison de son évolution rapide [95].

• Caractéristiques et causes de la DMD

Le gène *DMD* responsable du développement de cette maladie est localisé sur le chromosome X (au locus p21.2) à transmission récessive [96] (figure I. 9), et code pour la protéine dystrophine [97]. De plus, elle se transmet dans deux tiers des cas environ par des mères non atteintes mais « conductrices » ou « porteuses ».

La DMD est causée par un changement du cadre de lecture du gène *DMD* dû à des délétions, à la duplication ou à des mutations non-sens entraînant la perte de l'expression de la dystrophine ou la production d'une protéine non fonctionnelle [98].

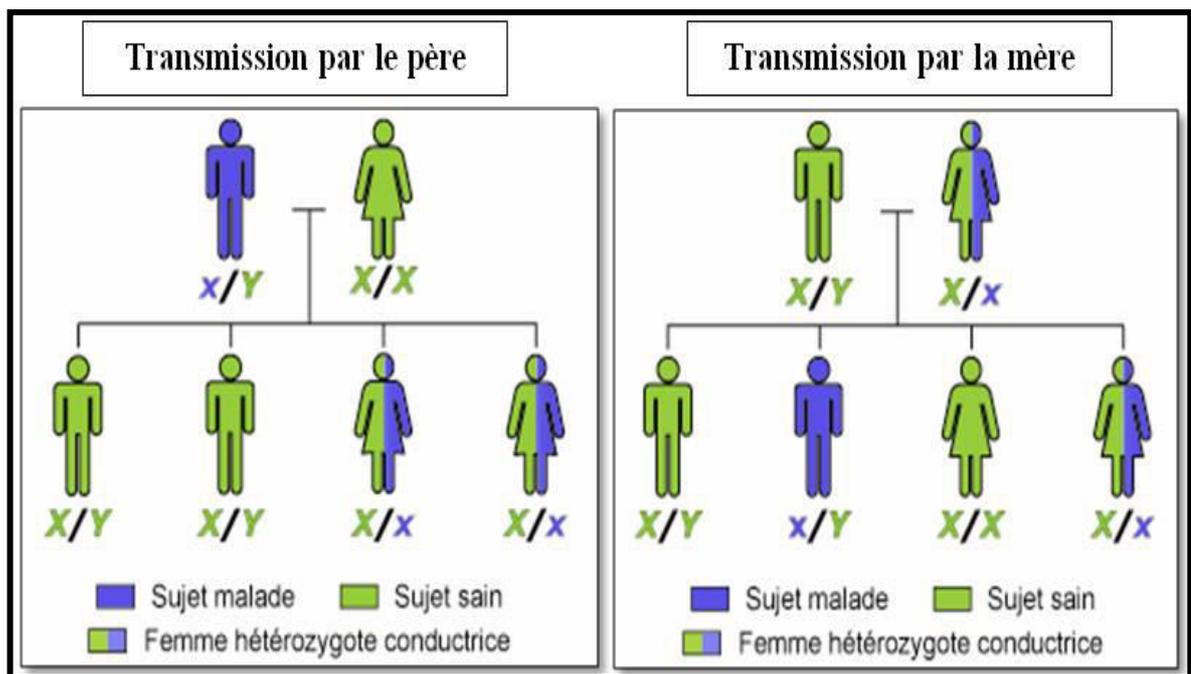


Figure I. 9 : Mode récessif lié à l'X

• Signes cliniques

Durant la première année de vie, les nourrissons ne présentent pas de symptômes évidents, mis à part un léger retard de croissance. Durant leur tendre enfance, les malades ne présentent que rarement des symptômes [99].

Une liste de 10 critères permet de diagnostiquer la DMD :

- ✓ Sexe masculin.
- ✓ Apparition d'une faiblesse musculaire avant 5 ans.
- ✓ Faiblesse musculaire essentiellement proximale.
- ✓ Hypertrophie apparente des fléchisseurs plantaires.
- ✓ Rétractions musculaires/tendineuses progressives.
- ✓ CK élevé d'au moins 10 fois la limite supérieure du sujet sain.

b. Dystrophie musculaire de Becker (BMD)

- **Définition**

C'est une forme bénigne de la myopathie de Duchenne, elle présente les mêmes caractéristiques cliniques avec un début un peu plus tardif (entre 6 et 16 ans). L'incapacité est rarement sévère avant l'âge adulte.

- **Signes cliniques**

Les signes les plus constants de BMD sont une élévation des taux de créatine kinase sérique 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. 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 (**figure I.10**)

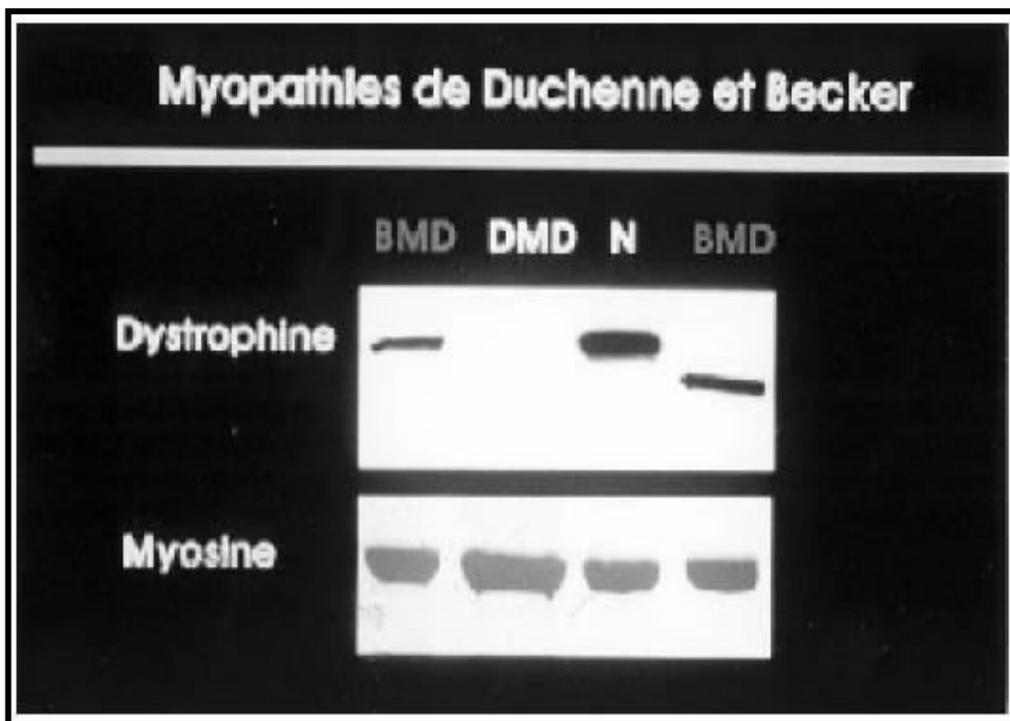


Figure I. 10 : Technique de Western-blot pour l'étude de la dystrophine sur muscle solubilisé.

- En cas de Duchenne, la bande dystrophine est absente.

- En cas de Becker, la dystrophine est en quantité réduite et de longueur diminuée : bande fine, de migration différente [100].

c. Dystrophie myotonique

La DM est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, de pénétrance complète mais d'expression très variable. Elle touche aussi bien les hommes que les femmes, mais l'expression des symptômes est très variable d'une personne à l'autre, même au sein d'une même famille [101].

Il existe deux types de DM qui se distinguent par leurs anomalies génétiques :

- **Dystrophie myotonique de type I :** La dystrophie myotonique de type I (DM1) ou maladie de Steinert, fut décrite pour la première fois au début du 20^e siècle (1909) par Steinert et par Batten et Gibb [102]. C'est la forme adulte de dystrophie musculaire la plus commune. Elle est caractérisée principalement par un affaiblissement et une atrophie musculaire progressive, et par une myotonie (difficulté à relaxer un muscle ou un groupe de muscles une fois qu'ils ont été contractés). C'est une maladie multisystémique et dégénérative, touchant un vaste éventail de tissus en plus des muscles [103]. L'anomalie génétique de la dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est localisée sur le chromosome 19, du gène *DMPK* (dystrophia myotonica-protein kinase). Elle est caractérisée par la présence d'une expansion anormale de répétitions CTG instables [104]. 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 [105] (tableau I.2, figure I.11).

On distingue 4 formes de DM1 selon la sévérité et l'âge des premiers symptômes. Le nombre de CTG est donné à titre indicatif [106].

Tableau I. 3 : Corrélation entre la taille de l'expansion et la forme clinique de la pathologie.
La sévérité ainsi que la précocité d'apparition des symptômes sont proportionnelles à la taille des expansions CTG [107].

Nombre de répétitions	Formes de la pathologie
$0 < (CTG)_n < 37$	Individu sain
$50 < (CTG)_n < 150$	Forme tardive bénigne
$150 < (5CTG)_n < 1500$	Forme adulte / juvénile
$(CTG)_n > 1500$	Forme congénitale

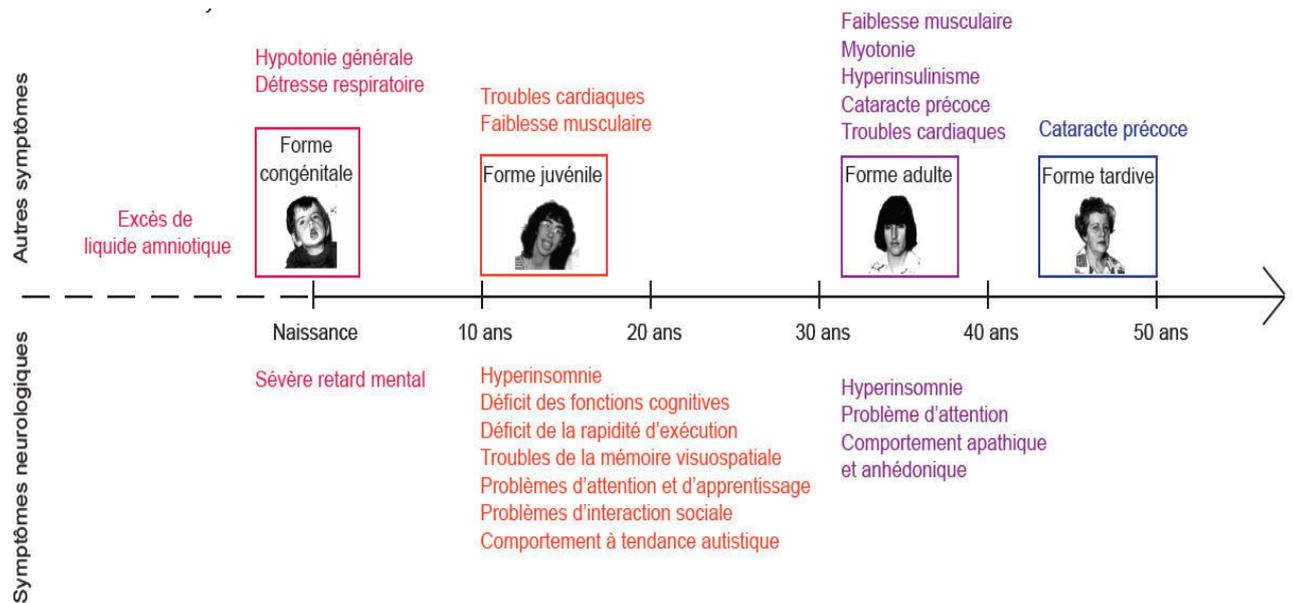


Figure I. 11. Représentation schématique des différentes formes cliniques de la DM1.

Les illustrations des patients de la forme congénitale, juvénile, adulte et tardive illustrent très bien le phénomène d'anticipation, et le continuum qui existe entre les différentes formes cliniques de la maladie. Les principaux symptômes cliniques sont indiqués pour chaque forme, et repartie en symptômes neurologiques (en bas) et autres symptômes (en haut). Ce schéma montre l'importance des symptômes neurologiques dans les formes plus précoces de la maladie [101].

- **Dystrophie myotonique de type II.** : L'anomalie génétique de la dystrophie myotonique de type 2 (DM2) est localisée sur le chromosome 3, dans l'intron 1 du gène ZNF9. Elle correspond à une expansion anormale de quadruplets CCTG [108].

d. Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (FSHD)

- **Définition**

La dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (FSHD) est une pathologie à transmission autosomale à caractère dominant (Orphanet) (**figure. I-12**). Cette pathologie Décrite pour la première fois en 1885 par les neurologues français Landouzy et Dejerine, la FSHD est considérée comme la troisième maladie héréditaire des muscles la plus fréquente après les DMD et MD [90].

La FSHD tire son nom des groupes de muscles qui sont principalement les premiers touchés : les muscles de la face, de la ceinture scapulaire et de l'humérus [109].

L'implication particulière de ces muscles spécifiques est l'une des caractéristiques cliniques frappantes de la FSHD souvent utilisée pour la distinguer des autres formes de

dystrophies musculaires [67].

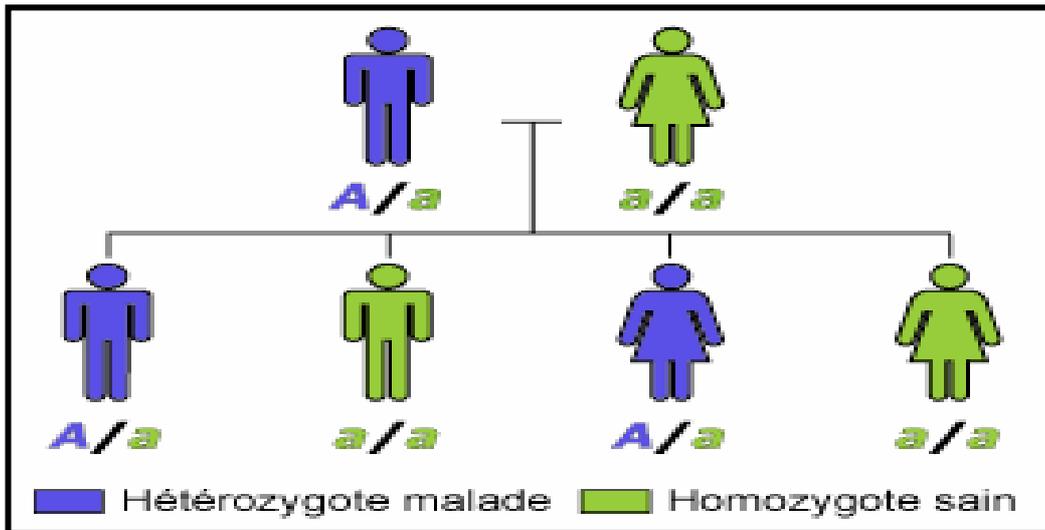


Figure I-12 : Mode autosomique dominant

- **Signes cliniques**

Bien que l'apparition de la FSHD soit extrêmement variable, les premières manifestations cliniques de la maladie apparaissent souvent à l'adolescence entre 10 et 20 ans [110 ; 111 ; 112]. Dans l'ensemble des cas, seulement 5 à 10% des enfants ou des jeunes enfants développent la maladie. La FSHD touche autant les hommes que les femmes. Mais la littérature rapporte que les hommes développent une forme plus sévère tandis que les femmes présentent une forme plus atténuée ou asymptomatique [113 ; 114 ; 115].

e. Dystrophie des Ceintures

- **Définition**

Les myopathies des ceintures (ou dystrophies musculaires des ceintures) constituent un ensemble hétérogène de maladies neuromusculaires. Elles touchent environ 5 personnes sur 1000 000 [90]. 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 (tableaux I.3 et I.4).

- **Signes cliniques**

- 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.
- 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 [90].

Tableau I. 4 : Dystrophies musculaires des ceintures de transmission autosomique récessive (LGMD1) [116].

Pathologie	Locus	Gène	Protéine	Taux de CpK	Age de début	symptômes
LGMD1A	5 q 31	<i>TTID</i> <i>MYOT</i>	Myotiline	1 à 3 x N	adulte	Faiblesse proximale
LGMD1B	1 q 21 .2	<i>LMNA</i>	Lamine A/C	1 à 3 x N	Tout âge	Faiblesse des membres proximaux inférieur
LGMD1C Cavéolinopathie	3 p 25	<i>CAV3</i>	Cavéoline-3	3 à 10 x N	Tout âge	Crampes Légère faiblesse proximale
LGMD1D	6q23 CM D1F	Inconnu	Inconnu	2 à 4 x N	<25 ans	cardiomyopathie dilatée faiblesse des muscles proximaux
LGMD1E	7 q	Inconnu	Inconnu	1 à 3 x N	9 - 49 ans	Proximale du membre inférieur de la faiblesse du membre supérieur
LGMD1F	7 q31.1 - 32.2	Inconnu	Inconnu	1 à 20 x N	1 - 58 ans	Proximale du membre inférieur de la faiblesse du membre supérieur
LGMD1G	4 q 21	Inconnu	Inconnu	1 à 9 x N	30 – 47 ans	faiblesse proximale des membres inférieurs

Tableau I.5: Dystrophies musculaires des ceintures de transmission autosomique récessive (LGMD2).

Pathologie / Forme	Locus	Gène	Protéine	Taux de CpK	Age de début	Atteintes
2A Calpainopathie	15 q 15.1 -q 21.1	<i>CAPN3</i>	Calpaine-3	10 × N	2-15	Proximale : extenseurs de la hanche et adducteurs, décollement scapulaire
2B Dysferlinopathie	2p13.3 -p13.1	<i>DYSF</i>	Dysferline	Parfois > 100×N	17-25 ans	Distale et/ou proximale (pas de décollement de l'omoplate)
2C Gamma- Sarcoglycanopathie	13 q 12	<i>SGCG</i>	Gamma- Sarcoglycane	Au mo in s 10 ×N	Tout âge, enfance ++	Faiblesse proximale
2D Alpha- Sarcoglycanopathie	17 q 12 -q 21.3	<i>SGCA</i>	Alph a- Sarcoglycane ou Adhaline	Au moins 10×N	Deuxième décennie	Faiblesse proximale
2E Beta- Sarcoglycanopathie	4 q 12	<i>SGCB</i>	Beta- Sarcoglycane	Au moins 1 0 ×N	Deuxième décennie	Faiblesse proximale
2F Delta- Sarcoglycanopa thie	5 q 33	<i>SGCD</i>	Delta- Sarcoglycane	Au moins 10×N	Très variable	Faiblesse proximale
2G Telethoninopathie	17 q 12	<i>TCAP</i>	Telethonine	Au moins 10 ×N	Première décennie	Proximales et distales des membres inférieurs; proximale des membres supérieurs
2H	9 q 3 1 -q 3 1 .1	<i>TRIM32</i>	Protéine à motif tripartite 3 2	Au mo in s 10 ×N	Première décennie	Proximales des membres inférieurs et cou
2I	1 9 q 1 3.3	<i>FKRP</i>	Protéine de la famille de la Fukutin e	Au moins 10 ×N	Deuxième décennie	Proximale, membre supérieur

2J	2 q 3 1	<i>TTN</i>	Titine	Rares cas : très Élevées	5 -25 ans	Proximale
2K	9 q 3 4 .1	<i>POMT1</i>	Protéine O- Mannosyl- Transférase	Au mo in s 1 0 xN	1-3 ans	légère faiblesse proximale
2L	1 1 p 1 3 -p 1 2	<i>ANO5</i>	Anoctamine	4 à 4 5 x N	12 ans	Proximale et distale
2M	9 q 3 1	<i>FKTN</i>	Fukutine	4 à 4 5 x N	4 mois-4 ans	Proximale, membre supérieur
2N	1 4 q 2 4 .3	<i>POMT2</i>	Protein O- mannosyl transférase 2	4 à 4 5 x N	18 mois et asymptomati c à 5 ans	hypertrophie des mollets

Parmi les myopathies des ceintures on trouve :

✚ Sarcoglycanopathie

• Définition

Les sarcoglycanopathies appartiennent au groupe des dystrophies musculaires des ceintures ou **LGMD**, pour **Limb-Girdle Muscular Dystrophy**.

Les sarcoglycanopathies sont des pathologies hétérogènes qui présentent un large spectre, allant des formes les plus sévères, avec un début précoce dans les dix premières années de vie et une évolution rapide, à des formes modérées, avec un début plus tardif et une progression plus lente [117]. Les sarcoglycanopathies sont classées parmi les LGMD2.

• signes cliniques

- des troubles de la marche initialement avec des difficultés pour monter les escaliers (atteinte de la ceinture pelvienne),
- Une hypertrophie des mollets, une macroglossie, une scoliose sont souvent retrouvées à l'examen clinique.
- Le taux de CPK est habituellement élevé.
- L'atteinte respiratoire et/ou cardiaque [118].

- Pathogenèse des sarcoglycanopathies

Actuellement, les voies moléculaires par lesquelles le déficit génétique primaire en sarcoglycane conduit à la dégénérescence des cellules musculaires, restent encore imprécises (**figure I.13**).

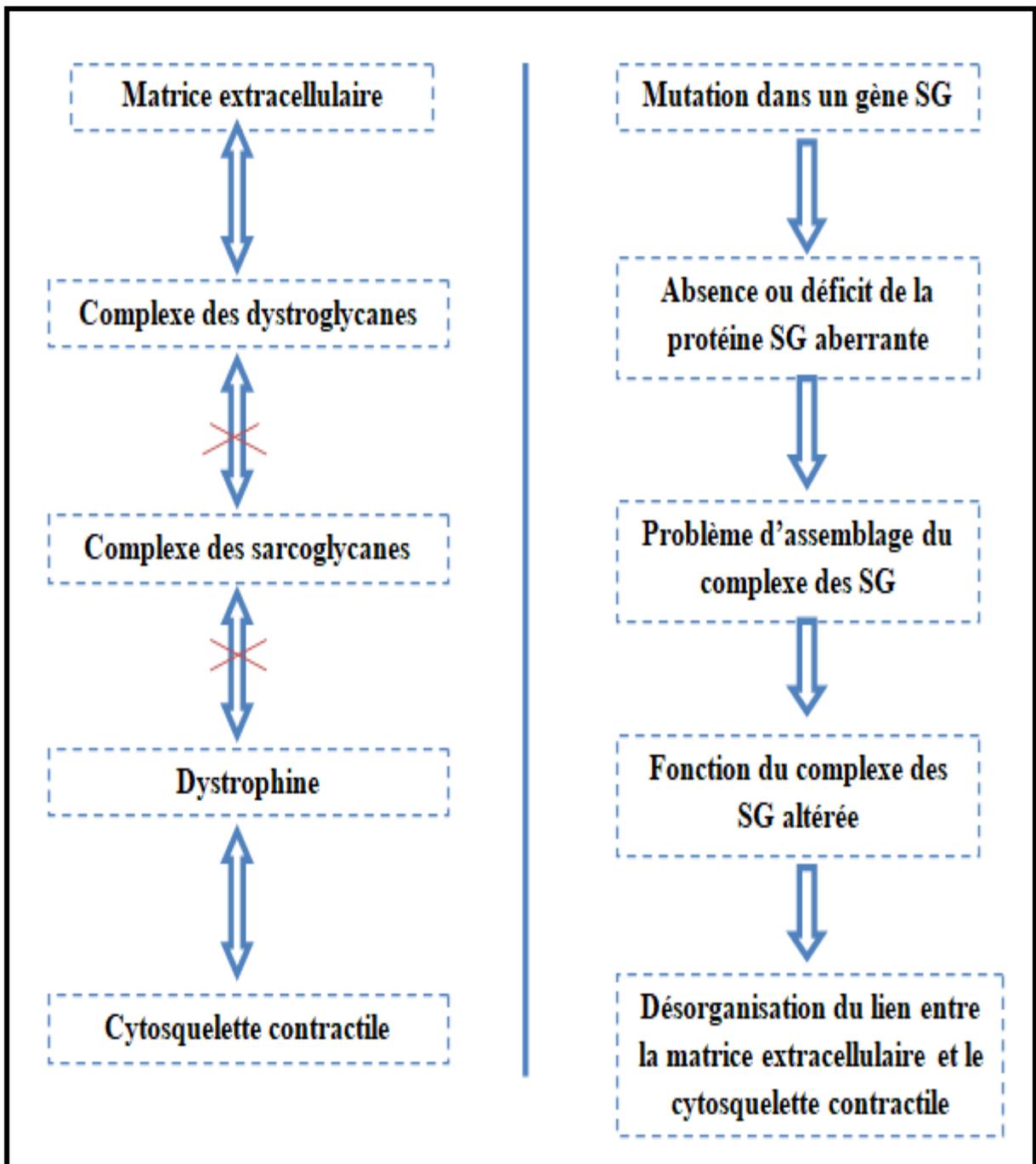


Figure I. 13. Mécanisme de pathogenèse des dystrophies musculaires dues à un déficit en sarcoglycane [119].

f. Les dystrophies musculaires congénitales

• Définition

Les **dystrophies musculaires congénitales** (DMCs) forment un groupe hétérogène de maladies génétiques à transmission autosomique récessive. Elles sont présentes dès la naissance ou les premiers mois de la vie, Le phénotype clinique varie de maladies sévères et souvent fatales à des atteintes plus modérées compatibles avec la survie à l'âge adulte.

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.

On distingue donc :

- ✓ Les DMC avec déficit en laminine-a2 (mérosine).
- ✓ Les dystroglycanopathies: défaut de glycosylation de l'a-dystroglycane.
- ✓ Les DMCs avec rétractions proéminentes : Collagène VI et sélénoprotéine N.
- ✓ La dystrophie musculaire avec rigidité du rachis (RSMD1).

• Signes cliniques

- ✓ une hypotonie néonatale, une faiblesse musculaire
- ✓ un retard de l'acquisition de la marche et 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
- ✓ Elles se caractérisent morphologiquement par des phénomènes de nécrose/régénération, par la présence de noyaux internalisés et par la présence d'une fibrose visible sur les biopsies musculaires.

II.1.1.2. Myopathies métaboliques

Les myopathies métaboliques sont des maladies héréditaires généralement à transmission autosomique récessive ou parfois à transmission liée à l'X récessive. 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) [120] (**Tableau. I. 5**).

Tableau I. 6 : Classification des myopathies métaboliques [120].

myopathies métaboliques
DEFICITS ENTRAINANT DES EPISODES RECURRENTS D'INTOLERANCE A L'EXERCICE ET POSSIBLEMENT DE MYOGLOBINURIE
<p>Glycogénoses déficit en :</p> <ul style="list-style-type: none"> - phosphorylase kinase (glycogénose type VIII) myophosphorylase (glycogénose type V, maladie de McArdle) phosphofruktokinase (glycogénose type VII, maladie de Tarui) phosphoglycérate kinase (glycogénose de type IX). - phosphoglycérate mutase (glycogénose de type X). - lactate déshydrogénase (glycogénose de type XI). <p>Maladie du métabolisme lipidique</p> <ul style="list-style-type: none"> - déficit en CPTII - déficit de la β oxydation. <p>Déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale</p> <ul style="list-style-type: none"> - déficits en complexes I, III, IV - déficits en CoQ10 <p>Autres déficits déficit en AMPD</p>
DEFICITS ENTRAINANT UN TABLEAU CLINIQUE DE DEFICIT FIXE DE TYPE MYOPATHIQUE
<p>Glycogénoses déficit en :</p> <ul style="list-style-type: none"> - maltase acide (glycogénose de type II, maladie de la pompe) - enzymes débranchantes (glycogénose type III, maladie de Cori-Forbes) - enzyme branchante (glycogénose type IV, maladie d'Andersen). - aldolase A (glycogénose type XII). <p>Maladie du métabolisme lipidique : déficit en :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du transporteur carnitine - de la β oxydation. - en ETF et ETF CoQ - Surcharge en triglycérides.
DEFICITS DE LA CHAINE RESPIRATOIRE MITOCHONDRIALE
<ul style="list-style-type: none"> - Délétion du génome mitochondrial (CPEO / KSS)

✚ Glycogénoses

Les glycogénoses sont des affections congénitales dues à des anomalies d'une des enzymes impliquées dans le métabolisme du glycogène. Ainsi, en fonction de l'enzyme en cause, quatorze glycogénoses sont décrites en 2008 chez l'Homme (**figure I. 14**).

Certaines glycogénoses sont uniquement musculaires ou hépatiques, d'autres touchent ces deux organes simultanément et provoquent une maladie multisystémique.

Dans tous les cas, il s'agit de mutations dans des gènes codant pour des enzymes impliquées dans les cycles de la glycogénogenèse ou de la glycogénolyse. Toutes les formes de glycogénose connues jusqu'en 2007 sont dues à l'inactivation, à l'état homozygote, d'un gène impliqué dans le métabolisme du glycogène. Leur mode de transmission est donc récessif.

Chez l'Homme douze types cliniques de glycogénoses d'origine enzymatique se traduisent par des atteintes musculaires, auxquelles s'ajoutent des formes lysosomiales récemment découvertes. Les maladies lysosomiales sont dues à des surcharges de glycogène dans ces organites cellulaires : les lysosomes.

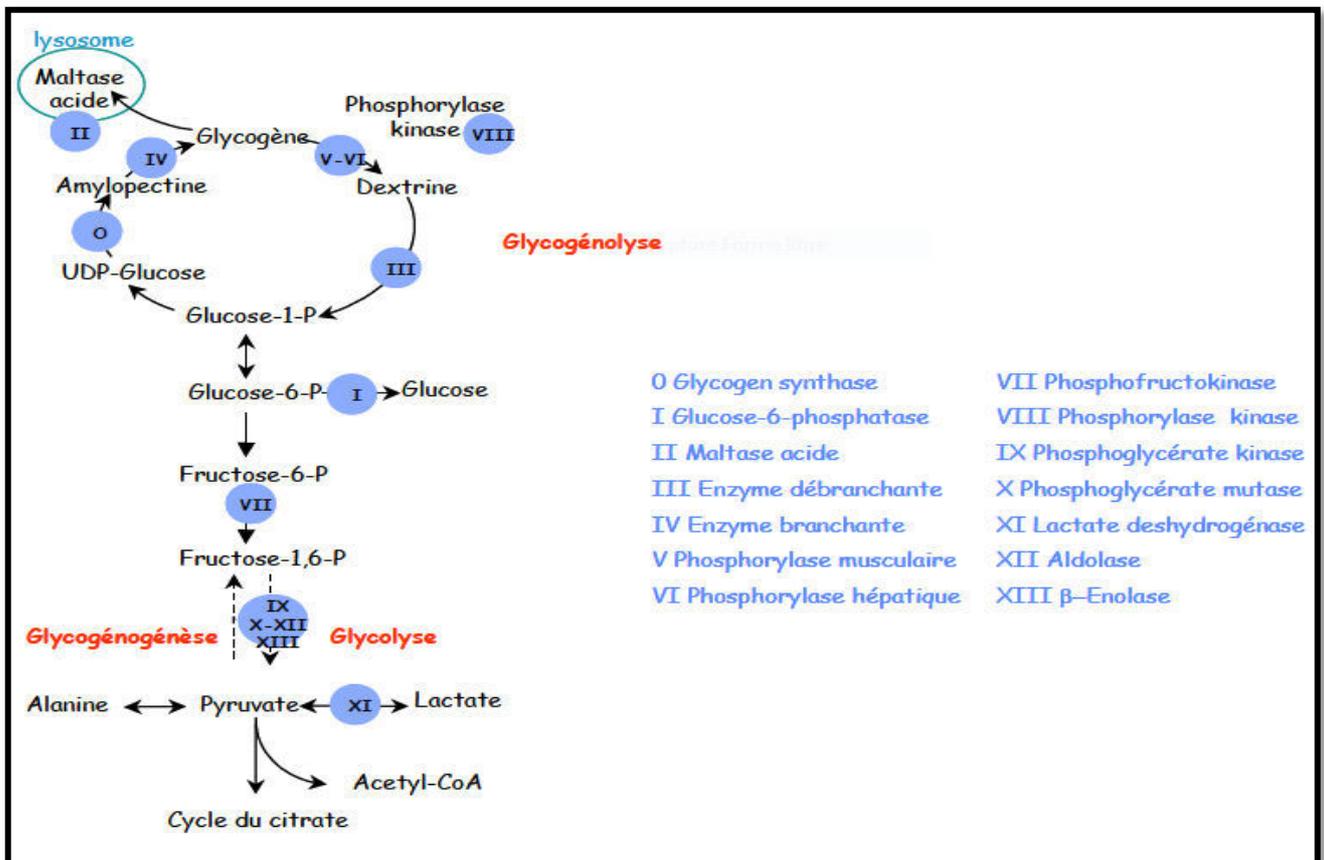


Figure I. 14 : Les différentes glycogénoses [121].

Parmi les glycoséoses on trouve :

✓ **Myopathie de Pompe (Déficit en maltase acide ou glycoséose de type II)**

• **Définition**

La maladie de Pompe (glycoséose de type II) est une maladie génétique rare de transmission autosomique récessive (**fig. I-15**). Elle est due à un déficit de l'*alpha* 1, 4 glucosidase (ou maltase acide), une enzyme lysosomale.

Le gène codant pour cet enzyme est localisé au niveau chromosomique 17q21-23 [5] L'*alpha* glucosidase clive les liaisons *alpha*1- 4 et *alpha* 1- 6 du glycogène et du maltose. 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 [118].

On distingue 3 formes de maladie de Pompe: une forme infantile (la plus sévère), une forme juvénile et une forme tardive de l'adulte [118].

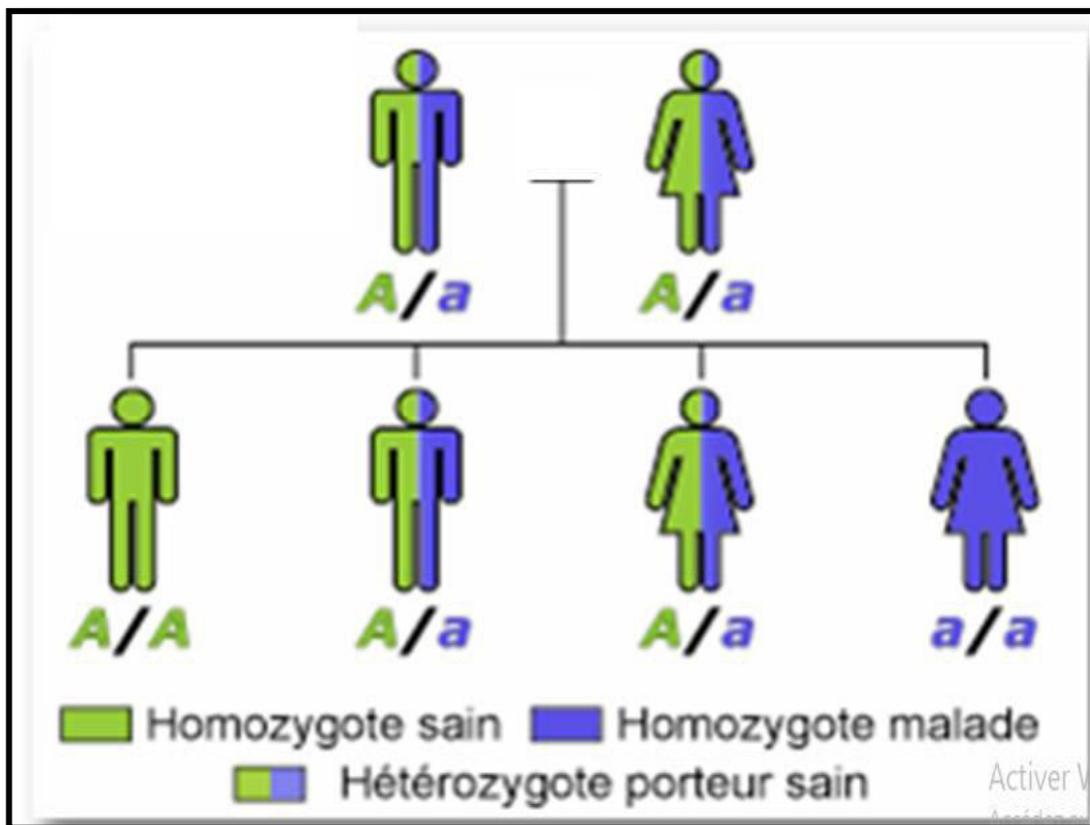


Figure I-15 : Mode autosomique récessif

- **Signes cliniques**

- Les CPK sont très élevées.
- L'EMG montre un tracé myopathique avec des éléments pseudo neurogènes à type de fibrillation et de décharge pseudomyotonique.
- Le diagnostic positif repose sur la biopsie musculaire qui montre la présence de vacuoles dans 70 % des cas avec une surcharge en glycogène.
- La mesure de l'activité maltase neutre et acide peut aider dans le diagnostic [120].
- L'atteinte cardiaque est possible et l'insuffisance respiratoire est restrictive cause du décès vers l'âge adulte.

- **Possibilités thérapeutiques**

Les possibilités thérapeutiques ont été limitées jusqu'à ces dernières années. Récemment, une étude consistant à une seule injection intraveineuse d'un vecteur adénoviral codant pour l'alpha glucosidase acide humaine a entraîné une transduction hépatique efficace et la fabrication du précurseur enzymatique [122].

L'enzymothérapie substitutive est actuellement très prometteuse pour la maladie de la pompe ce qui a permis de prolonger clairement la survie en améliorant les fonctions cardiaques surtout pour les formes infantiles, contrairement aux formes adultes dont il n'existe que très peu de données disponibles sur l'effet de l'enzymothérapie [123].

Les régimes riches en protéines ou un entraînement physique améliorent la force et les fonctions ventilatoires chez certains patients. Néanmoins le recours à la ventilation mécanique assistée reste indispensable [120].

- ✓ **Lipidoses**

Elles sont dues à une accumulation de lipides dans les muscles et dans d'autres tissus. Ce sont des maladies dont on ne connaît pas toujours les causes. Certaines sont génétiques et se transmettent selon le mode autosomique récessif.

✚ Myopathie mitochondriale

Les troubles mitochondriaux (mt) représentent un groupe croissant des maladies caractérisées par une grande variabilité dans la présentation clinique [124], sont des pathologies multi systémiques, dont le dénominateur commun est un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale (CRM) conduisant à un défaut de production d'ATP.

Cette forme de myopathie d'origine mitochondriale a été mise en évidence chez un cheval Arabe. Elle se caractérise par une sévère intolérance à l'effort.

L'origine génétique de cette intolérance est certainement une mutation dans le génome de la mitochondrie. Ce génome est transmis par la voie maternelle. La mutation causale n'a pas encore été identifiée.

II.1.1.3. Myopathie congénitale

Le groupe des myopathies congénitales renferme de nombreuses affections musculaires cliniquement présentes dès la naissance, souvent sous la forme d'une hypotonie du nourrisson. Les lésions constatées dans le tissu musculaire sont caractérisées par une anomalie des structures qui le constituent, en l'absence d'aspect dystrophique ou de signes traduisant une atteinte du système nerveux ou périphérique [125].

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 (sélénoprotéine N et récepteur à la ryanodine de type I) [20].

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 [126].

a. les myopathies à agrégat protéique

• Définition

Les myopathies à agrégats protéiques constituent un groupe hétérogène de pathologies présentant un mode de transmission autosomique récessif ou dominant, avec des mutations dans les gènes codant le plus souvent pour des protéines sarcomériques des filaments fins. En général, les patients présentent une faiblesse musculaire du visage, du cou et des muscles proximaux des membres.

Une anomalie structurale caractéristique de cette maladie est la présence de d'agrégats intra-cytoplasmiques (en forme de bâtonnet) correspondant à des anomalies des stries Z associées à l'interruption de l'organisation des filaments fins. On les appelle les myopathies à némaline (du grec nema: fils) [126] (**Figure. I.16**).

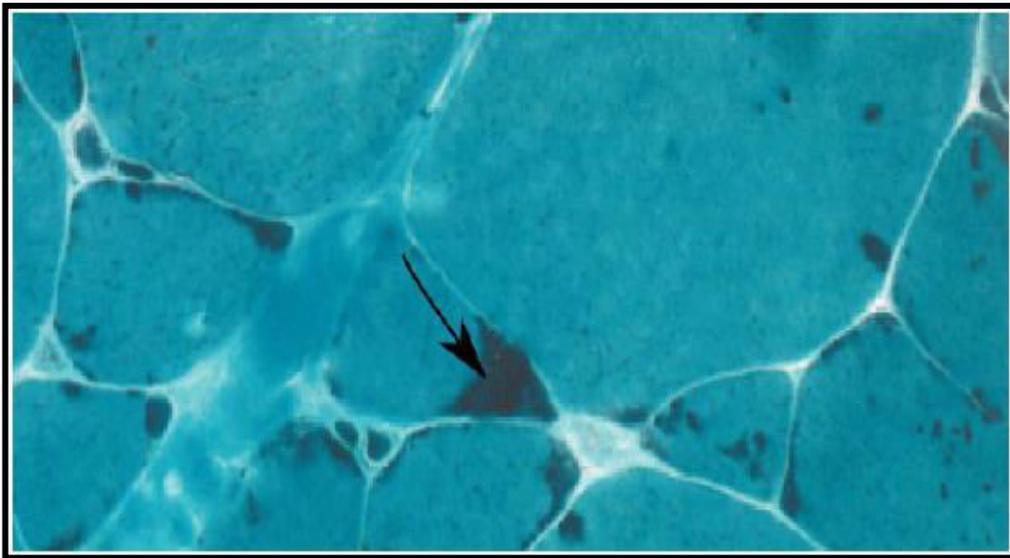


Figure I.16 : Myopathie à némaline. Fibre musculaire en coupe transversale

La flèche indique les batonnets retrouvés ici en périphérie cellulaire. Coloration en trichrome de Gomori.

Adaptée de Muscle Biopsy de Dubowitz, 3ème édition

• Signes cliniques

- ✓ une hypotonie et une faiblesse musculaire (**Figure I.17**).
- ✓ Les taux sanguin de créatine kinase sérique (CK), marqueur de la lyse musculaire, sont souvent normaux ou peu modifiés.
- ✓ L'étude de la biopsie ne montre pas de fibre dystrophique (de dégénérescence de la fibre) [126].



Figure I.17 : Examen clinique du nourrisson
Présence d'une hypotonie [120].

b. Les myopathies centronucléaires et myotubulaires

• Définition

Les myopathies centronucléaires (CNM) sont un ensemble de myopathies congénitales rares, dont fait partie la myopathie myotubulaire. Elles sont groupées sous cette dénomination en raison de la présence de noyaux en position centrale dans les fibres musculaires hypotrophiques.

La discrimination des différentes formes de CNM, par analyse histologique du muscle, s'est révélée difficile. Seul le mode de transmission génétique a permis de distinguer trois groupes principaux de CNM : la forme liée au chromosome X ou myopathie myotubulaire (XL-MTM) (**Figure I.18 et I.19**), la forme autosomique récessive (AR-CNM) (**Figure I.20**) et la forme autosomique dominante (AD-CNM) (**Figure I. 21**). On note l'apparition de formes sporadiques récemment découvertes [127 ; 128].

• Signes cliniques

- ✓ une hypotonie musculaire généralisée problématique
- ✓ des problèmes respiratoires qui ont nécessité le recours à une aide ventilatoire [165].
- ✓ un retard dans le développement moteur des enfants [129].

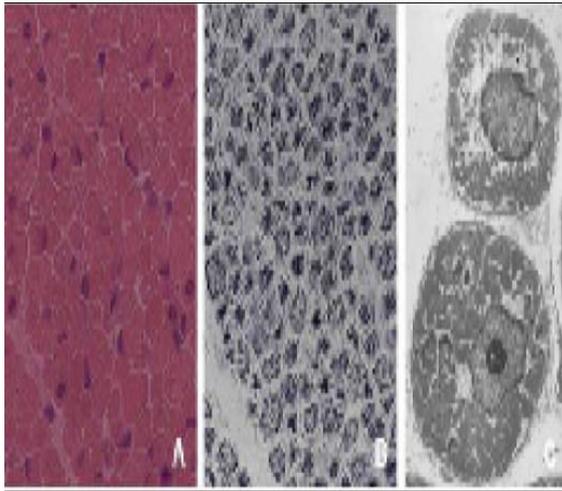


Figure I.18 : Principales caractéristiques histologiques des muscles de patients atteints de la forme sévère de myopathie myotubulaire appartenant à la famille des myopathies centronucleaires.

A/ Coupe transversale de muscle de patient colorée en hématoxyline-eosine. B/ Coupe transversale de muscle de patient colorée au NADH-TR. C/ Structure interne de deux myofibres provenant de patient en microscopie électronique [128].

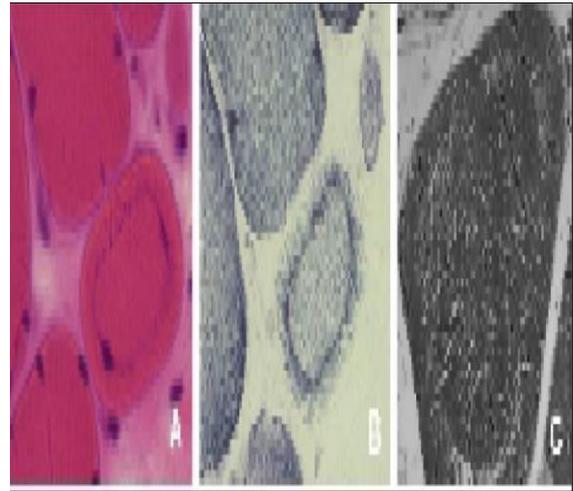


Figure I.19 : Principales caractéristiques histologiques des muscles de patients atteints de la forme moins sévère de myopathie myotubulaire appartenant à la famille des myopathies centronucleaires.

A/ Coupe transversale de muscle de patient colorée en hématoxyline-eosine. B/ Coupe transversale de muscle de patient colorée au NADH-TR. C/ Structure interne d'une myofibre provenant du muscle de patient en microscopie électronique [128].

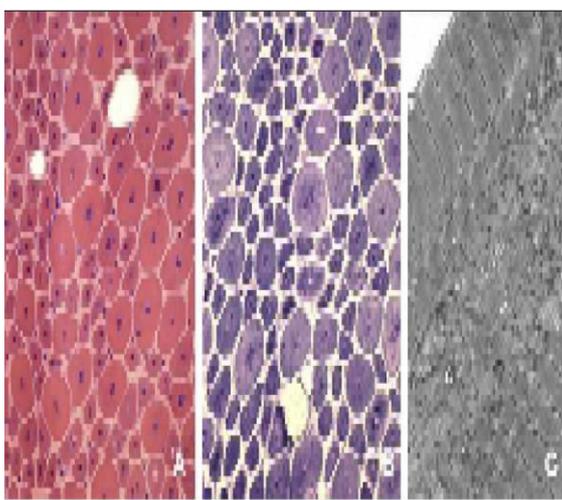


Figure I.20 : Principales caractéristiques histologiques des muscles de patients atteints de la forme autosomique récessive des myopathies centronucleaires.

A/ Coupe transversale de muscle de patient colorée à l'hématoxyline-eosine. B/ Coupe transversale de muscle de patient colorée au NADH-TR. C/ Structure interne d'une myofibre provenant du muscle de patient en microscopie électronique [128].

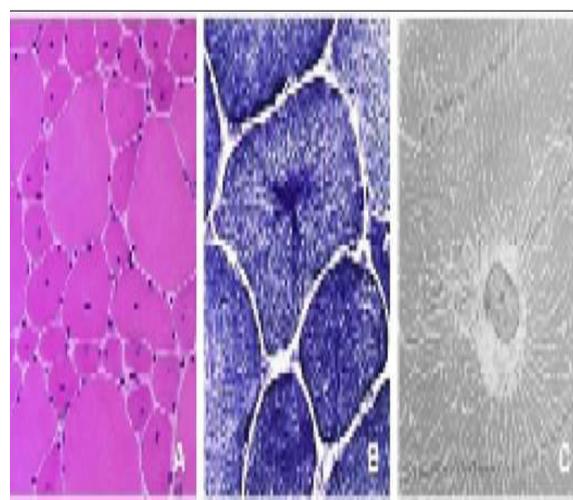


Figure I-21 : Principales caractéristiques histologiques des muscles de patients atteints de la forme autosomique dominante des myopathies centronucleaires.

A/ Coupe transversale de muscle de patient colorée à l'hématoxyline-eosine. B/ Coupe transversale de muscle de patient colorée au NADH-TR. C/ Structure interne d'une myofibre provenant de muscle de patient en microscopie électronique [128].

c. Les myopathies à cores

- **Définition**

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.

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 [20].

On trouve deux anomalies anatomopathologiques qui permettent de classer ce type de myopathie en deux catégories: les myopathies à core centraux ou CCD (central core disease) avec la présence d'un core unique et les myopathies à cores multiples et petits ou MmD (multi minicore Disease) [126] (**Figure. I.22**).

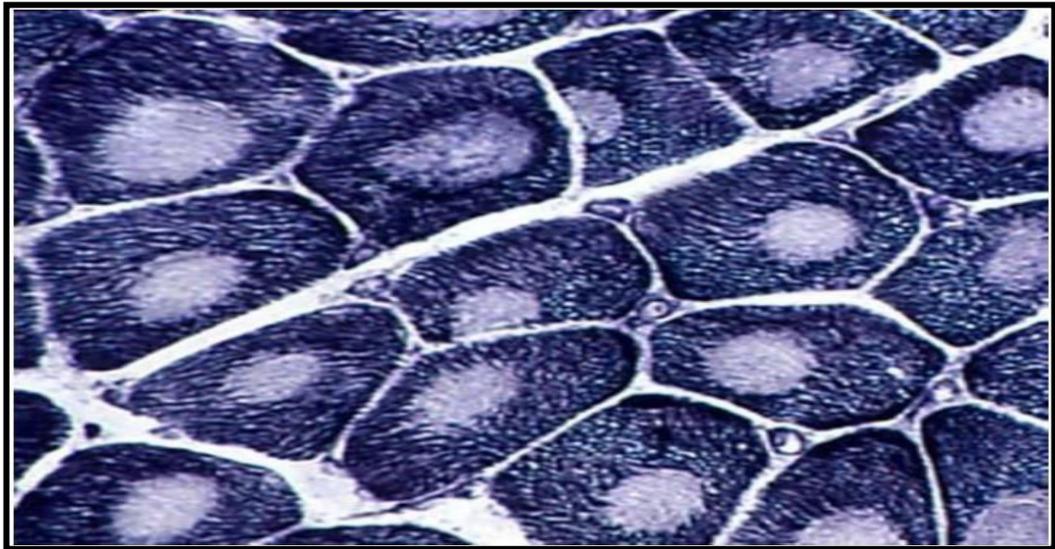


Figure I.22 : Myopathie à cores centraux.

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

[128].

- **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 [126].

d. Myopathies congénitales rares

- Définition

Cette catégorie renferme toutes les myopathies congénitales rares présentant des anomalies de structure à l'intérieur de la fibre et n'entrant pas dans les sous-groupes précédemment décrits.

Parmi elles, on trouve les myopathies à agrégats tubulaires pour lesquelles l'anomalie morphologique des fibres musculaires est caractérisée par une accumulation de tubules membranaires agencés de manière caractéristique (**figure. I.23**). Bien que l'anomalie histologique soit présente dès la naissance, les premiers symptômes eux, n'apparaîtront que beaucoup plus tard. Le cas d'une famille dans laquelle des individus asymptomatiques présentent ce type d'anomalies a également été décrit [130]. On classe donc dans ce groupe de pathologies, les formes de myopathies secondaires ou d'apparition tardive [125].

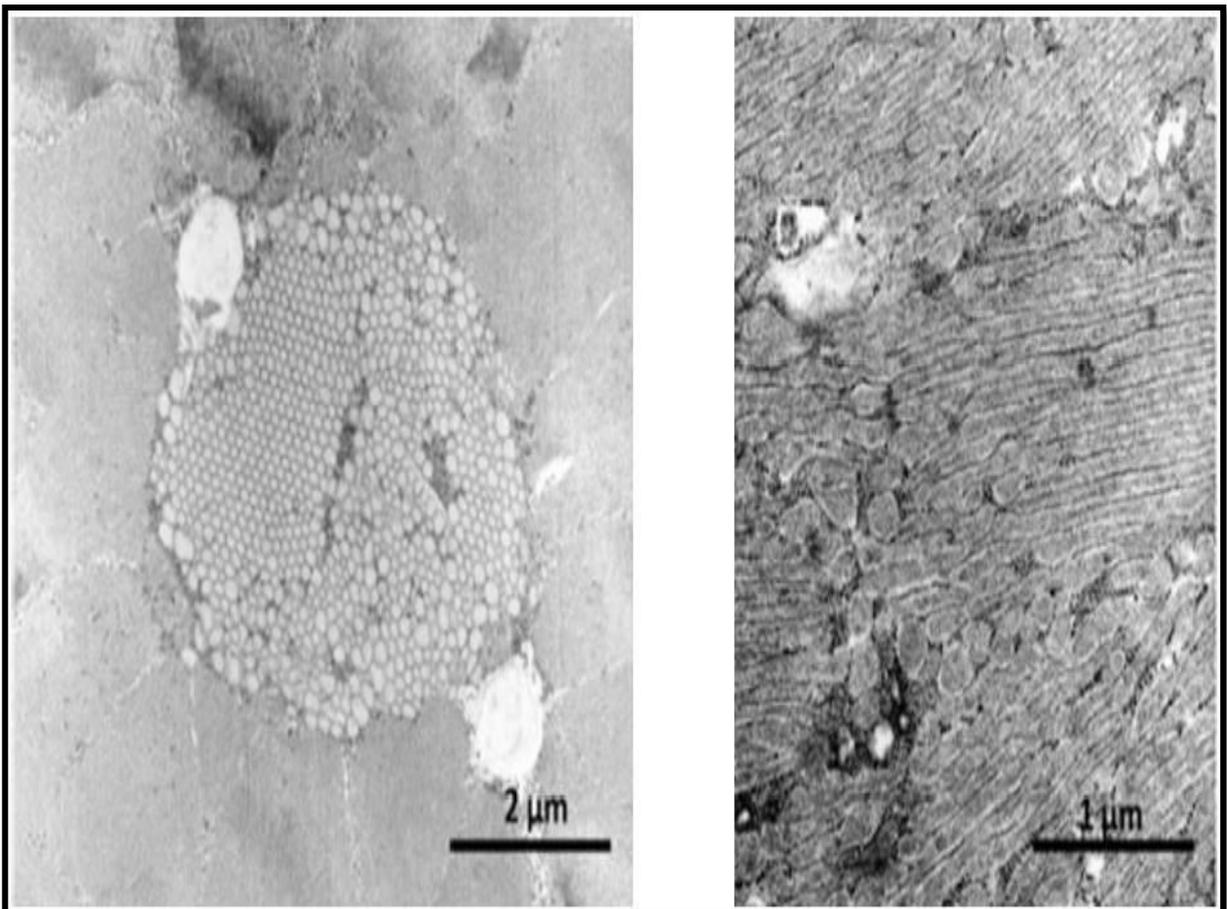


Figure I.23 : Mise en évidence d'agrégats tubulaires sur une biopsie musculaire de patients. Observations faites par microscopie électronique sur coupe transversale à gauche et longitudinale à droite [130].

- **Signes cliniques**

- ✓ Une faiblesse musculaire progressive.
- ✓ Des myalgies
- ✓ Des crampes
- ✓ Une fatigue musculaire induite par l'exercice [131].
- ✓ Les muscles majoritairement affectés chez les patients sont les muscles proximaux des membres inférieures, suivis des muscles des membres supérieurs.
- ✓ Les patients TAM rapportent généralement des difficultés à monter les escaliers, à courir ou encore à passer d'une position assise à debout.
- ✓ La sévérité de la maladie ainsi que les symptômes cliniques sont très hétérogènes d'un individu à un autre.
- ✓ La majorité des patients TAM présente également un taux élevé créatine kinase d'environ 8 la normale.
- ✓ La TAM n'a pas d'âge d'apparition précis, et peut se manifester au cours de l'enfance, à l'adolescence, ou à l'âge adulte [19].

II.2 Myopathie inflammatoire

II.2.1. Définition

La dénomination « myopathie inflammatoire idiopathique » (MII) [132], n'est apparue qu'au cours des années 70 [133]. (« The major inflammatory myopathies of unknown cause » [134]). Les MII sont des maladies handicapantes et parfois très invalidantes. De par leur(s) atteintes extra-musculaires squelettiques (respiratoires ou cardiaques), Elles se caractérisent par des douleurs musculaires, de la fatigabilité musculaire à l'effort voire une diminution de la force musculaire [135 ; 3].

Ce sont des maladies non héréditaires plurifactorielles, principalement d'origine auto-immune et peuvent survenir à tout âge.

Les myopathies inflammatoires peuvent être de présentation et d'origine très variées reflétant la complexité de leur physiopathologie [136]. (Tableau. I.6).

Tableau I.7 : Principales myopathies inflammatoires [136].

Les principales myopathies inflammatoires	
Idiopathiques	Dermatomyosite Syndrome des anti-synthétases Myopathie nécrosante auto-immune Myosite à inclusions Polymyosite
Associées à une maladie systémique	Lupus érythémateux disséminé Connectivite mixte Sclérodémie systémique Syndrome de Gougerot-Sjögren Polyarthrite rhumatoïde
Secondaires à une infection	Virale (VIH, HTLV-1, entérovirus, coxsackie virus, ross river virus, chikungunya virus...) Bactérienne (<i>Clostridium perfringens</i> , streptocoques anaérobies, <i>Aeromonas hydrophila</i> , etc.) Parasitaire (toxoplasmose, trichinose, cysticercose...) Fongique (candidose disséminée)
Diverses	Myosites associées à un cancer Myosites ossifiantes Myosites à éosinophiles Myosites granulomateuses Reaction du greffon contre l'hôte
Héréditaires pouvant être accompagnées d'inflammation musculaire	Dysferlinopathies Dystrophies facioscapulohumérales

II.2.2. Classification

Le qualificatif « idiopathique » des myopathies inflammatoires est historique, et il est désormais largement admis que ces myopathies sont d'origine auto-immune. Les myopathies auto-immunes (MAI) représentent un groupe hétérogène composé de 5 types de myopathies, sont :

II.2.2.1. Dermatomyosite

a. Définition

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. L'évolution est variable, souvent rapide et grave en l'absence de traitement adapté, parfois plus lente voire chronique. La DM peut survenir à n'importe quel âge, y compris chez l'enfant (dermatomyosite juvénile) [137].

Dans la cohorte de Troyanov et ses collaborateurs en 2005, qui sert de base à la nouvelle classification clinique et sérologique, les DM représentent 20% des myosites.

b. Signes cliniques

Cliniquement, la DM est caractérisée par des signes cutanés précédant le plus souvent l'atteinte musculaire. Ces signes peuvent comprendre une coloration lilacée des paupières supérieures souvent associée à un œdème et des papules de Gottron (**Figure I.24**). Un érythro-œdème photosensible et parfois prurigineux peut apparaître au niveau de la face, de la nuque, du buste ou du dos des épaules, des genoux, des coudes ou des chevilles [138; 139].



Figure I.24. Papules de Gottron et rash héliotrope du visage.

Signes cutanés observés chez un enfant de 10ans atteint de dermatomyosite juvénile.

A / Papules de Gottron sur les articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes. B/ Rash héliotrope du visage [140].

II.2.2.2. Polymyosite

a. Définition

La PM affecte les adultes de tout âge mais pas les enfants. Elle est plus fréquente chez la femme avec un sexe-ratio de 2/1. Les chiffres d'incidence connus sont les mêmes que ceux donnés pour la DM et le taux de prévalence annuelle varie entre 50 et 63 cas par millions d'habitants. 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. Les polymyosites surviennent quasi-exclusivement à l'âge adulte (Figure I. 25).

b. Signes cliniques

- ✓ Le début de la maladie est souvent moins rapide qu'au cours de la DM.
- ✓ La maladie s'installe progressivement en quelques semaines ou quelques mois.
- ✓ L'absence de manifestations cutanées est une caractéristique importante.
- ✓ 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.

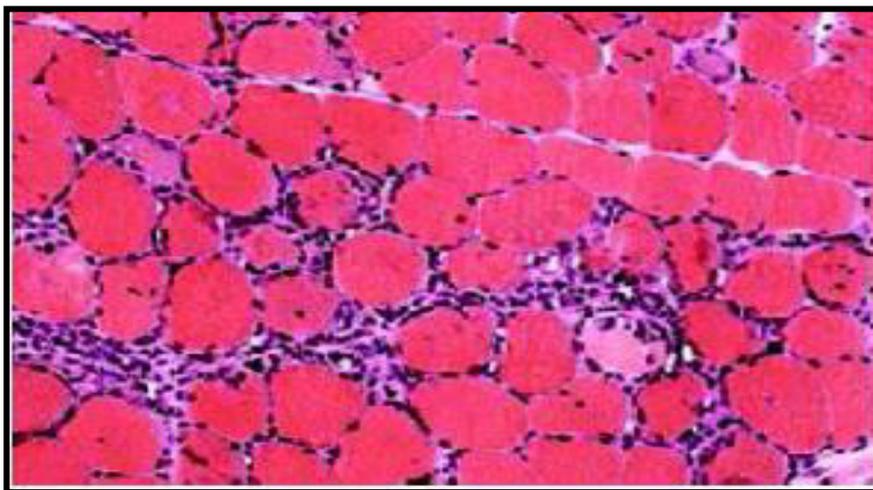


Figure I. 25. Aspect histologique d'un muscle de patient atteint de polymyosite.
Coloration H&E montrant un infiltrat inflammatoire endomysial de lymphocytes entourant ou envahissant des fibres non nécrotiques [114].

II.2.2.3. Myosite à inclusions

a. Définition

Les myopathies à inclusions regroupent deux maladies présentant les mêmes inclusions :

- des myopathies à inclusions d'origine génétique rares.
- et la myosite à inclusions sporadique (**figure I. 26**).

Cette notion de MI va naître en 1971 devant la constatation de PM cortico-résistantes survenant chez des patients âgés ayant une faiblesse musculaire asymétrique, proximale et distale, associée à des inclusions tubulo-filamenteuses sur les biopsies musculaires [141].

Le début est insidieux avec une installation supérieure à 6 mois. L'âge d'apparition de la maladie survient après 50 ans mais elle peut également survenir plus tôt [142]. 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. 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 [3 (**Figure I. 27**)].

b. Signes cliniques

- ✓ Le déficit moteur touche la musculature striée de façon bilatérale mais asymétrique.
- ✓ Il s'agit d'un déficit prédominant sur les muscles proximaux mais aussi distaux, notamment les ceintures scapulaires, pelviennes, les muscles axiaux, mais aussi les fléchisseurs des doigts, les muscles de la loge antéroexterne de la jambe, etc.
- ✓ L'atteinte sélective et asymétrique de certains muscles est très évocatrice : atteinte du tibial antérieur et du quadriceps aux membres inférieurs, des fléchisseurs du poignet et des doigts aux membres supérieurs.
- ✓ Des troubles de la déglutition sont fréquents, retrouvés dans plus de 50 % des cas, et grèvent alors le pronostic [143].



Figure I.26. Aspect histologique d'un muscle de patient atteint de myosite à inclusions. Coloration H&E montrant des foyers inflammatoire de lymphocytes envahissant ou entourant des fibres non nécrotiques. On peut également noter une hyperplasie du tissu conjonctif ainsi que la présence de fibres atrophiques ou hypertrophiques. La présence de vauoles (fêches) est retrouvée dans des fibres non envahies [114].



Figure I.27. Atteintes musculaires et amyotrophiques typiques de la myosite à inclusions. atteinte proximale avec amyotrophie des deltoïdes, des biceps (A), et des quadriceps (B), et atteinte distale avec amyotrophie majeure des longs fléchisseurs des doigts, rendant impossible la flexion des doigts (A).

Adapté ; (Traité des maladies et syndromes systémiques de Loïc Guillevin, Olivier Meyer et Jean Sibilia, aux éditions Médecine-Sciences Flammarion, 5^{em} édition).

II.2.2.4. Myosite de chevauchement ou overlap myositis

a. Définition

Les myosites de chevauchement sont une entité à part entière qui se caractérise par une polymyosite associée à une maladie auto-immune (**lupus, sclérodermie, SHARP..**).

Cette nouvelle entité représente actuellement 10 à 20% de l'ensemble des myopathies inflammatoires [143].

b. Signes cliniques

- début insidieux, patient de plus de 18 ans avec un déficit moteur proximal et symétrique.
- Une atteinte musculaire clinique.

II.2.2.5. myopathie nécrosante à médiation auto-immune

a. Définition

Ce phénotype de myopathie est caractérisé par une atteinte myogène surtout proximale, particulièrement sévère (rhabdomyolyse) et résistante au traitement par corticoïdes.

L'atteinte musculaire histologique se distingue des zones ischémiques multifocales [144] (**Figure. I.28**).

b. Signes cliniques

- ✓ une atteinte pulmonaire interstitielle mais il n'y a pas d'atteinte cutanée ou articulaire (sauf exception)
- ✓ une atteinte myocardique « saisonnière », ce qui se traduit dans les études initiales par une mortalité de 75% à 5 ans [33].

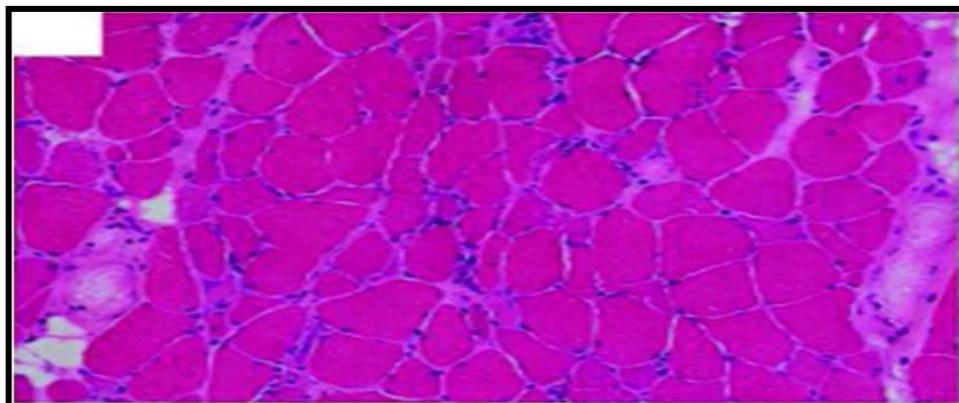


Figure I. 28. Aspect histologique d'un muscle de patient atteint de myopathie nécrosante auto immune.

Coloration H&E montrant des signes de nécrose et de régénération [128].

II.2.2.6. myosite associée aux cancers

a. Définition

Il est actuellement acquis que quelle que soit la classification choisie, cette association n'est pas fortuite.

Les premières séries remontent à 1985 et montrent une association avec les PM et plus fréquemment encore avec les DM [145].

b. Signes cliniques

- ✓ DM [141].
- ✓ âge élevé (>65 ans) [146 ; 147 ; 148].
- ✓ présence de signes généraux [9].
- ✓ présence des marqueurs tumoraux.

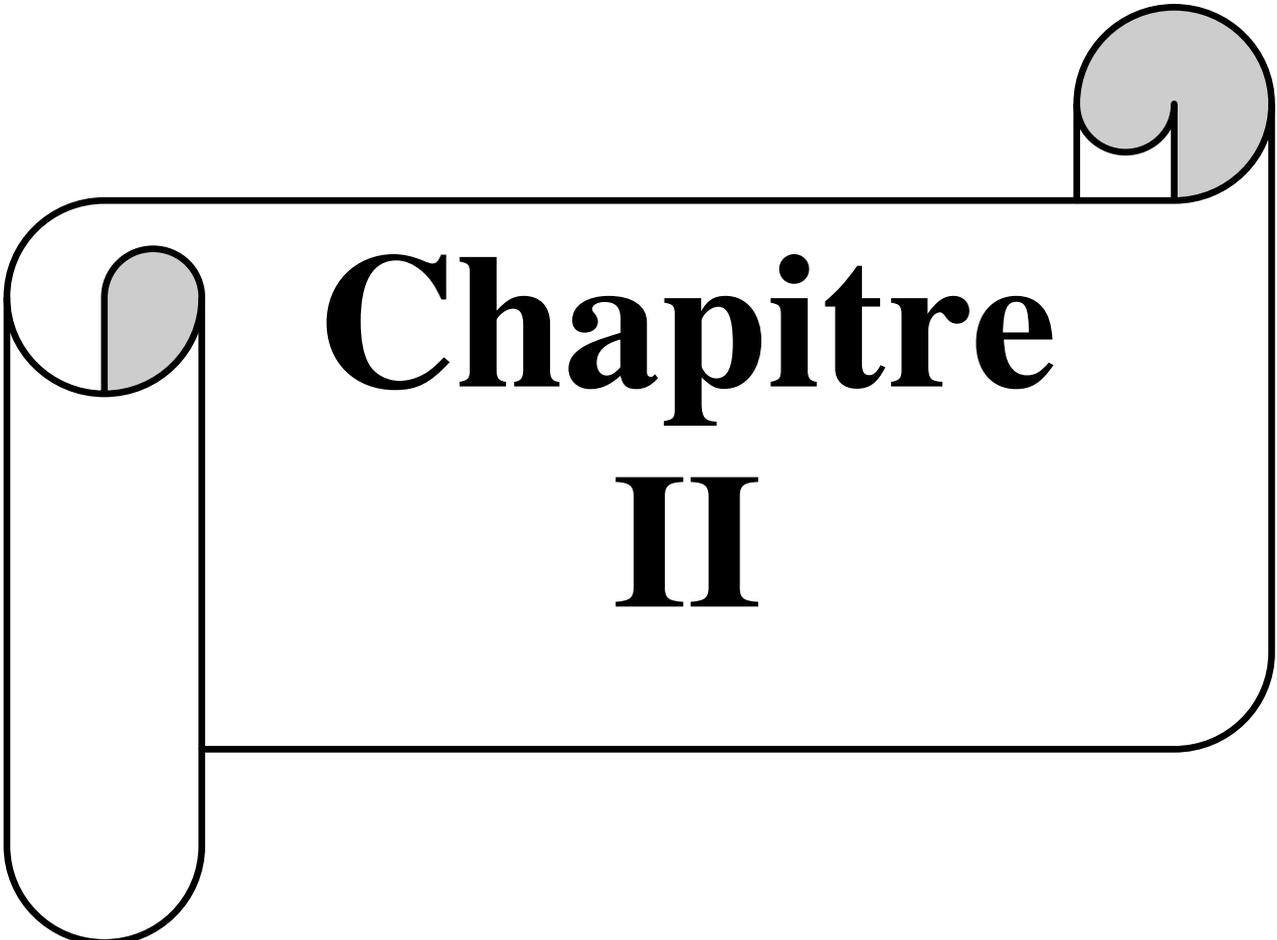
II.2.3. Les traitements des myopathies inflammatoires

Avant tout, il faut préciser qu'il existe très peu d'essais thérapeutiques de bonnes qualités [138].

L'objectif principal du traitement est d'améliorer la force musculaire du patient tout en évitant au mieux les effets secondaires [88].

Au-delà des définitions consensuelles des cadres nosologiques, l'évaluation des traitements nécessite des outils de mesure standardisés qui n'ont été développés que ces dernières années (Isenberg et al. 2004; Jackson et al. 2008) et qui ne sont pas encore tous reconnus. De plus, rares sont les études randomisées, en double-aveugle. Il est donc difficile de définir une attitude thérapeutique, d'ailleurs aucune recommandation n'est publiée à ce jour.

La kinésithérapie a montré son efficacité. Pour la MI, c'est le seul traitement recommandé à ce jour dans la mesure où aucune molécule, en particulier les immunosuppresseurs, n'a montré son efficacité [87 ; 137].



**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 ville et le sud de la wilaya de TEBESSA quel que soit le type de la myopathie (acquise ou héréditaire). Ce recensement a été effectué en utilisant les bases de données et les archives des établissements suivants :

- ✓ 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 ».
 - ✓ L'Office Nationale d'Appareillage et d'Accessoire Pour Personnes Handicapés « ONAAPH ».
 - ✓ les archives des neurologues.
 - ✓ Centre pédagogique des handicapés moteurs « OUANZA ».
 - ✓ le centre de la rééducation de l'établissement public hospitalier Bougherra boularass -BEKKARIA.
 - ✓ Quelques centres de rééducation privés dans les communes du sud de Tébessa (cheria, bir el-ater,...). Dans un deuxième temps, nous avons comparé une population de personnes atteintes de la myopathie (**n=30**) avec une population témoin comportant 30 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 étalée du 07 février 2018 jusqu'au 07 mai 2018, a été réalisée 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** ; (à laboratoire d'analyse médical) 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.
- La polyclinique d'Om-Ali.
- Quelques Centres de rééducation privés.
- Cabinet médicales des Spécialistes en neurologie
- la direction d'assurance sociale « DAS ».
- L'Office Nationale d'Appareillage et d'Accessoire Pour Personnes Handicapés « ONAAPH ».

3. Échantillons

3.1. Population cible

Notre population cible (**n=30**) est constituée d'un groupe de personnes remplissant les critères de diagnostique de la myopathie (acquise ou héréditaire) venant aux endroits cités ci-dessus, 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 et la DAS .

3.2. Taille de l'échantillon

L'enquête nous permet de recenser 45 cas atteints de myopathie de deux sexes (hommes et femmes), d'un âge variant de 3 à 57 ans. La durée du stage assez courte nous a mené à limiter notre étude à 30 cas seulement parmi les 45 cas recensés.

Le groupe de notre population cible a été comparé à un groupe constitué des personnes saines.

4. 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 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.

5. 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.
- *Pour la population saine* : nous n'avons pas admis les personnes atteintes de myopathie ou toute autre pathologie pouvant influencer les paramètres biologiques.

6. Déroulement de l'enquête

Notre enquête a permis de recenser 45 myopathes dans le sud de la wilaya de TEBESSA (**voir annexe 01**), nous avons pu contacter 30 malades, répartis sur une période de trois mois ; de 07 février jusqu'à 07 mai 2018, 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**).

7. Pré-test et validation de l'instrument de collecte

Nous avons consulté les dossiers des patients et selon les renseignements disponibles, des modifications ont été rapportées sur le pré-questionnaire.

8. Questionnaire

Après consultation des dossiers, la prise de contact avec les patients, ainsi que les personnes saines, nous les avons questionnées 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).

9. 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 :

➤ 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 mal-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.

➤ **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 mentale, ceux qui a compliqué le tri pour le recensement.

10. Les données sociodémographiques

10.1. Age : la distribution de la population a été réalisée en fonction des tranches d'âge suivantes : <18 ans,]18-30],]30-45],]45-60].

10.2. Age d'apparition de la maladie

Nous avons remarqués que la myopathie débute chez les malades à différentes âge, 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]

10.3. 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 ≤ revenu < 80 000 DA ; comprenant le groupe 4
- **Niveau élevé** : revenu ≥ 80 000 DA ; englobant le groupe 5

10.4. Niveau d'instruction

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

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

10.5. Résidence

Le milieu original des patientes a été noté, selon leurs communes.

11. Les données anthropométriques

11.1. 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 2007

(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 chez l'enfant est représentée dans la courbe 01, pour les garçons, et la courbe 02 pour les filles.

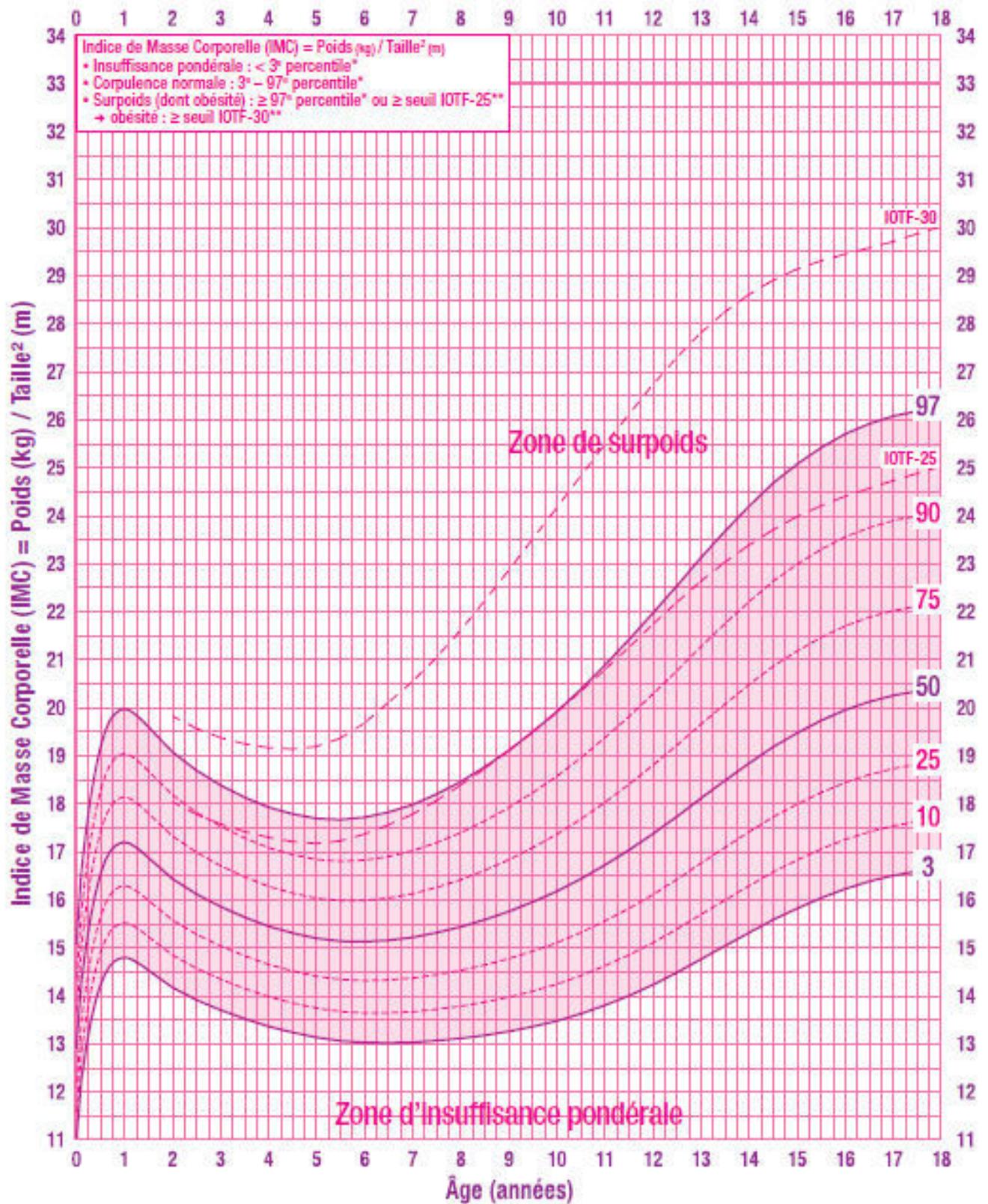


Figure II.01 : Indice de masse corporelle chez les filles de 0 à 18 ans.

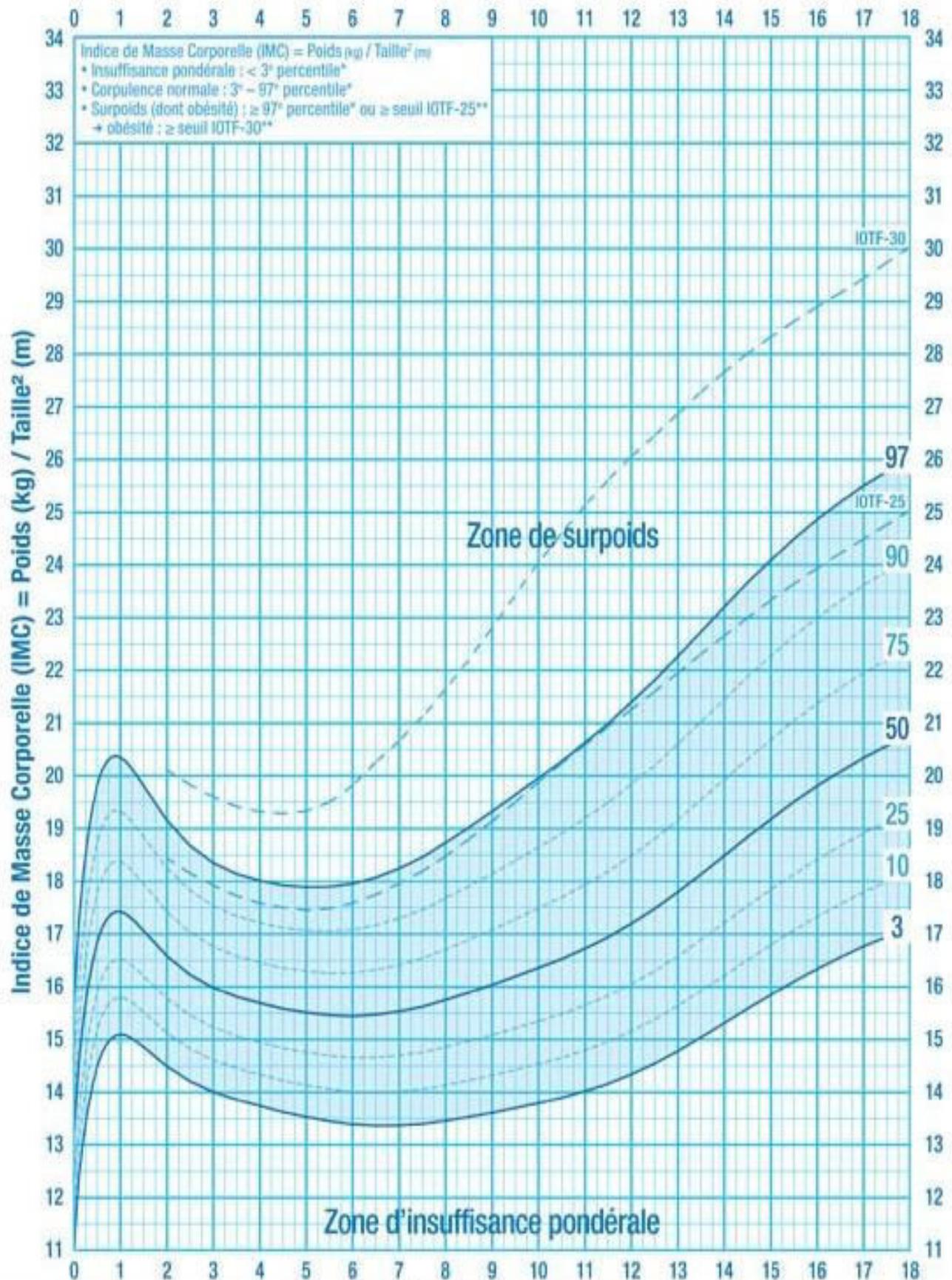


Figure II.02 : Indice de masse corporelle chez les garçons de 0 à 18 ans.

12. 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 résultats d'analyse biochimiques.

13. 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 lactate déshydrogénase (LDH) 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, Ca^{+2}). 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*

Tableau II.02 : Les valeurs normales des paramètres hématologiques

	3 à 10 ans	Femme	Homme
Hématies (millions/mm³)	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 (/mm³x1000)	5000 - 11000	4000 - 10000	4000 - 10000
Réticulocytes (%)	0,2 - 0,8	0,3 - 0,8	0,3 - 0,8

b. CRP ou Protéine C réactive

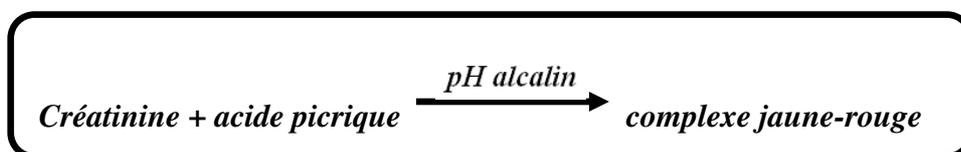
La CRP est une protéine synthétisée par le foie après une inflammation aiguë dans l'organisme. Quand l'organisme est touché par une inflammation, son taux augmente rapidement dans les heures qui suivent et baisse rapidement dès que l'affection est soignée. Elle est donc un marqueur biologique stable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

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

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.

1. 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.

2. 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

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

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

14. 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) :

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. LDH

LDH (lactate déshydrogénase) est une enzyme qui joue un rôle fondamental dans le métabolisme du glucose (sucre). La lactate déshydrogénase est présente dans un très grand nombre de tissus (cœurs, muscles, foie, rein, pancréas, cerveau...) et dans le sang. La lactate déshydrogénase est une enzyme qui joue un rôle fondamental dans le métabolisme du glucose (sucre). La lactate déshydrogénase est présente dans un très grand nombre de tissus (cœurs, muscles, foie, rein, pancréas, cerveau...) et dans le sang.

Ainsi, l'augmentation du taux de lactate déshydrogénase (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:

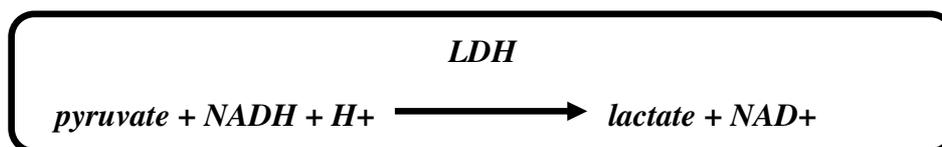


Tableau II.06 : Valeurs normales de LDH

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

15. Arbres généalogiques (pédigrées)

15.1. 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.

15.2. 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.

15.3. 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	grands-parents	grand-père	grand-mère	2
les géniteurs	parents	père	mère	1
les descendants	enfants	fils	filles	1
Les enfants des frères et sœurs des parents	cousins germains	cousin germain	cousine germaine	4
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

15.4. La légende

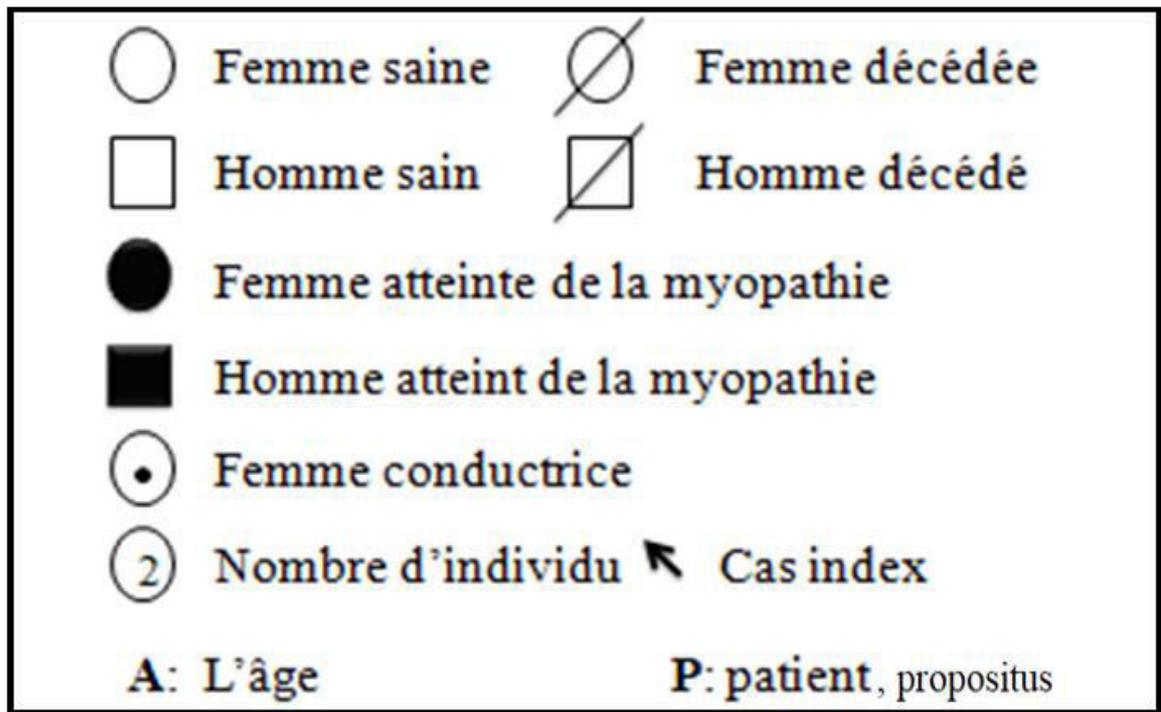


Figure II.3 : la légende des arbres pédigrées

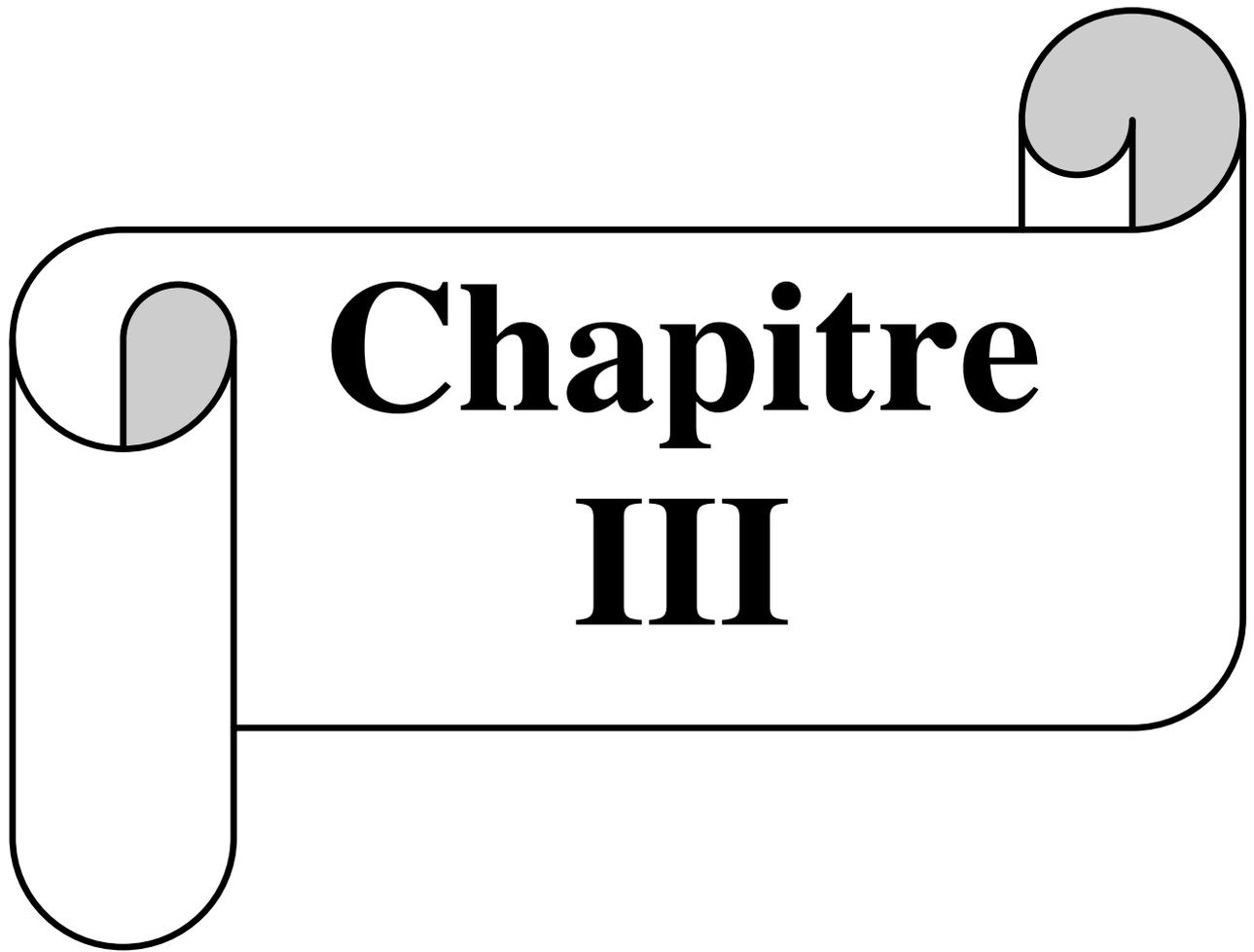
16. Traitements des données

Les données ont été informatisées à l'aide du logiciel **Excel 2013**, puis l'analyse des résultats a été effectuée à l'aide des logiciels suivants :

- **Minitab (version française 16.0).**
- **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** mentionné ci-dessus.

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



Résultats

Partie I:

*« Paramètres sociodémographiques,
anthropométriques, cliniques et
biochimiques »*

I. Paramètres sociodémographiques, anthropométriques, cliniques et biochimiques.

I. 1. Paramètres sociodémographiques

I. 1. 1. Répartition de l'échantillon selon la tranche d'âge

La fréquence des enquêtés a été étudiée en fonction de l'âge qui a été subdivisé en tranches suivantes : <18, [18 à 30[, [30 à 45[, [45 à 60[ans (**Figure III.1**).

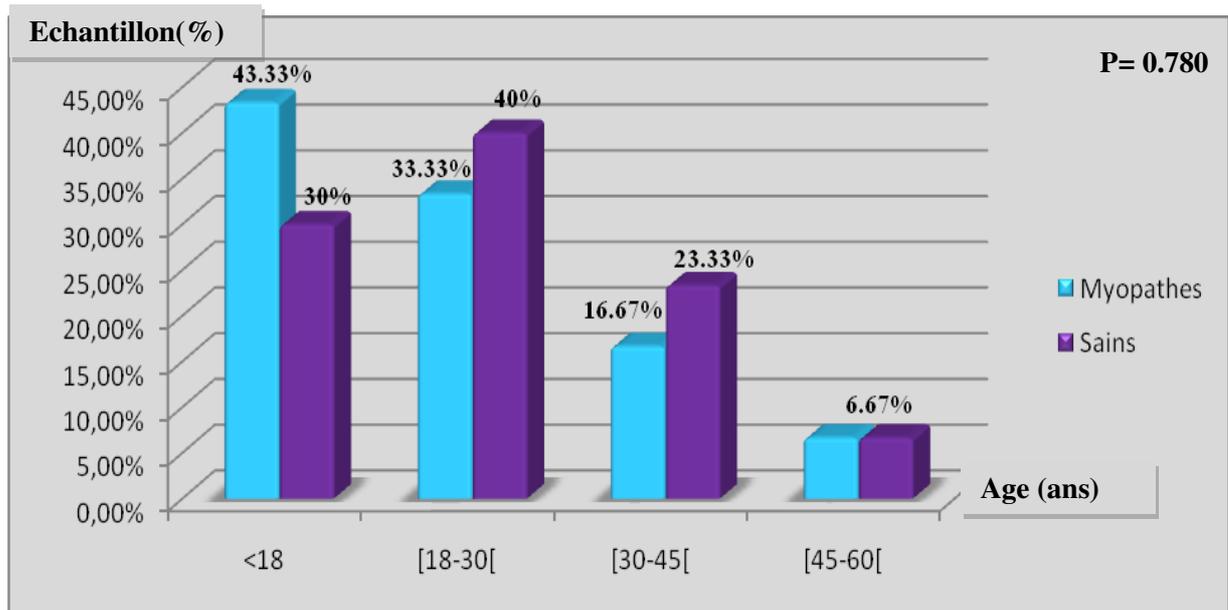


Figure III.1 : la répartition de l'échantillon selon l'âge.

La différence entre les deux groupes (sain et malade) est non significative ($P = 0.780$). Pour le groupe malade, la tranche d'âge la plus touchée concerne les patients âgés de moins de 18 ans (43,33%), suivie par la tranche d'âge de [18-30[avec un pourcentage de 33,33%. La tranche d'âge la moins représentée est celle de [45-60[avec un plus faible pourcentage de 6,67%.

I. 1. 2. Répartition des patients en fonction du sexe

Le tableau **III.1** représente la répartition de l'échantillon (malades atteints de la myopathie et le groupe témoin) en fonction de leur sexe. La différence est non significative ($p=0.766$).

Tableau III.1 : Répartition de l'échantillon selon le sexe

Sexe		
Groupe	Filles	Garçons
Myopathes	8	22
%	26,67%	73,33%
Sains	7	23
%	23,33%	76,67%
P= 0,766		
Khi deux = 0,089		

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

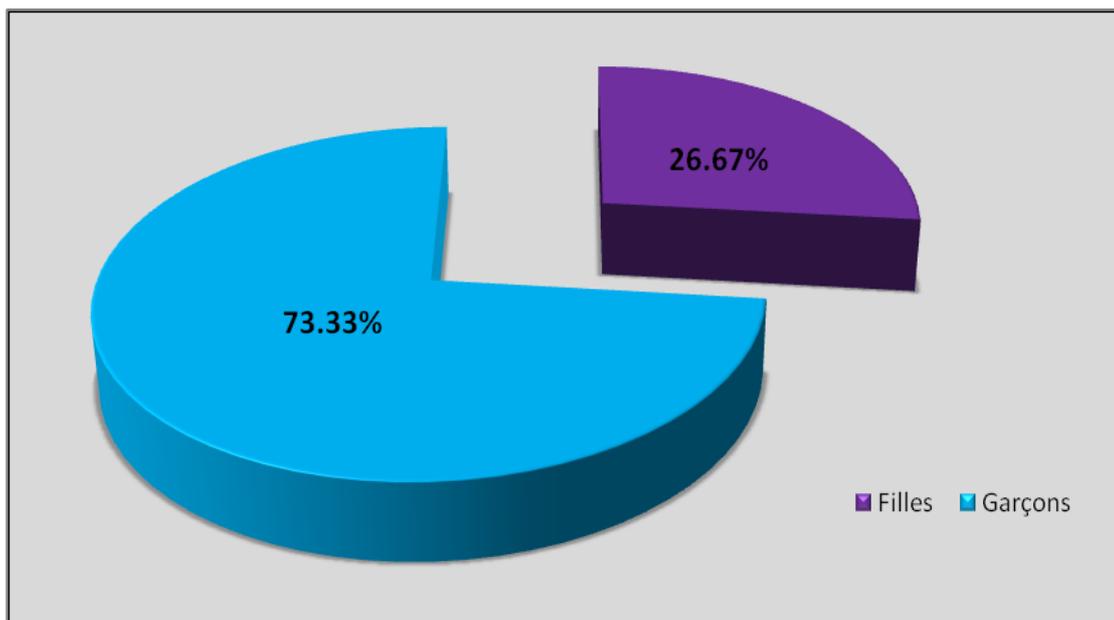


Figure III.2 : Distribution des myopathe selon le sexe.

Les garçons représentent le pourcentage le plus élevé des malades atteints de la myopathie par rapport aux filles avec un sexe-ratio d'une valeur de 2.75 en faveur des garçons.

I. 1. 3. Répartition des malades atteints de la myopathie selon l'origine géographique

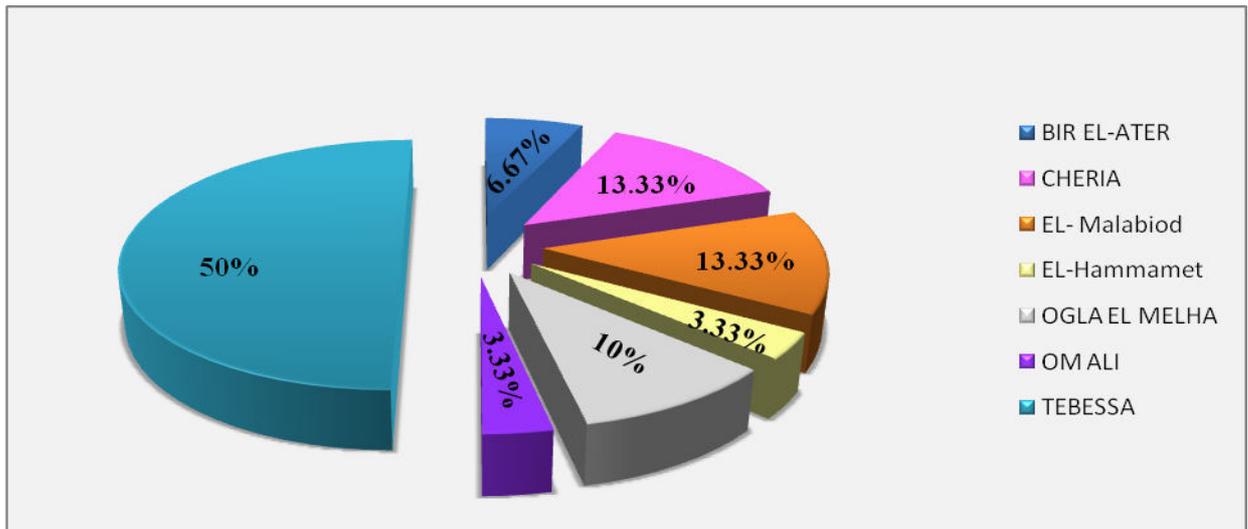


Figure III.3 : Répartition des patients selon l'origine géographique

Les malades atteints de myopathie originaires de la ville de Tébessa sont les plus nombreux avec un taux de 50 %. Les pourcentages des myopathes originaire d'EL-HAMMAMET, et OM ALI sont les plus faibles avec une valeur de 3.33%. Les myopathes étaient majoritairement citadins.

I. 1.4. Etat socioéconomique

La comparaison des individus des deux groupes selon leur niveau socioéconomique est représentée dans la figure III.4. La différence est significative avec un $P= 0.0315$.

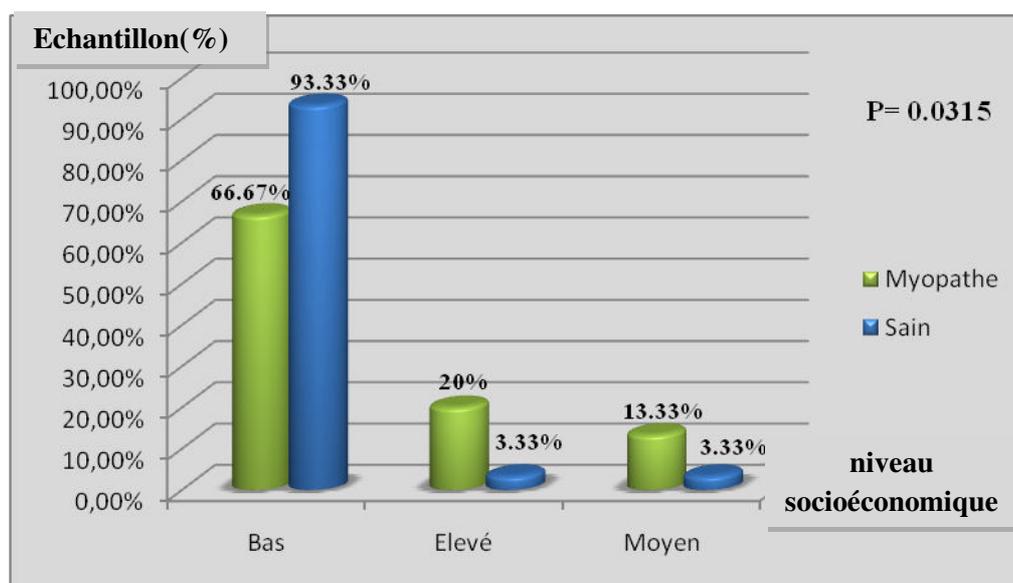


Figure III.4: Répartition de l'échantillon selon leur niveau socioéconomique.

Le groupe malade est concerné par le niveau élevé et moyen plus que la population saine avec des pourcentages respectifs de 20% et 13.33% versus 3.33% et 3.33%. Tandis que, 66.67% des myopathes ont un niveau socioéconomique bas versus 93.33% du groupe témoin.

I.1.5. Niveau d'instruction

La comparaison des individus sains et malades selon le niveau d'instruction est représentée dans le **tableau III.2**. Les résultats révèlent une différence significative $P= 0,015$

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

Niveau d'instruction	Les patients		Les parents (père)		Les parents (mère)	
	Myopathes	Sains	Myopathes	Sains	Myopathes	Sains
Bas	24	15	19	20	24	18
%	80,00%	50,00%	63,33%	66,67%	80,00%	60,00%
Moyen	2	11	2	5	4	8
%	6,67%	36,67%	6,67%	16,67%	13,33%	26,67%
Elevé	4	4	9	5	2	4
%	13,33%	13,33%	30,00%	16,67%	6,67%	13,33%
P	0,015		0,198		0,32	
	La différence est significative		La différence n'est pas 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, la proportion des myopathes avec un niveau d'instruction bas était plus importante avec un taux de 80% versus 50% du groupe sain. En revanche, cette même comparaison entre les parents des personnes malades et saines n'a pas révélé une différence significative que soit pour la mère ou le père.

I.2. Antécédents familiaux et mariage consanguine.

I.2.1. Antécédents familiaux

La comparaison des individus des deux groupes selon la présence des antécédents familiaux est représentée dans la figure III.5. La différence est significative.

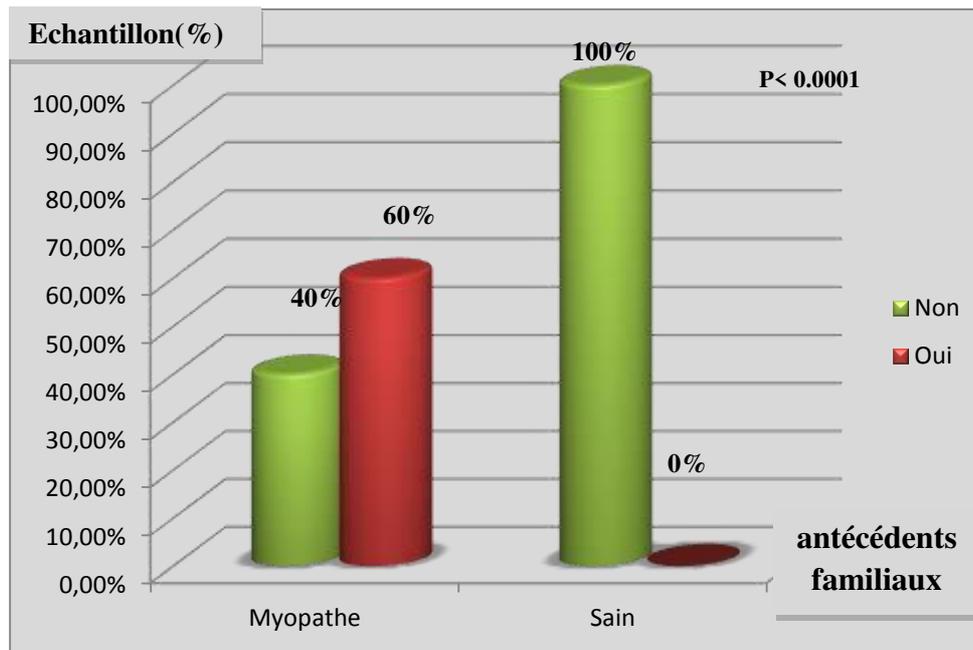


Figure III.5 : la répartition de l'échantillon selon la présence ou l'absence des antécédents familiaux.

La répartition de l'échantillon en fonction de la présence des antécédents familiaux a révélé une différence hautement significative avec un p inférieur à 0.0001. La proportion des cas atteints de la myopathie avec antécédents familiaux de la myopathie est de 60% versus 0% cas chez le groupe sain. OR infini, 95% CI 43.06-infini), Il y a un risque infini pour les myopathe d'avoir des antécédents familiaux par rapport aux témoins.

I.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

Mariage consanguin		
Groupe	Non	Oui
Myopathes	8	22
%	26.67	73.33
Sains	16	14
%	53.33	46.67
Khi deux = 4,444		
P = 0,035		
OR=3.143		
95% Ci= (1- 8,42)		

Le taux de mariage consanguin chez le groupe malade est de 73.33% versus 46,67% chez le groupe sain. La différence est significative entre les deux groupes avec un $p=0.035$. La valeur de l'odds ratio est de 3.143 (95CI 1-8.42), cela veut dire qu'un individu malade court un risque de 3.143 fois de plus d'être issu d'un mariage consanguin par rapport à une personne saine.

I.3. Paramètres anthropométriques et cliniques

I. 3.1. Indice de masse corporelle (IMC):

La **Figure III.6** représente la répartition des malades atteints de la myopathie et les témoins en fonction de différente classe d'IMC.

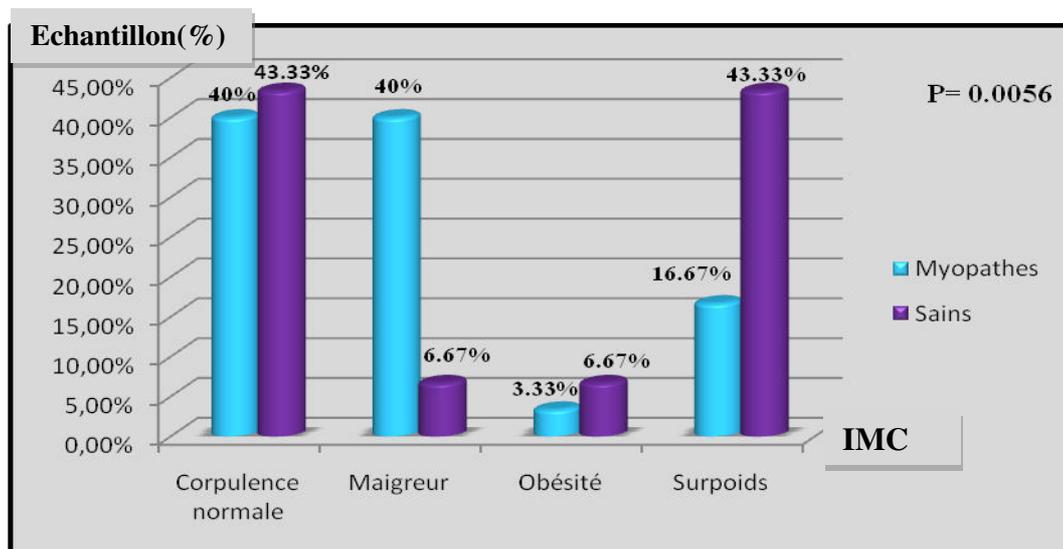


Figure III.6 : Répartition de l'échantillon en fonction de l'IMC.

L'IMC varie en fonction du sexe et de l'âge. Selon la courbe de corpulence de Tauber et al. 2008 et L'OMS 2007, On remarque que le pourcentage des cas maigres chez les myopathes est supérieur à celui des individus sains. Cette différence est significative avec un $p=0.0056$

I.3.2. Dépistage des complications

Une étude comparative de quelques complications, entre des individus sains (groupe témoin) et des individus atteints de la myopathie a été réalisée.

I.3.2.1. Retard psychomoteur

La **Figure III.7** représente la répartition des patients atteints de la myopathie et les témoins selon la présence ou l'absence de retard psychomoteur.

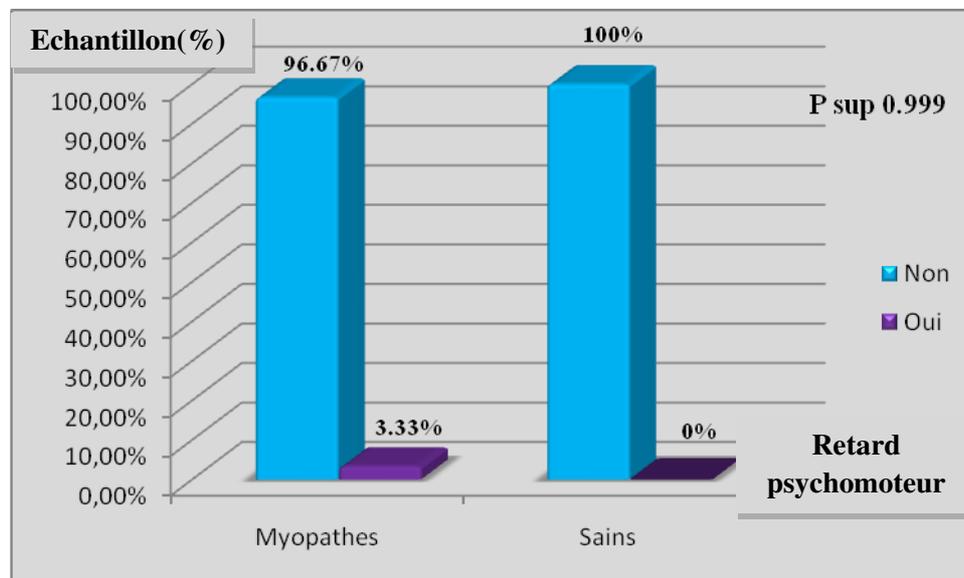


Figure III.7 : Répartition de l'échantillon en fonction de la présence d'un Retard psychomoteur.

Un seul myopathe présentait un retard psychomoteur, la différence est non significative. Avec un p supérieur à 0.999.

I.3.2.2. Problèmes cardiaques

La figure III.8 représente la répartition de l'échantillon selon la présence ou l'absence des problèmes cardiaques. La différence est significative avec un $p < 0.0001$.

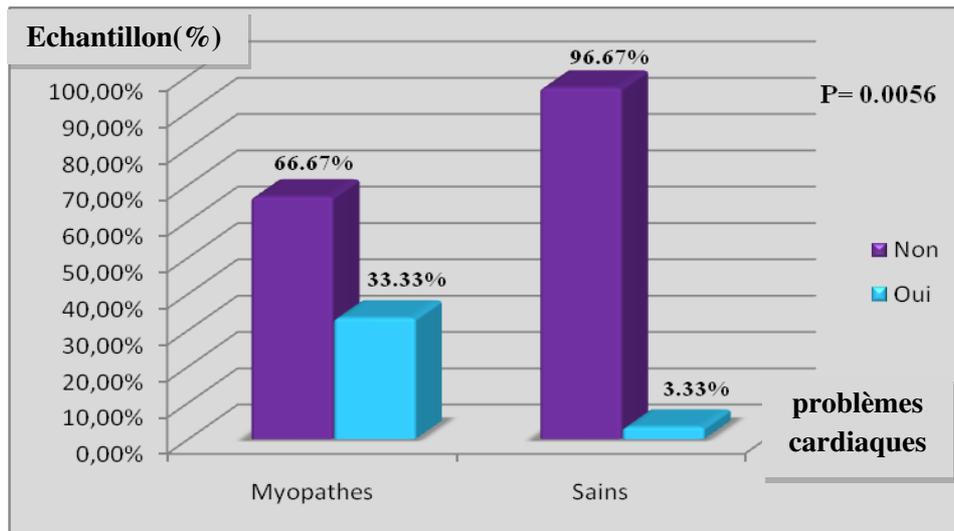


Figure III.8 : Répartition de l'échantillon en fonction de la présence des problèmes cardiaques.

Le taux des myopathes possédés des problèmes cardiaques est de (33,33%) par rapport aux des individus sains avec un odds-ratio de 16 (95% CI 4.958-50.86). Les myopathes courent un risque de 16 fois de développer des problèmes cardiaques par rapport aux personnes saines.

I.3.2.3. Problèmes respiratoires

La figure III.9 représente la répartition des patients atteints de la myopathie et les témoins selon la présence ou l'absence des problèmes respiratoires. La différence est significative P inférieur à 0.0001.

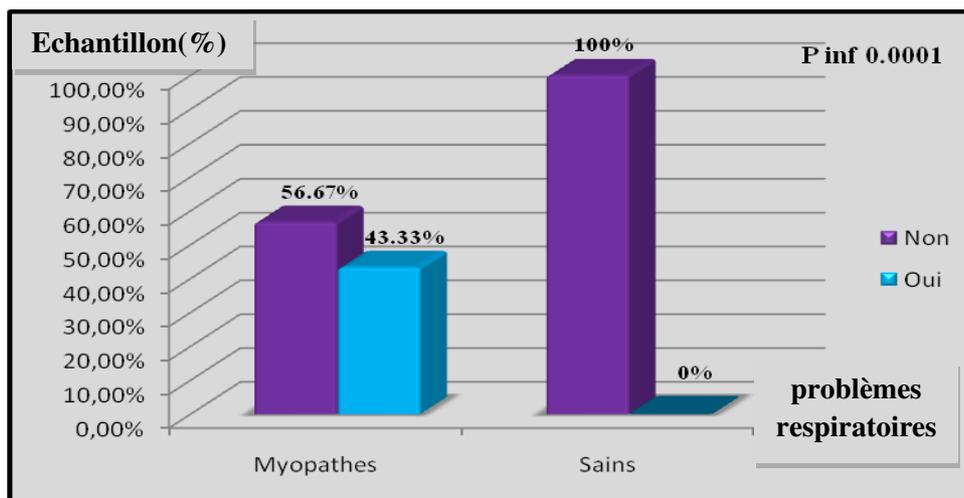


Figure III.9 : Répartition de l'échantillon en fonction de la présence des problèmes respiratoires

Le taux des myopathes possédants des problèmes respiratoires est de (43,33%) par rapport aux individus sains. Odds ratio= infini 95% CI (22.15- infini).

I.3.2.4. Examen ORL

La **figure III.10** représente la répartition des patients atteints de la myopathie et les témoins selon la présence ou l'absence des problèmes d'ORL.

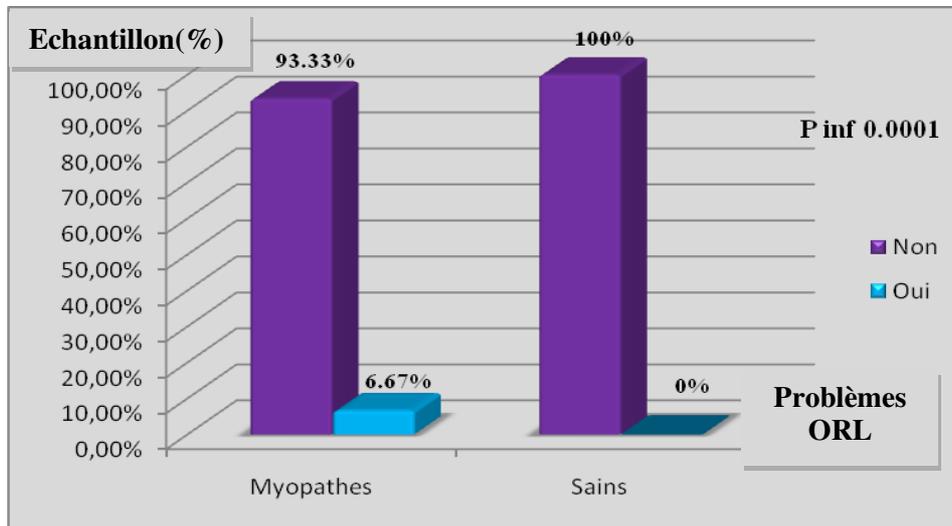


Figure III.10 : Répartition de l'échantillon en fonction de la présence des problèmes ORL

La différence est significative avec un p inférieur à 0.0001, OR=infini 95%CI (1.061- infini)

I.3.2.5. Trouble de vision

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. La différence est significative P=0.0105

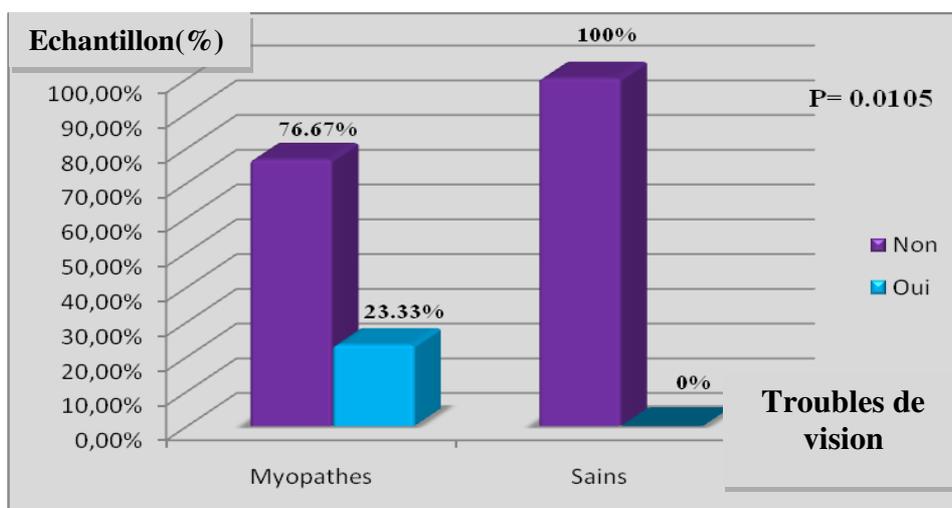


Figure III.11 : Répartition de l'échantillon en fonction de présence des troubles de vision

Le taux des myopathes possédant des troubles de vision est de (23,33%) par rapport aux individus sains. La différence est significative avec un $p=0.0105$, Odds ratio=infini, 95%CI (8.369-infini).

I.3.2.6. Problème rénale

La **figure III.12** représente la répartition des patients atteints de la myopathie et les témoins selon la présence ou l'absence des problèmes rénaux. Cette comparaison révèle une différence non significative.

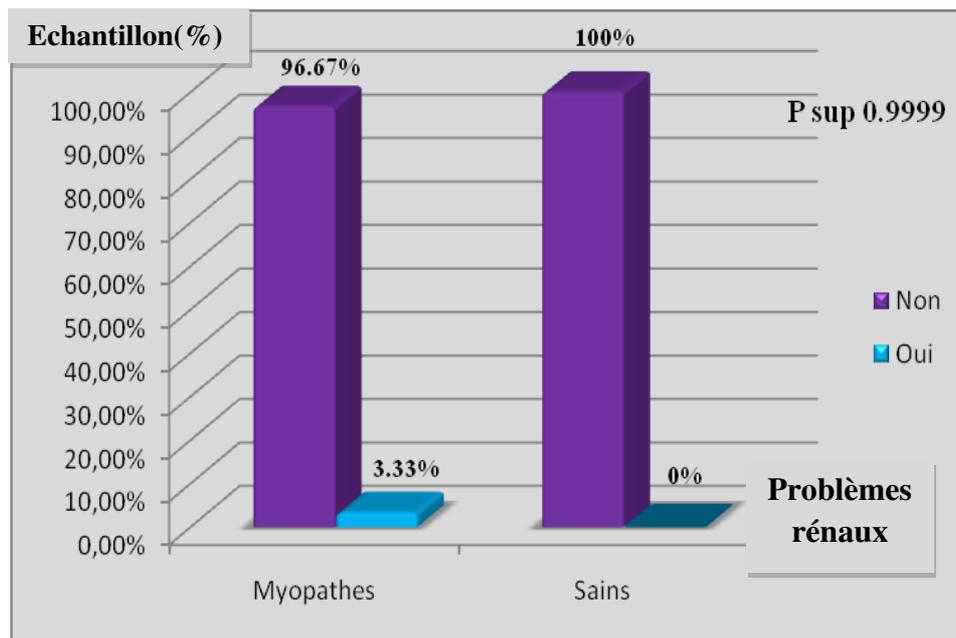


Figure III.12 : Répartition de l'échantillon en fonction de la présence des problèmes rénaux.

I.4. Paramètres biochimiques

I.4.1. Formule de Numération Sanguine (FNS)

Quelques paramètres hématologiques ont été comparés entre les deux groupes des patients. Les résultats de comparaison sont présentés dans le **tableau III.4**:

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

FNS	PLT		HB		GB		GR	
	Sain %	Myopathe %	Sain %	Myopathe %	Sain %	Myopathe %	Sain %	Myopathe %
Hypo	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.33	0.00	0.00
Normal	100.00	93.33	100.00	100.00	96.67	86.67	100.00	100.00
Hyper	0.00	6.67	0.00	0.00	3.33	10.00	0.00	0.00
p	0.4915		1		0.227		1	
	La déférence non significative							

La comparaison des paramètres hématologiques n'a pas révélé des différences significatives entre le groupe témoin et le groupe malade.

I.4.2. Créatinine

Le dosage de la créatinine a été comparé entre les deux groupes sain et atteint (**tableau III.5**)

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

La créatinine	Myopathe	%	Sain	%
Hypo	7	23.33	0	0.00
Normal	22	73.33	30	100.00
Hyper	1	3.33	0	0.00
P= 0.0045				

La différence est significative, nos résultats montrent que la plupart des patients sains ont un taux normal (100% vs 73.33%) de patients malades. Alors que 23.33% des myopathes ont un taux bas et 3.33% ont un taux élevé.

I.4.3. 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 = 0.1124 pour le TGO; P = 0.1124 pour le TGP).

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

Les Transaminases	TGO				TGP			
	Myopathe	%	Sain	%	Myopathe	%	Sain	%
Normal	26	86.67	30	100.00	26	86.33	30	100.00
Hyper	4	13.33	0	0.00	4	13.33	0	0.00
p	0.1124				0.1124			
	La différence non significative				La différence non significative			

Bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, on observe que le nombre des malades ayant des taux élevés des transaminases est de 13.33% versus 0% du groupe témoin.

I.4.4. Glycémie

Le taux de glycémie a été comparé entre le groupe malade et le groupe témoin (**tableau III.7**). La différence s'est révélée non significative.

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

La glycémie	Myopathe	%	Sain	%
Normal	30	100.00	26	86.67
Hyper	0	0.00	4	13.33
P= 0.1124				

I.4.5. CRP

Le taux de la CRP a été comparé entre le groupe malade et le groupe témoin (**tableau III.8**). La différence s'est révélée non significative.

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

CRP	Myopathe	%	Sain	%
Négative	30	100.00	30	100.00
positive	0	0.00	0	0.00
P= 1				

I.4. 6. Ionogramme

L'ionogramme a été comparé entre le groupe malade et le groupe témoin (**tableau III. 9**). La différence s'est révélée non significative pour le Cl^- et le Na^{2+} , en revanche, elle est significative pour le K^+ .

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

Ionogramme	Cl^-		Na^{2+}		K^+	
	Sain %	Myopathe %	Sain %	Myopathe %	Sain %	Myopathe %
Hypo	0.00	10.00	0.00	6.67	0.00	13.33
Normal	100.00	90.00	100.00	93.33	100.00	86.67
p	0.2373		0.4915		< 0.0001	
	La différence non significative		La différence non significative		La différence est significative	

I.4.7. Calcémie

La calcémie a été comparée entre le groupe malade et le groupe témoin (**tableau III.10**). La différence s'est révélée non significative.

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

Calcémie	Myopathe	%	Sain	%
Normal	30	100.00	30	100.00
Hyper	0	0.00	0	0.00
P > 0.999				

I.4.8. CPK

La CPK a été comparée entre le groupe malade et le groupe témoin (**tableau III.11**). La différence s'est révélée significative.

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

CPK	Myopathe	%	Sain	%
Normal	2	6.67	30	100.00
Hyper	28	93.33	0	0.00
P < 0.0001				

Nos résultats montrent que la plupart des myopathes ont un taux très élevé de CPK avec un taux 93.33%.

I.4.9. HDL

L'HDL a été comparée entre le groupe malade et le groupe témoin (tableau III.12). La différence s'est révélée significative

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

HDL	Myopathe	%	Sain	%
Normal	18	60.00	30	100.00
Hyper	12	40.00	0	0.00
P < 0.0001				

Nos résultats montrent que la plupart des patients sains ont un taux normal (100% vs 60% de patients malades). Alors que 40% des myopathes ont un taux élevé.

I.5. Paramètre spécifique au groupe malade

I.5.1. Répartition des myopathes selon l'âge d'apparition de la maladie et le sexe

La figure III.13 représente la répartition des myopathes selon l'âge d'apparition de la maladie et le sexe.

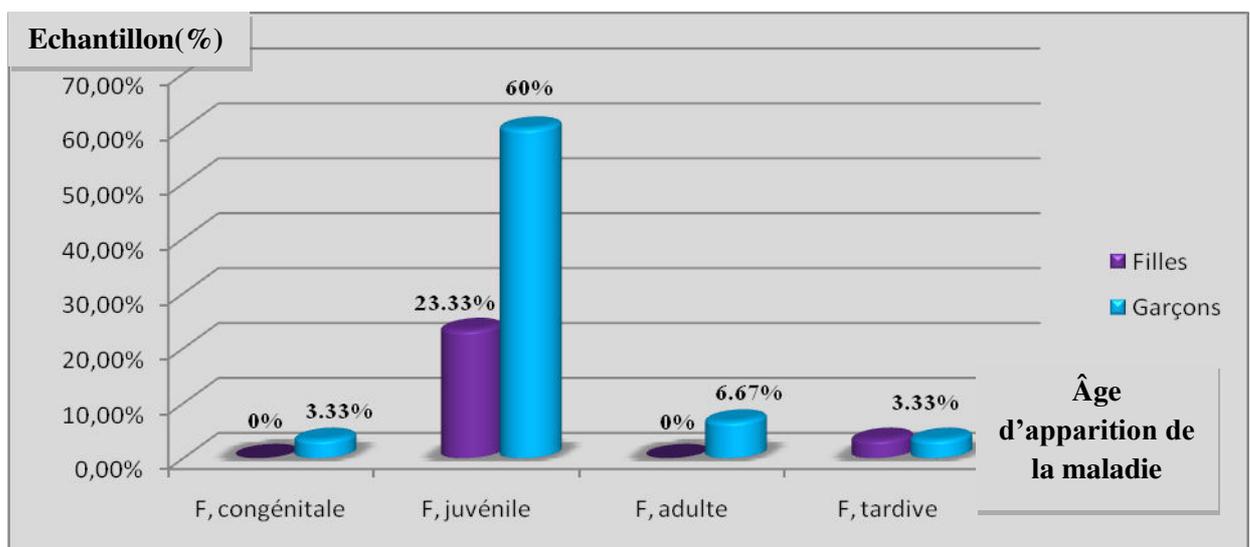


Figure III.13 : Répartition des malades selon l'âge d'apparition de la maladie et le sexe.

83,33% des myopathes (60% garçons et 23.33% filles) possèdent une forme juvénile de la myopathie.

I.5.2. Installation de la maladie

I.5.2.1. Répartition des malades en fonction de la sévérité de la maladie

La **figure III.14** représente la répartition des patients atteints de la myopathie selon la sévérité de la maladie (aigue ou non).

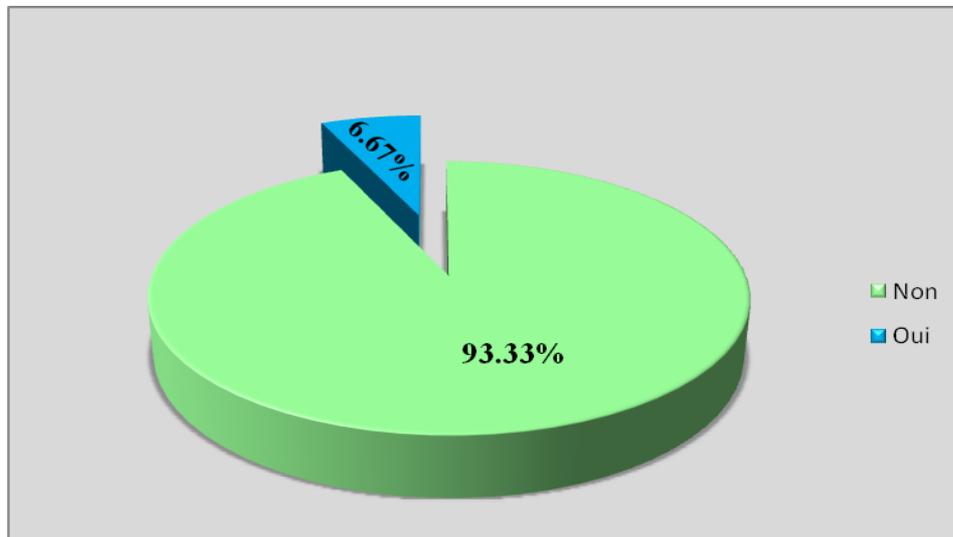


Figure III.14 : Répartition des patients atteints de la myopathie selon la sévérité de la maladie.

La répartition des malades selon la sévérité de la maladie indique que seulement 6.67% des malades ont la forme aigue de la maladie.

I.5.2.2. Répartition des malades en fonction de l'évolution de la maladie

La **figure III.15** représente la répartition des patients atteints de la myopathie selon l'évolution de la maladie (progressive ou non progressive). Le taux de l'évolution de la maladie est de 100%.

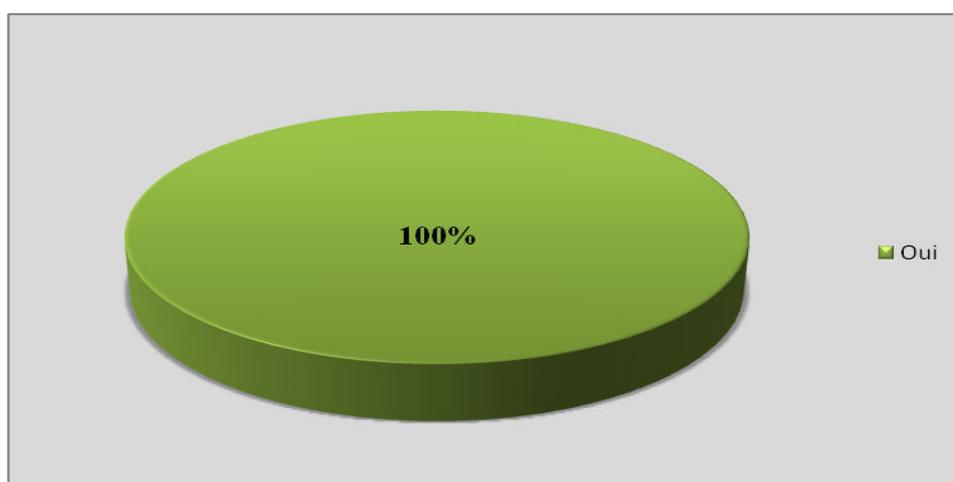


Figure III.15 : La répartition des patients atteints de la myopathie selon l'évolution de la maladie (progressive ou non).

Partie I I.

« Arbres généalogiques »

II. Arbres généalogiques

II.1. Analyse des pédigrées

II.1.1. La famille « 1 »

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

Tableau. III.13 : Caractéristiques des malades de la famille 1

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté des autres membres malades
Individu VI-5	M	31	Becker ou mutation de novo	+++++	oui	2

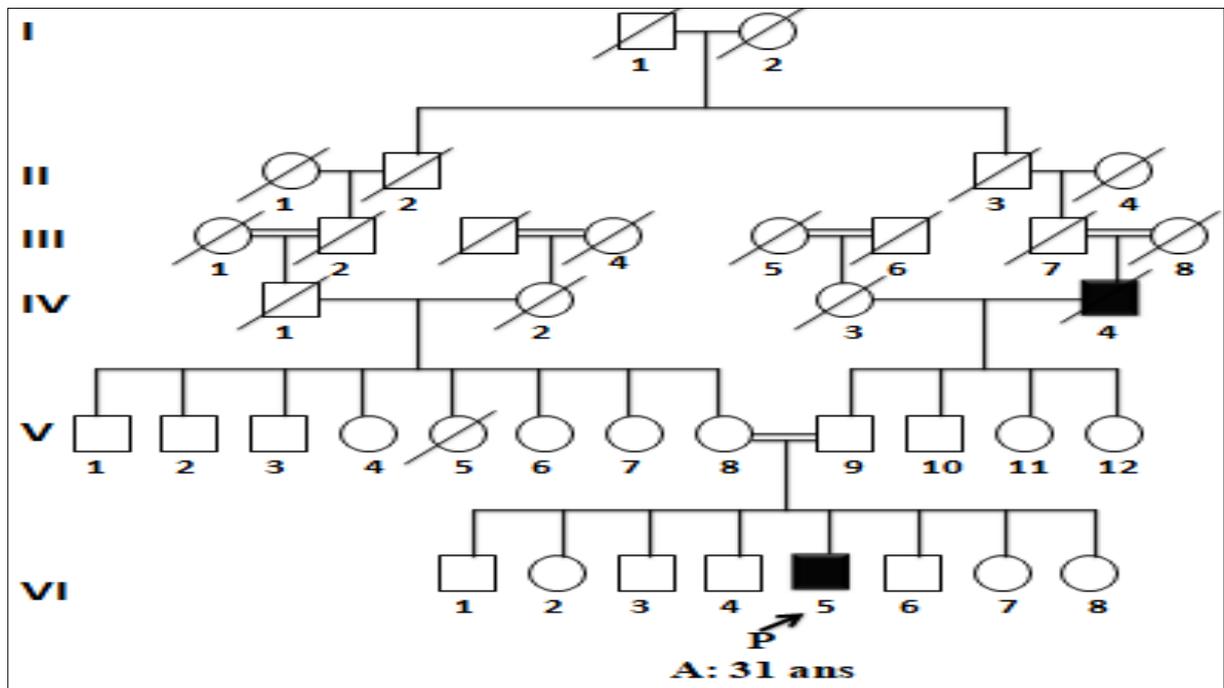


Figure N° III-16 : arbre généalogique de la famille 1

Dans ce pédigrée (**fig. III-16**) 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 diagnostiquée). Cet individu a probablement transmis l'allèle pathologique à son fils (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 plutôt on est face à un manque d'information sur la génération I.

A partir cette analyse, on constate que le **diagnostic médical n'est pas 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 les types de myopathie suivant :

- 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

II.1.2. La famille « 2 »

Tableau. III-14 : Caractéristiques des malades de la famille 2

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté des autres membres malades
Individu II-6	M	47	inconnu	++	oui	1,2
III-2	F	27				
III-3	F	07				
III-4	M	30				

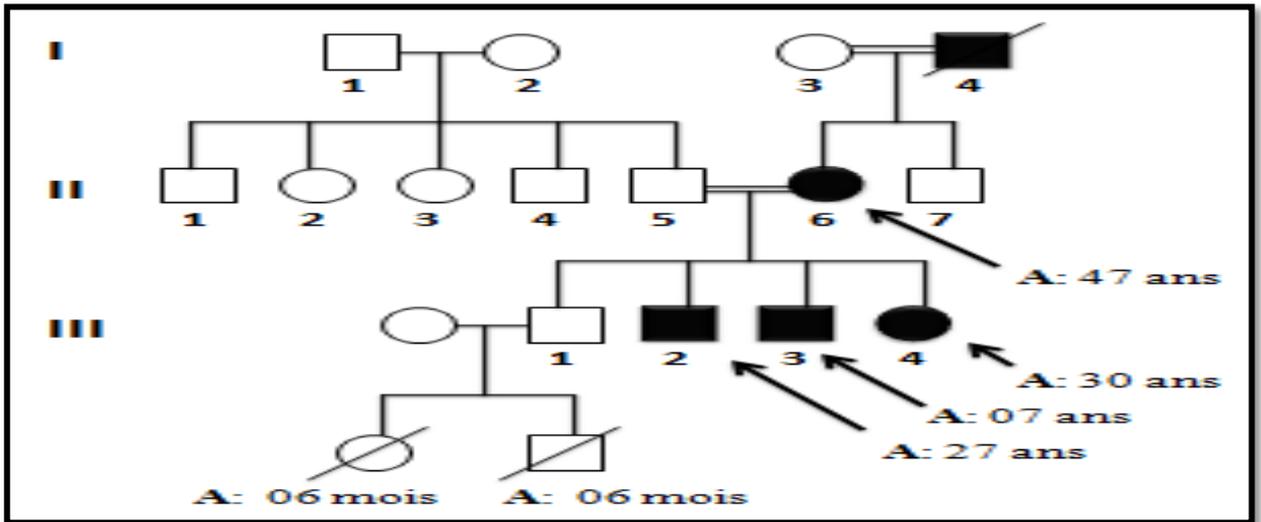


Figure N° III-17 : arbre généalogique de la famille 02

Dans ce pédigrée (fig. **III-17**) constitué de 3 générations, on observe que :

- La maladie est apparue dans toutes les générations (il n’y a pas de saut de génération)
- Il existe une transmission père-fille
- 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 dominante

Il est à noter que l’individu (III-1) est susceptible d’être malade d’un point de vue médical, 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 vu 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 complète mais d’expression très variable).

- Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (FSHD) (la transmission est autosomique à caractère dominant, selon les neurologues français Landouzy et Dejerine).
- 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).

II.1.3. 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 des autres membres malades
Individu IV-11	M	34	inconnu	+++++	oui	2,4
IV-15	M	28				
IV-16	M	25				
IV-17	M	19				

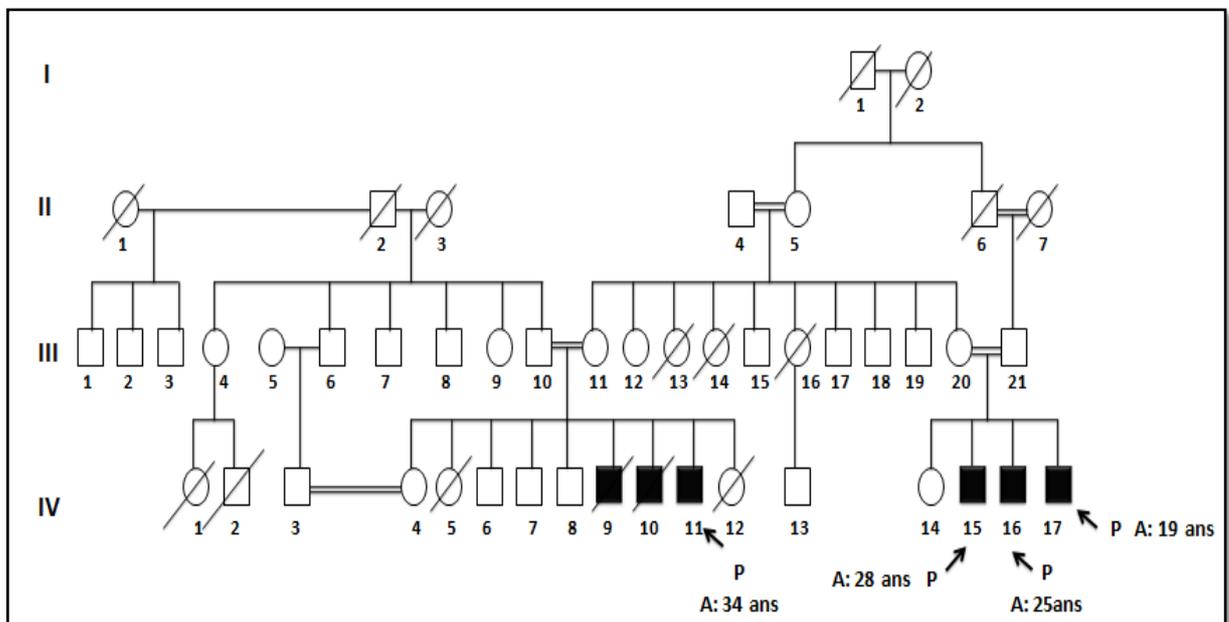


Figure N° III-18 : arbre généalogique de la famille 03

Dans ce pédigrée (fig. III-18) 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
- Les enfants malades sont tous issus d'un mariage consanguin

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, ce qui pouvait être le cas pour cette famille.

– 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.

II.1.4. La famille «4»

Tableau. III-16 : Caractéristiques des malades de la famille 04

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

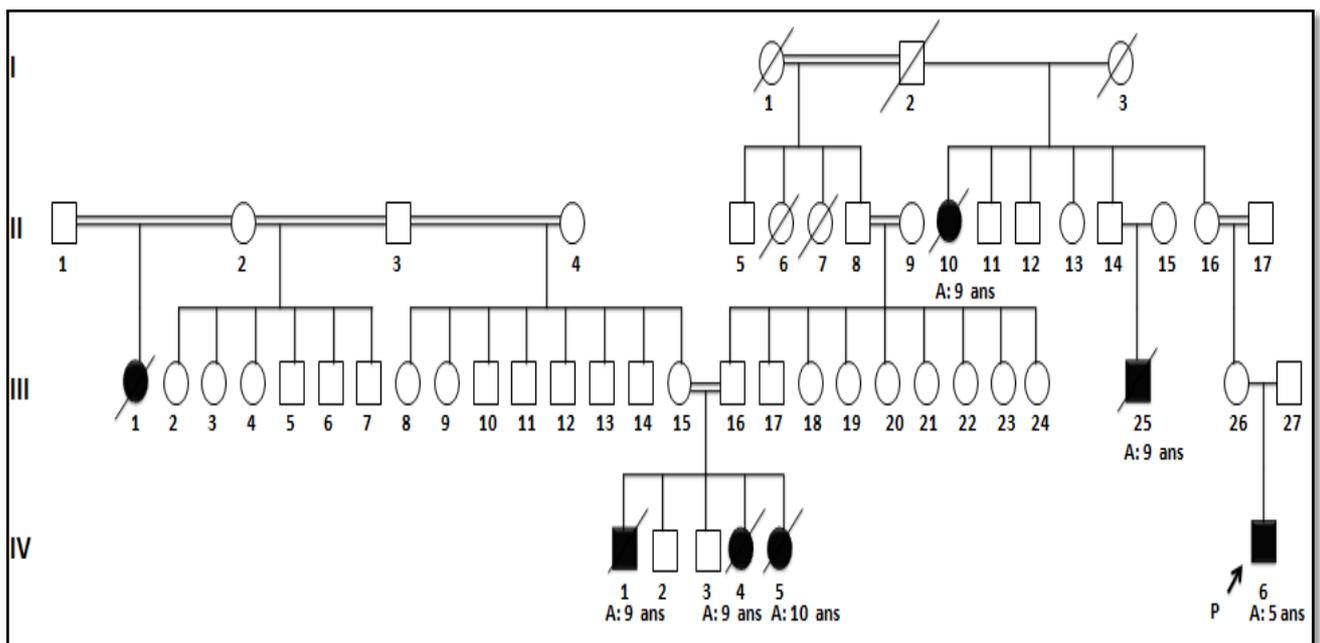


Figure N° III-19: arbre généalogique de la famille 04

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

- La maladie a apparue dans les trois dernières générations.
- La plupart des sujets porteurs du caractère malade appartiennent à la même génération d'où l'aspect horizontal du pedigrée.
- La fréquence du caractère est la même dans les deux sexes (pour ce 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 générations des malades on ne retrouve 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 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 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 probablement aussi d'avoir une mutation de Novo chez sept individus dans une même famille.

D'après ces informations on peut conclu 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.

II.1.5. La famille « 5 »

Tableau. III-17 : Caractéristiques des malades de la famille 05

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté des autres membres malades
Individu IV-01	M	07	?	+++	Non	/

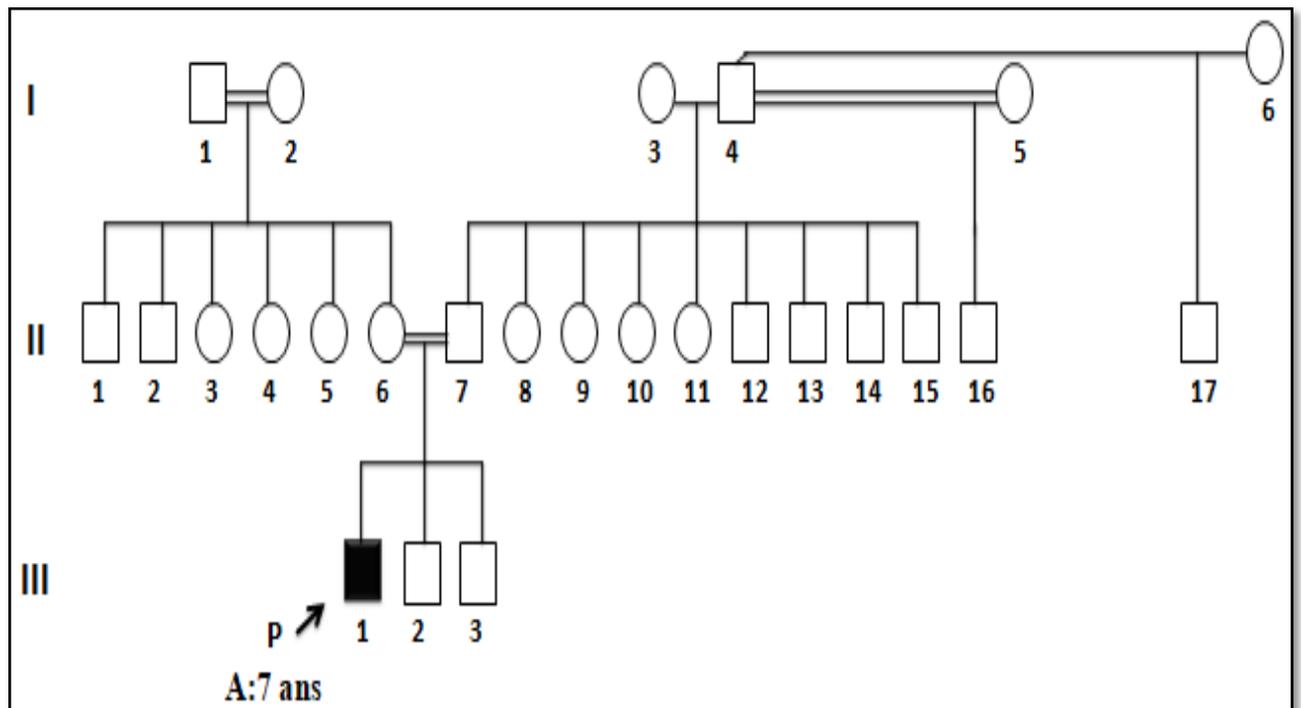


Figure N° III-20 : arbre généalogique de la famille 05

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

- La maladie n'a pas apparue que dans la dernière 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 apparaît que la myopathie dans cette famille n'est pas héréditaire, et que la mutation qui a touchée l'individu (III-1) est une mutation sporadique.

II.1.6. La famille « 6 »

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

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté des autres membres malades
Individu III-06	M	08	?	+	Non	/

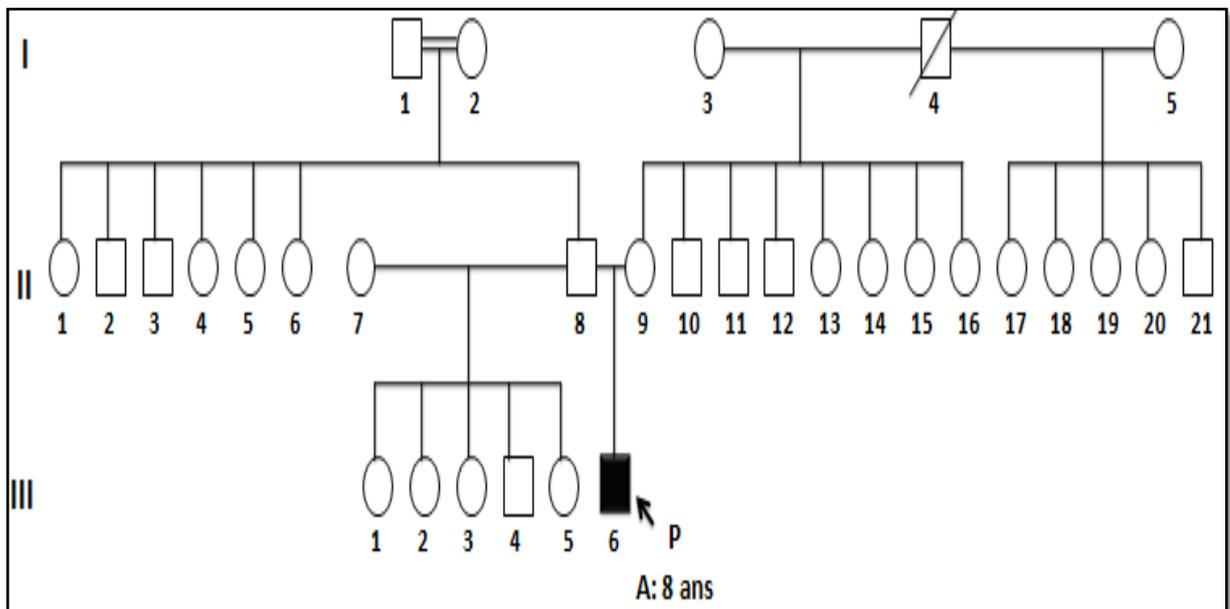


Figure N° III-21 : arbre généalogique de la famille 06

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

- La maladie n'a pas 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. Ça peut être une mutation sporadique.

II.1.7. La famille « 7 »

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

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

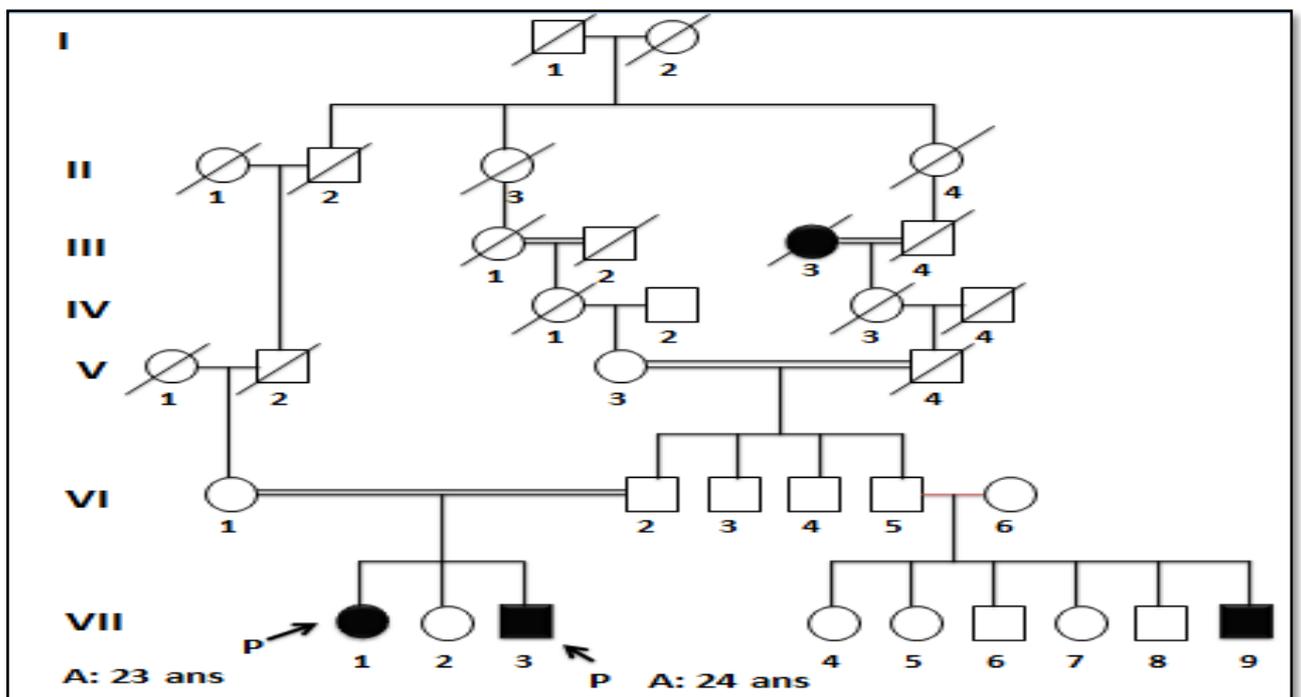


Figure N° III-22 : arbre généalogique de la famille 07

Dans ce pédigrée (fig. III-22) 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 saines, 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 pedigree.
- 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 ces cas une fréquence important 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 les types de myopathie suivant :

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

II.1.8. La famille « 8 »

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

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	/

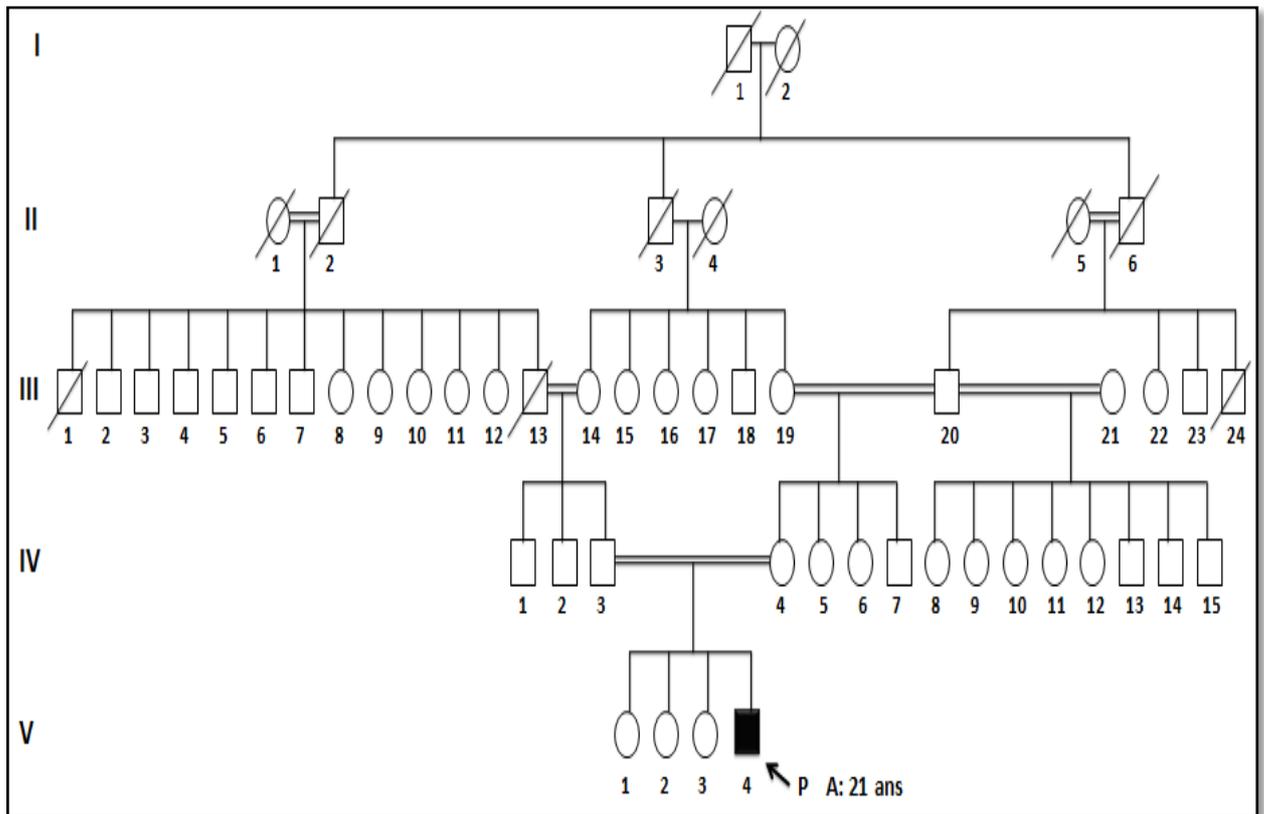


Figure N° III-23 : arbre généalogique de la famille 08

Dans ce pédigrée (**fig. III- 23**), on peut constater que :

- L'arbre est constitué de cinq générations, La maladie n'a pas apparue que dans la dernière génération.
- Malgré qu'on remarque la présence des mariages consanguins, et que l'arbre très informatif, ainsi que les critères de l'hérédité sont absentes, on ne peut pas trancher que la myopathie dans ce pédigrée est la conséquence d'une mutation sporadique, notamment que le cas index présente une myopathie juvénile (infantile), d'après les recherches réalisés, nous avons trouvé que ce type est caractérisé par un historique familial négatif, et d'une expressivité très variable, même qu'on constate parfois qu'à une génération le caractère malade n'apparaît pas, ce qui laisserait penser que le sujet n'est pas porteur du gène défectueux, et n'a pas de risque de transmettre ce caractère, mais cette forme de myopathie fait l'exception, et pour cela on peut pratiquer tous les modes de transmissions héréditaires.
- A partir cette analyse, on remarque que :
 - **Le diagnostic médical est adéquat au cas index, car la maladie de steinert se transmet avec un mode autosomique dominant, avec une expressivité très variable, et un historique familial négatif dans la forme juvénile.**

II.1.9. La famille « 9 »

Tableau. III-21 : Caractéristiques des malades de la famille 09

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté des autres membres malades
Individu V-01	M	18	myopathie de duchenne	+	Non	/

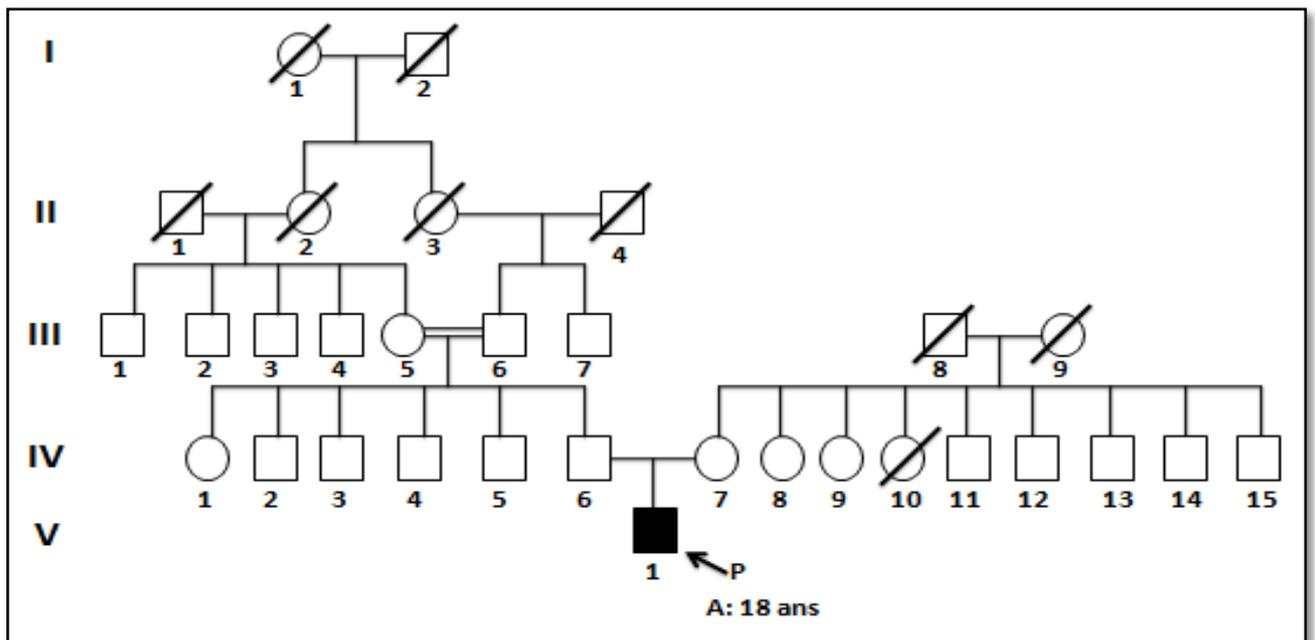


Figure N° III-24 : arbre généalogique de la famille 09

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

- La maladie n'a pas apparue que dans la dernière génération.
- 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 à écarter vue le nombre énorme des enfants du couple III-8 et III-9, ce qui laisserait penser que cette hypothèse faiblement probable.
- 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.

II.1.10. La famille « 10 »

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

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté des autres membres malades
Individu III-05	F	14	?	+++	Oui (pas précisé dans l'arbre)	4

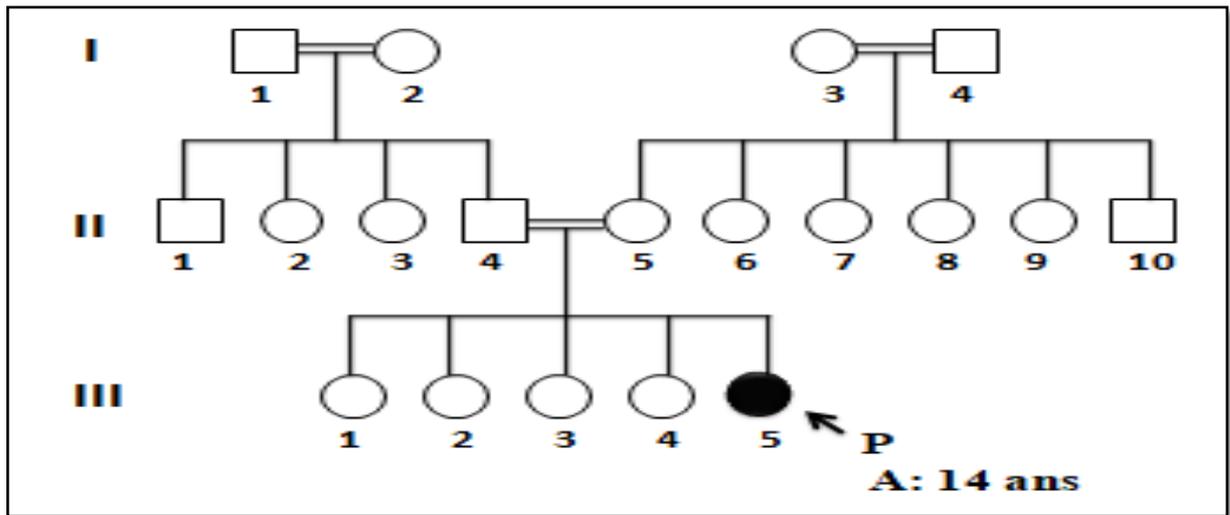


Figure N° III-25 : arbre généalogique de la famille 10

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

– Le pédigrée n'est pas informatif pour appliquer les critères de l'hérédité, mais en rappelant que le père de la patiente a confirmé qu'il ya un antécédent familial paternelle dans la famille, Ce qui nous fait tendance à réfléchir qu'il y'a un coté héréditaire qui influence dans l'apparition de la maladie, mais l'absence d'une histoire familiale bien informatif du cas malades ne permet pas de confirmer ou bien affirmer l'hypothèse que la maladie être héréditaire.

II.1.11. La famille « 11»

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

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté des autres membres malades
Individu III-03	M	03	?	+	Non	/

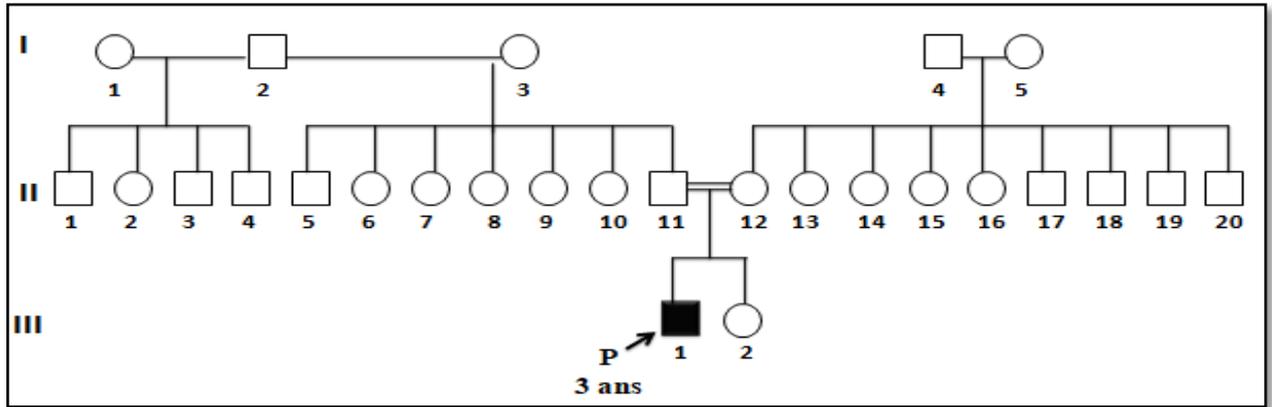


Figure N° III-26 : arbre généalogique de la famille 11

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

- La maladie n'a pas apparue que dans la dernière 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 apparaît que la myopathie dans cette famille n'est pas héréditaire, et que la mutation qui a touchée l'individu (III-1) est une mutation sporadique.

VII.1.12. La famille « 12 »

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

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté des autres membres malades
Individu III-01	M	03	myopathie métabolique	/	Non	/

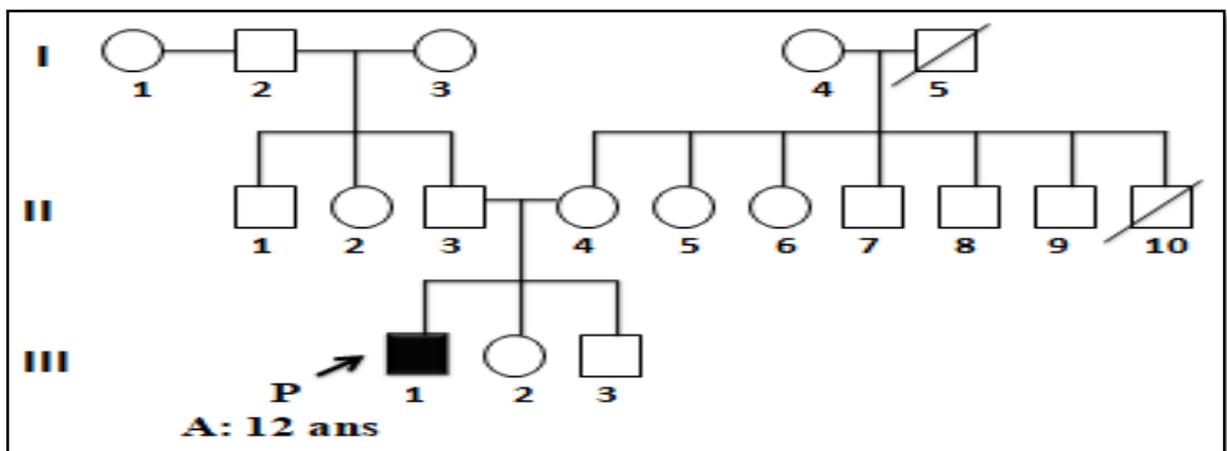


Figure N° III-27 : arbre généalogique de la famille 12

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

- La maladie n'a pas apparue que dans la dernière génération.
- absence des critères de l'hérédité.
- Probablement, c'est une myopathie sporadique, mais on ne peut pas négliger aussi la probabilité d'être héréditaire (tant que l'arbre ce n'est pas très informatif).

Dans ce cas, le diagnostic médical ça peut être adéquat au cas de ce patient.

II.1.13. La famille « 13 »

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

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

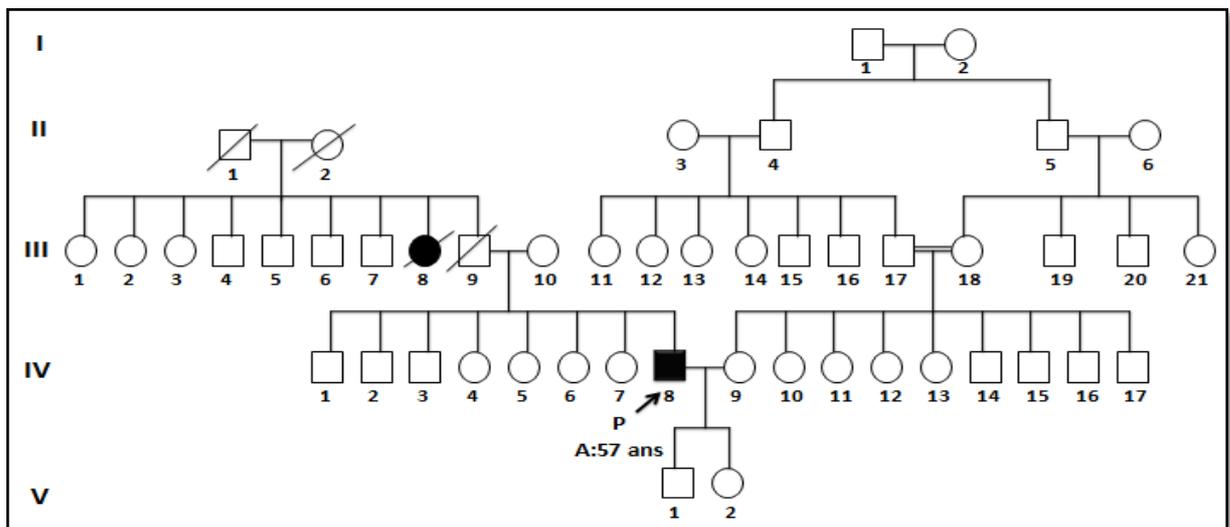


Figure N° III-28 : arbre généalogique de la famille 13

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

- La maladie a apparue dans les générations (III, IV).
- La fréquence du caractère est la même dans les deux sexes.
- 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 des générations des malades on ne retrouve le caractère malade chez aucun des deux parents (ce qui écarte complètement l'hypothèse d'un mode dominant).
- Il existe dans ce cas une fréquence réduite de mariages consanguins
- Il est probable que ce type à mode autosomique récessif, et les couples (II-1, II-2, III-9, III-10) sont hétérozygotes porteurs de l'allèle défectueux.
- Il est probablement aussi d'avoir une mutation de Novo chez le patient (IV-8), et surtout que 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, mais le type FSH, n'est pas adéquat du tout avec ce cas, car la transmission de ce type de la myopathie est : dominante.

II.1.14. La famille « 14 »

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

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté des autres membres malades
Individu IV-08	M	36	?	++	Non	/

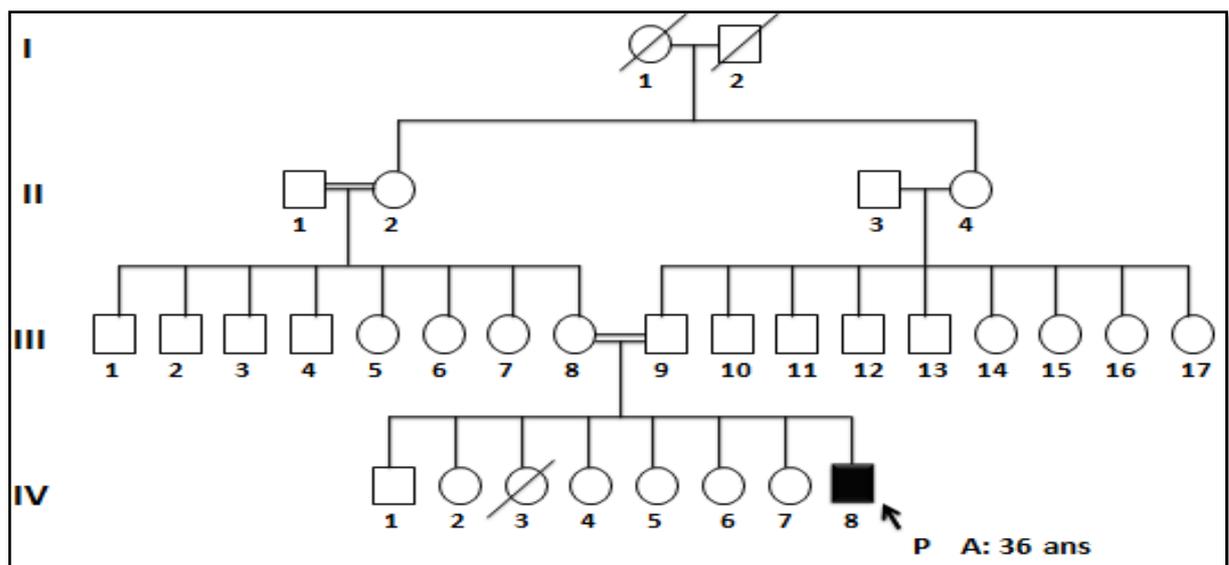


Figure N° III-29 : arbre généalogique de la famille 14

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

- La maladie n'a pas apparue que dans la dernière 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 apparaît que la myopathie dans cette famille n'est pas héréditaire, et que la mutation qui a touchée l'individu (IV-8) est une mutation sporadique.

VII.1.15. La famille « 15 »

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

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté des autres membres malades
Individu III-02	M	32	?	+	Non	/

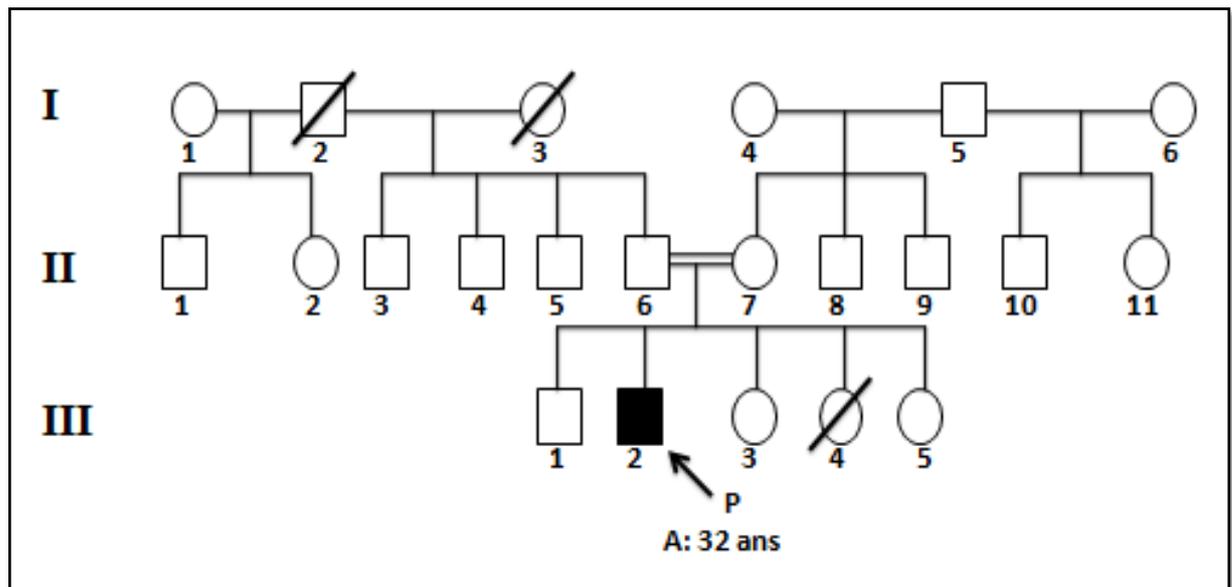


Figure N° III-30 : arbre généalogique de la famille 15

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

- La maladie n'a pas apparue que dans la dernière 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 apparaît que la myopathie dans cette famille n'est pas héréditaire, et que la mutation qui a touchée l'individu (III-2) est une mutation sporadique.

VII.2.16. La famille « 16 »

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

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté des autres membres malades
Individu III-01	M	06	Duchenne	+	Oui	3

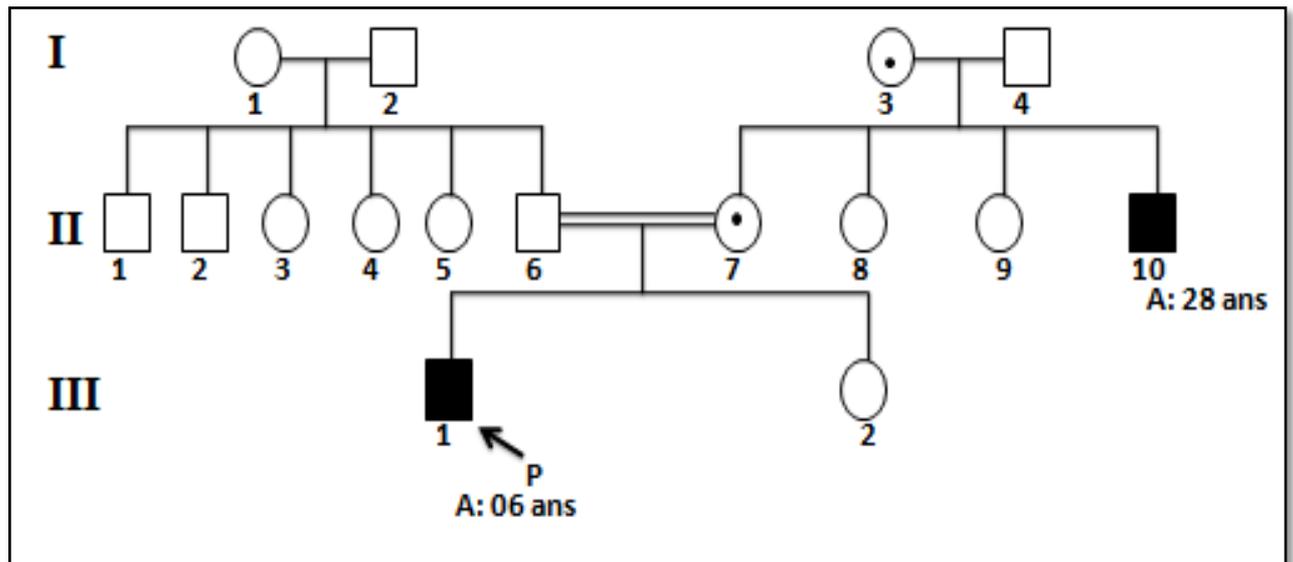


Figure N° III-31: arbre généalogique de la famille 16

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

- La maladie a apparue dans les deux dernières générations.
- On observe que la maladie a touchée que les garçons, alors que les filles sont seulement conductrices (et ça prouvé par l'analyse génétique), qui est un facteur très spécifique au mode lié à l'X récessive.
- L'individu (II-9) est porteuse aussi de l'allèle muté (selon le point de vue médical), malgré n'a pas des descendants pour confirmer cette proposition.
- Impossible d'être la maladie dans ce pédigrée à transmission dominante, car aucun sujet parmi les parents des malades est atteint par la myopathie.
- Peu probablement d'être la transmission de la maladie dans cet arbre au mode autosomique, en raison de l'absence de la plupart des critères de ce mode ; la fréquence du caractère n'est pas la même dans les deux sexes (il est présent chez les garçons seulement, alors que toutes les filles dans ce pédigrée apparaissent saines).

- Peu probablement aussi d'avoir une mutation de Novo chez deux individus dans une même famille, et surtout avec la présence des femmes conductrices (I-3, II-7).
- D'après ces informations on peut conclure que le mode de transmission le plus adéquat à cette arbre c'est le mode lié à l'X récessif.

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

II.1.17. La famille « 17 »

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

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté des autres membres malades
Individu III-01	M	M	13	?	+	Non

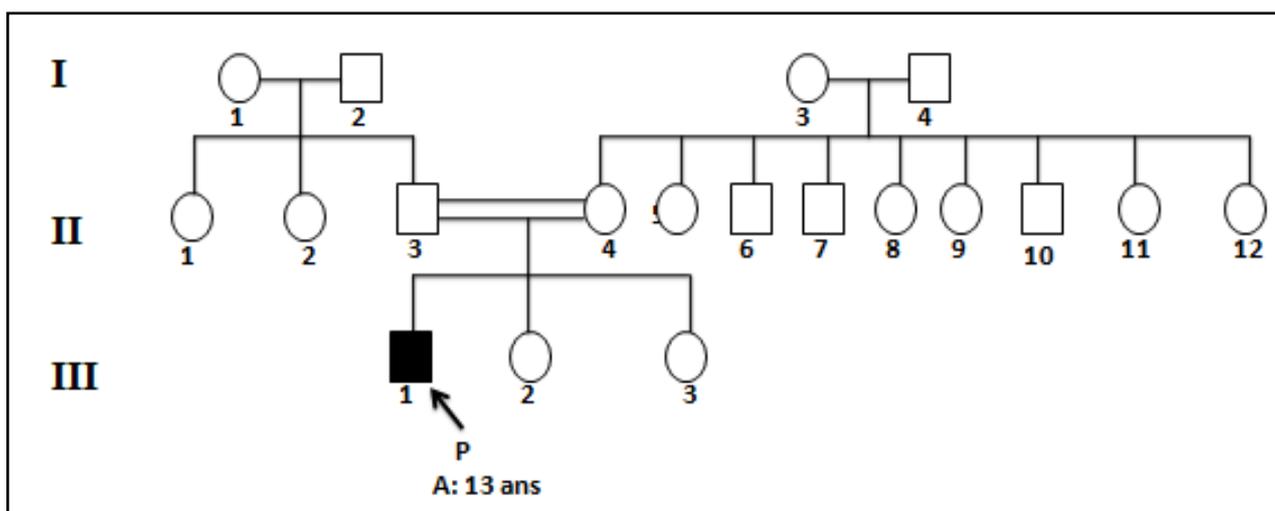


Figure N° III-32 : arbre généalogique de la famille 17

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

- La maladie n'a pas apparue que dans la dernière 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 apparaît que la mutation qui a touchée l'individu (III-1) est une mutation sporadique, mais on ne peut pas négliger aussi la probabilité d'être héréditaire (car l'arbre n'est pas bien informatif).

II.1.18. La famille « 18 »

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

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté des autres membres malades
Individu III-05	M	18	?	+	Non	/

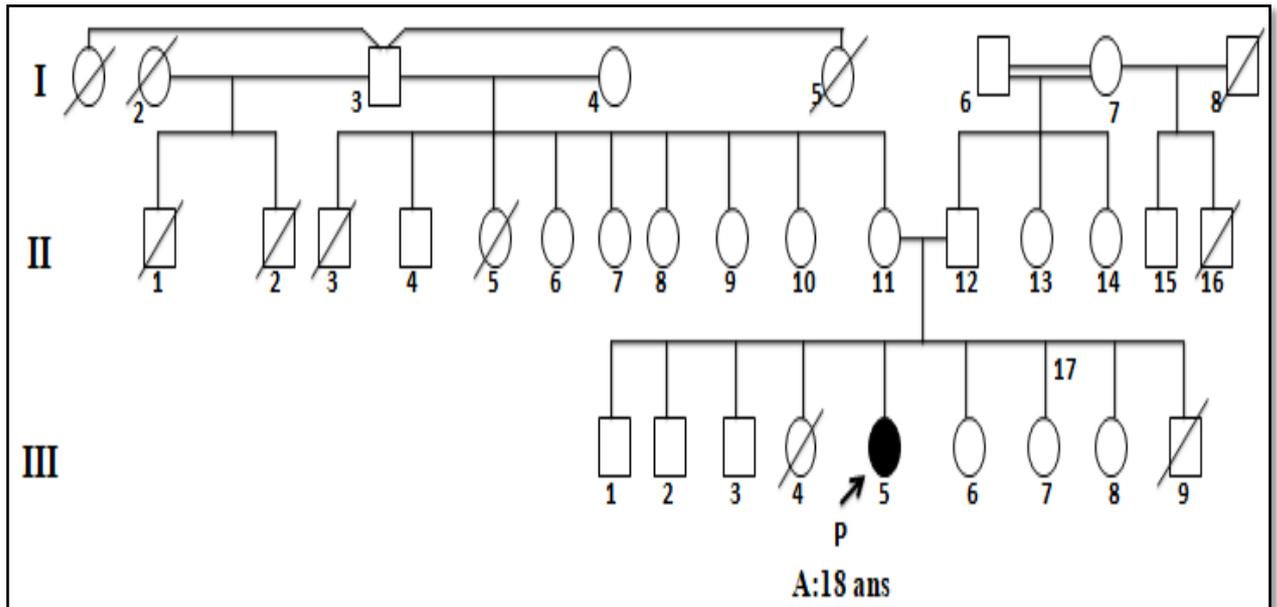


Figure N° III-33: arbre généalogique de la famille 18

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

- La maladie n'a pas apparue que dans la dernière 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'hériter une myopathie.

D'après le pédigrée, il apparaît que la mutation qui a touchée l'individu (III-5) est une mutation sporadique, mais on ne peut pas négliger aussi la probabilité d'être héréditaire (car l'arbre n'est pas suffisamment informatif).

II.1.19. La famille « 19 »

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

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté des autres membres malades
Individu III-04	M	14	?	++++	Non	/
III-05	M	20				
III-08	F	30				

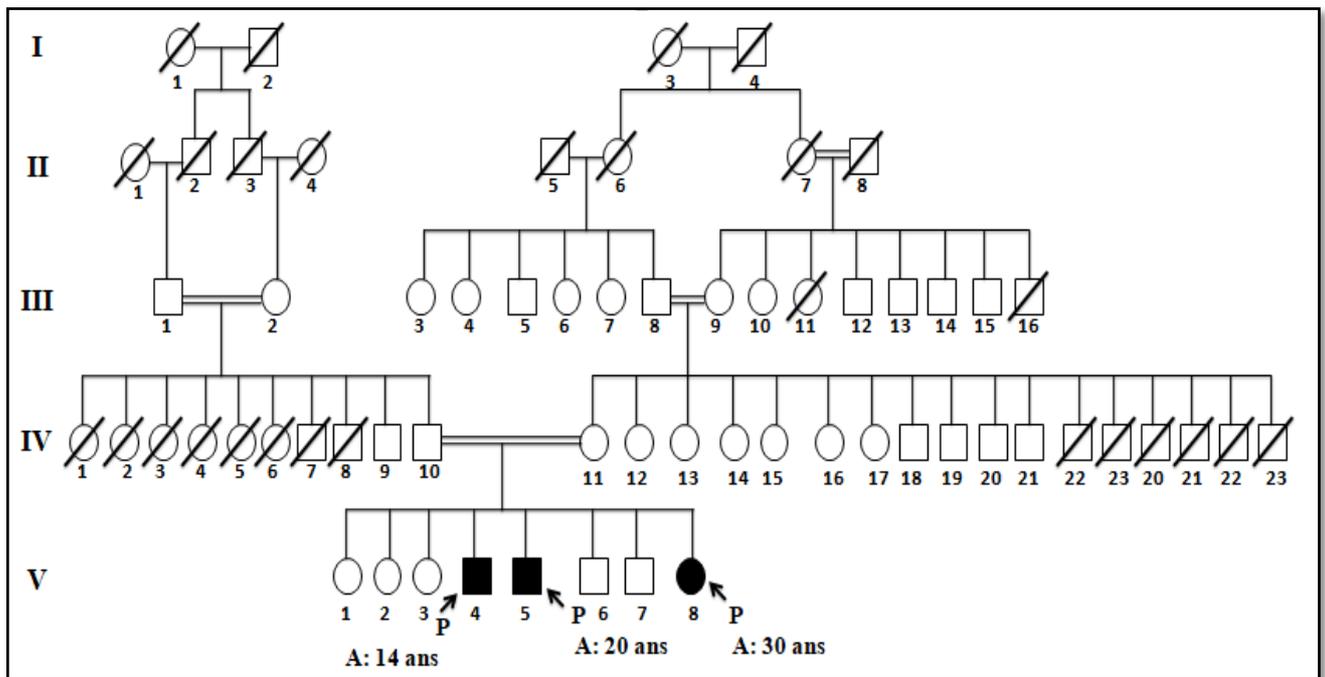


Figure N° III-34 : arbre généalogique de la famille 19

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

- La maladie n'a pas apparue que dans la dernière génération.
- La maladie est très loin d'être dominante dans ce pédigrée.
- le caractère malade apparaît chez trois sujets dans la même génération, et Dans la génération précédente on ne le retrouve 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-8, III-9 et IV-10, IV-11) 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.

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

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

II.1.20. La famille « 20 »

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

propositus	sexe	âge	Diagnostic médical	mariage consanguin	Antécédents familiaux	Degré de parenté des autres membres malades
Individu IV-07	F	08	α -sarcoglycanopathie	+++	oui	4

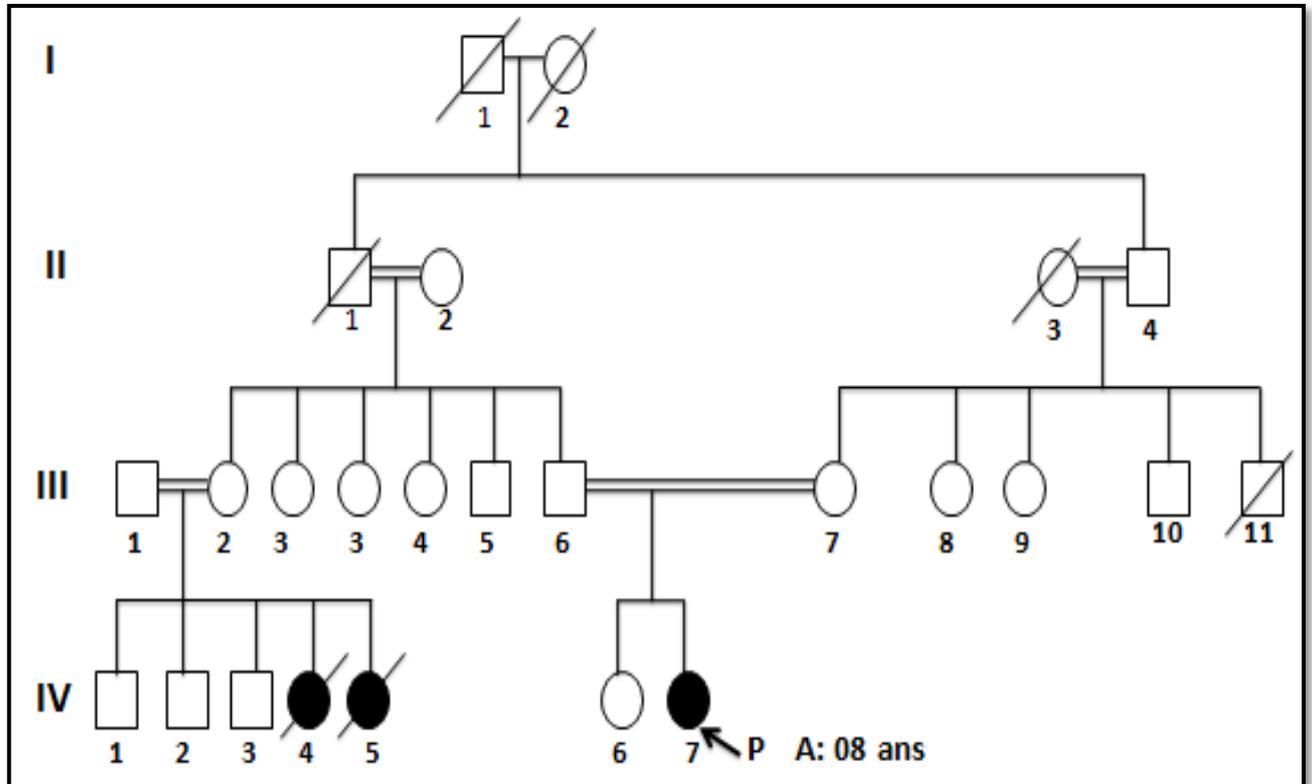
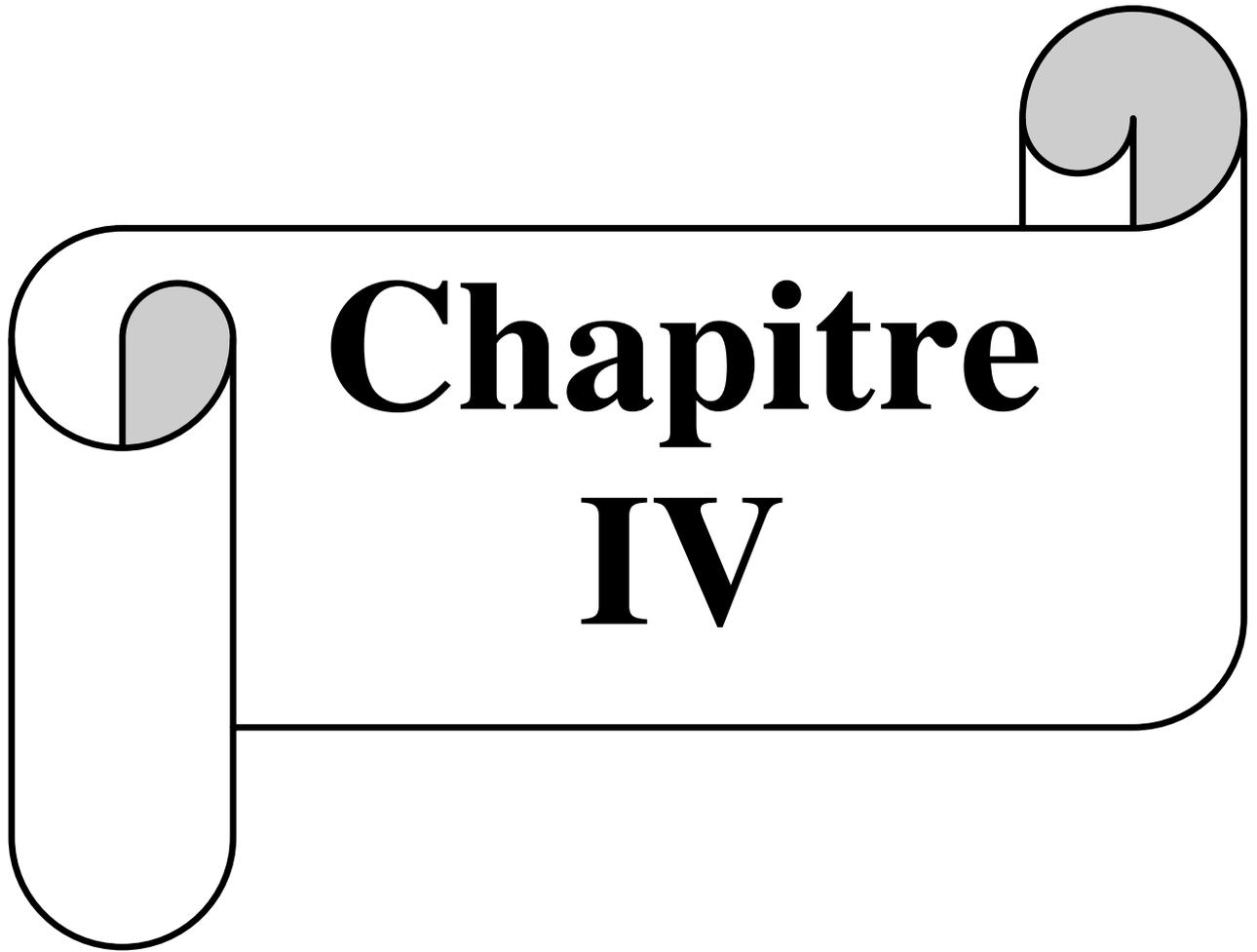


Figure N° III-35 : arbre généalogique de la famille 20

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

- L'arbre est constitué de cinq générations, La maladie n'a pas apparue que dans la dernière génération.
- 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 -sarcoglycanopathie.



Discussion

I. Discussion des paramètres sociodémographiques, anthropométriques, cliniques et biochimiques

I.1. L'âge

Dans notre étude, la tranche d'âge la plus touchée est celle de moins de 18 ans, suivie par celle de 18 à 30 ans, ceci peut être expliqué par la présence de plusieurs formes familiales de myopathies dans notre échantillon. Les formes familiales reflètent l'existence potentielle de myopathies héréditaires. Ainsi que, la plupart des myopathies se manifestent à un jeune âge.

Le faible pourcentage de malades âgés peut être expliqué par l'absence d'une histoire familiale chez ces malades donc présence des formes acquises de myopathie. De plus, on peut inclure le facteur de l'espérance de vie assez limitée pour plusieurs types de myopathie.

I.2. Le sexe

Dans notre échantillon, la myopathie touche plus de personnes de sexe masculin que de personnes de sexe féminin avec un sexe ratio d'une valeur de 2.75 en faveur de sexe masculin. Ceci peut être expliqué par la présence de plusieurs familles dont le mode de transmission est récessif lié à l' X, ce mode de transmission concerne beaucoup plus le sexe masculin.

I.3. Résidence

Les malades atteints de myopathie originaire de la ville de Tébessa sont plus nombreux avec un taux 50 %. Ceci peut être expliqué par le nombre des habitants de la ville de Tébessa par rapport aux autres communes du sud. Ainsi que, la possibilité d'accessibilité aux malades de la ville est moins contraignante.

I.4. État socio économique.

Nos résultats ont révélé une différence significative entre les groupes malade et témoin en ce qui concerne le niveau socio comique. 33.33 % des myopathes ont un niveau élevé et moyen versus 6.66 % du groupe témoin. 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.

I. 5. Niveau d'instruction

La comparaison en fonction du niveau d'instruction des parents n'a pas révélé une différence significative entre les deux groupes. Donc le niveau d'instruction des parents ne constitue pas un facteur de risque dans l'apparition des myopathies héréditaires. En revanche, il existe une différence significative entre les malades et le groupe témoin. La proportion des myopathes avec un niveau d'instruction bas était plus importante avec un taux de 80% versus 50% du groupe sain, ceci peut être expliqué par le fait que la majorité des malades sont dans l'obligation d'interrompre leurs études à cause de leur état de santé ainsi que les difficultés rencontrés pour l'accessibilité aux établissements scolaires et universitaires

I. 6. Indice de masse corporelle (IMC)

Selon la courbe de corpulence de **L'OMS 2007**, nous avons trouvé que le pourcentage des cas maigres chez les myopathes est supérieur à celui des individus sains avec un pourcentage de 40%. Ceci peut être expliqué par la perte progressive de la masse musculaire des personnes malades à cause de la plupart du temps d'une dysphagie (difficulté d'avaler les aliments) développée par le patient [152].

L'étude de (**Manini et al., 2007**) [59] a par exemple montré, chez l'homme, une diminution d'environ 7% du volume musculaire (mollet et cuisse) après 4 semaines d'inactivité et des valeurs similaires ont été retrouvées au niveau des adducteurs après 20 jours d'alitement [58].

I. 7. Dépistage des complications

Nous avons trouvé qu'il n'y a pas une différence significative entre le groupe malade et sain pour les complications suivants : Retard psychomoteur Problème rénale, en revanche nous avons trouvé que qu'il y a une différence significative concernant : les Problèmes cardiaques, respiratoires, et les troubles de vision.

Une étude récente **Wein, 2010**[116] a démontrée l'existence de manifestations cardiaques (cardiomyopathie dilatée, hypertrophie ventriculaire, anomalies de l'électrocardiogramme) dans une petite série de patients atteint par la myopathie. **Allenbach, 2011**[153] confirme que tous les types de myopathies inflammatoires peuvent

s'accompagner d'une atteinte respiratoire. GOURAUD, 2016^[143] a montré que l'évolution de ces complications est variable, allant de la récupération complète dans moins de la moitié des cas, à une chronicité ou la persistance d'un déficit fonctionnel responsable d'un handicap non négligeable, avec un retentissement social et professionnel important [87].

1. 8. Paramètres biochimiques

1. 8. 1. Formule de Numération Sanguine (FNS)

Il est également prescrit en cas de suspicion d'anémie ou d'infection, ou pour vérifier l'état nutritionnel et l'exposition à des substances toxiques.

La comparaison des paramètres hématologiques n'a pas révélé des différences significatives entre le groupe témoin et le groupe malade.

I. 8. 2. Créatinine

La créatinine est un déchet métabolique normal produit par l'organisme. Elle est le résultat de la dégradation de la créatine, éliminée en majeure partie par les reins. Son taux dans l'organisme dépend de la capacité d'élimination rénale et de la masse musculaire.

- Le taux de créatinine est abaissé dans les atrophies musculaires.
- Le taux de créatinine est augmenté dans les insuffisances rénales aiguë ou chroniques [154].

Nos résultats révèle que 23.33% des myopathes ont un taux bas et seulement 3.33% ont un taux élevé.

I. 8. 3. Transaminases

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.

Le taux de SGPT est un bon indice de la chronicité de la maladie sous-jacente sans être spécifique des affectons musculaires. Malgré que la différence entre les deux groupes n'est pas significative mais le nombre des malades ayant des taux élevés des transaminases est de 13.33%.

I. 8. 4. CRP

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.

Chez nos patients la différence s'est révélée non significative. Ce qui peut être expliqué par la présence de plus de formes héréditaires qu'inflammatoires.

I. 8. 5. Ionogramme

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

La différence s'est révélée non significative pour le Cl^- et le Na^{2+} , en revanche, elle est significative pour le K^+ qu'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.

I. 8. 6. Calcémie

Le calcium est un minéral indispensable au fonctionnement de toutes les cellules de l'organisme.

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.

La différence pour ce paramètre s'est révélée non significative.

I. 8. 7. CPK

La présence des CPK en grande quantité dans le sang est un indicateur de la dégradation du muscle. Ce paramètre permet de quantifier une éventuelle nécrose musculaire sans corrélation avec la manifestation de douleur, 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, donc l'une des caractéristiques les plus frappantes des myopathies est le processus nécrotique retrouvé dans le muscle.

Chauveau, 2012^[20] a trouvé que, parmi l'ensemble des marqueurs périphériques sensibles aux dommages musculaires, un marqueur indirect est classiquement rapporté dans la littérature : le taux de créatine kinase (CK) plasmatique.

Chez notre population d'étude, la plupart des myopathes ont un taux très élevé de CPK avec un taux 93.33%.

I. 8. 9. HDL

La lactate déshydrogénase est présente dans un très grand nombre de tissus (cœurs, muscles,...) et dans le sang. Ainsi, l'augmentation du taux de lactate déshydrogénase (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...

Pour notre population d'étude, la différence s'est révélée significative.

Le taux du LDH peut augmenter lors des myopathies [155].

Ainsi que, nos résultats concordent avec les travaux de **Allenbach, 2011** ^[153] qui a trouvé que l'atteinte musculaire est confirmée par l'élévation de LDH et d'autres paramètres cliniques.

Wein, 2010^[116] a montré que les taux d'enzymes déshydrogénase lactaue (LDH), aldolase) sont massivement élevés et l'histologie du muscle révèle un tableau dystrophique avec de nombreux foyers inflammatoires. Dans un premier temps, généralement vers la fin de l'adolescence ou chez le jeune adulte, les patients se plaignent de douleur et gonflement avec des difficultés à se mettre sur la pointe des pieds. Après un certain temps, d'autres symptômes commencent à apparaître tels que des difficultés à se tenir accroupi, des épisodes de sub-luxation de la cheville et le pied tombant (signifiant une atteinte du compartiment antérieur de la jambe). Au fil du temps, la faiblesse musculaire peut s'étendre aux muscles du bassin et aux membres supérieurs.

I.9. Paramètre spécifique au groupe malade

I. 9.1. Répartition des myopathes selon l'âge d'apparition de la maladie et le sexe

83,33% des myopathes (60% garçons et 23.33% filles) possèdent une forme juvénile de la myopathie.

Les symptômes et leurs sévérités varient énormément d'une personne à l'autre, même au sein d'une famille, mais cette sévérité reste une raison principale de la progression de la maladie, qui conduit parfois au décès précoce.

Gasnier, 2012^[107] a montré par exemple que la maladie de Steinert (DM1), étant une pathologie évolutive, les symptômes observés chez un adulte présentant la forme juvénile seront beaucoup plus sévères que ceux retrouvés dans la forme adulte.

Ainsi, que **Lacourpaille, 2014**^[95] confirme que la DMD est considérée comme la plus grave des myopathies, en raison de son évolution rapide.

I. 9.2. Installation de la maladie

I. 9.2.1. Répartition des malades en fonction de la sévérité de la maladie

La répartition des malades selon la sévérité de la maladie indique que seulement 6.67% des malades ont la forme aiguë de la maladie.

La répartition des patients atteints de la myopathie selon l'évolution de la maladie (progressive ou non progressive). Le taux de l'évolution de la maladie est de 100%.

L'étude de **Wein, 2010**^[116] a montré que la progression de la maladie est généralement lente, durant des décennies, mais 10-20% des patients vont néanmoins dépendre de l'usage d'un fauteuil roulant.

Bankolé, 2014^[11] a montré également que l'altération de la fonction musculaire au cours des myopathies participe à l'apparition d'une importante fatigue ressentie au cours de l'effort. Chez les patients, cette fatigue apparaît avec une altération de la santé physique, mentale et de la qualité de vie, particulièrement lorsque les patients sont comparés aux sujets sains.

II. Arbres généalogiques

1. Les pédigrées

Sans revenir sur les discordances d'interprétation des expériences de Mendel entre leur auteur et les généticiens modernes, on peut rappeler brièvement que l'étude de la génétique humaine repose sur l'analyse des arbres généalogiques qui permet de distinguer d'une part l'hérédité autosomique, et d'autre part l'hérédité liée à l'X qu'on désigne parfois à tort comme l'hérédité liée au sexe, et, dans chacune de ces catégories, l'hérédité dominante et l'hérédité récessive.

Ces lois, d'où émanent les notions de dominance et de récessivité, sont toujours à l'ordre du jour puisqu'elles servent encore actuellement en génétique médicale à calculer un risque de voir apparaître une affection héréditaire.

On a coutume de dire que les lois de Mendel sont tombées dans l'oubli pendant une quarantaine d'années. En réalité, elles n'étaient pas ignorées mais elles n'ont été définitivement admises que lorsqu'elles ont été confirmées par l'énoncé de la théorie chromosomique de l'hérédité qui reconnaissait le chromosome comme le support des caractères héréditaires.

C'est à partir de ce moment que ces lois ont servi de base à l'étude de la génétique en général et de la génétique humaine en particulier.

D'après ces informations, et après un interrogatoire long et très précis qui a permis de réaliser les arbres généalogiques, nous avons constaté les points suivants :

Parmi notre série des malades, Nous avons fait l'analyse des arbres de 30 cas myopathes, qui sont issus de 20 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 20 cas d'entre eux. Et nous avons suggéré les modes de transmissions suivants :

- Autosomique dominante représente 02 cas.
- Autosomique récessive représente 08 cas.
- Lié à l'X dominante représente 01 cas.
- Lié à l'X récessive représente 01 cas.
- Autosomique dominante, ou bien Lié à l'X dominante représente 04 cas.
- Autosomique récessive, ou bien Lié à l'X récessive représente 04 cas.

Il est à préciser que la présence, dans notre étude, de quelques arbres peu informatifs, nous a empêchés de trancher si la myopathie est sporadique ou héréditaire au sein de la famille étudiée. De ce fait et en se basant sur le peu d'informations fourni par le pédigrée, nous avons trouvé qu'il y a 09 cas qui sont très probable d'être soumis à un risque d'une myopathie sporadique. C'est aussi l'application stricte des lois héréditaires qui ont fait exclure formellement du cadre de la génétique tout ce qui dérogeait aux règles mendéliennes.

L'étude de **Sakka et al., 2017^[32]**, qui s'appuyait sur 73 patients appartenant à 26 familles de myopathies autosomiques récessives (MAR) originaire du sud et du centre tunisien avec une fiche préétablie les données cliniques et l'examen neurologique détaillé ainsi que l'arbre généalogique. Ainsi que, la réalisation d'une étude immunohistochimique sur 17 patients et un western blot multiplex qui a été fait pour 24 patients. Ses études immunohistochimiques et western blot ont permis de classer ses patients en trois sous groupes : les sarcoglycanopathies (31 patients) les calpainopathies (18 patients) et les dysferlinopathies (10 patients, qui sont tous issus à des familles de myopathies autosomiques récessives.

Nos résultats d'analyse des arbres généalogique ce concordent avec les résultats de **Sakka et al., 2017^[32]**, nous avons également trouvé que le nombre de cas de myopathie héréditaire est élevé par rapport au nombre de cas de myopathie acquise (soit par inflammation ou bien mutation sporadique), ainsi que le mode de transmission le plus présent est le mode autosomique récessif.

2. Analyses de la ségrégation familiale

L'objectif derrière la méthode généalogique serait de mettre en évidence ce qui est à l'origine de l'apparition de la maladie, le mode de transmission, le type suggéré de la maladie.

Le concept d'interprétation donc à celui de l'origine des antécédents familiaux pour les malades de la myopathie.

L'enquête familiale et l'établissement des arbres généalogiques nous ont permis de trouver deux catégories :

- 60% des cas myopathes avec antécédent familial.
- Aucun sujet parmi les personnes saines ayant une histoire familiale positive pour la myopathie.

3. La consanguinité

Sensible aux mouvements sociaux, le mariage constitue un bon indicateur de l'étude de l'évolution des attitudes matrimoniales. Cette institution reste la base qui décide la plupart des redistributions des gènes entre les individus au fil des générations. Ainsi pour poursuivre de près le sort du patrimoine génétique de la population, l'étude des types unions reste un outil déterminant [156].

Le phénomène de consanguinité a des conséquences directes sur la répartition, la structure et l'hétérogénéité du flux génétique d'une population.

Une telle tendance à la consanguinité, a pour conséquence, de constituer dans la population de groupe malade où il va y avoir l'inconvénient d'unir des gènes défectueux, de cette façon, la consanguinité s'accroît rapidement comme conséquence à l'apparition de la maladie.

La multiplicité des unions consanguines forme des familles qui peuvent s'accroître en constituant des groupes dont la consanguinité intérieure est très importante, ce qui augmente l'homozygotie et par la suite le risque des maladies récessives couru par l'enfant consanguin.

Notre étude et d'autres études précédentes confirment l'implication de la consanguinité dans les problèmes de santé, notamment les maladies d'origines génétiques, telles que : la myopathie.

Notre étude a révélé que le taux de mariage consanguin chez le groupe malade est de 73.33%, en revanche, ce taux est de 46.67% chez le groupe sain.

Une étude de **Talbi et al., 2008**^[156] a dénoté une consanguinité de 22,14% chez les grands-parents paternels et de 21,09% chez les grands-parents maternels ce qui est moins élevé par rapport au pourcentage de consanguinité chez la génération des parents (26,03%). Quant aux types d'unions ils ont trouvé que les unions entre cousins germains sont plus fréquentes chez les grands-parents avec une fréquence de 44,83% chez ceux paternels et 40,74% chez ceux maternels, par contre cette fréquence a diminué à 23,68% chez les parents ce qui est un sort tout à fait opposé par rapport aux autres types unions.

Ainsi que, l'étude de **RAMI, 2008**^[157], portée sur les myopathies de ceinture dans la Wilaya de Constantine (Algérie), a été retrouvée la notion de consanguinité chez 22 familles myopathes.

Conclusion et Perspective

La plupart des maladies neurogénétiques en Algérie sont générées par les mariages consanguins, plus de 80% des pathologies neurologiques, telle que la myopathie,

L'investissement dans le créneau de la neuroscience et développer la recherche sur les maladies d'origine génétique et/ou neurogénétiques sont devenus nécessaires, pour mieux prendre en charge ces patients qui attendent souvent des miracles qui n'arrive pas !

Cette étude, a été conduite dans les communes réparties dans le sud de la wilaya de Tébessa

Des études ont montré que les régions dans lesquelles on enregistre les plus forts taux de consanguinité sont généralement réputées pour leur conservatisme.

La wilaya de Tébessa (en particulier la commune de Bir El Ater) enregistre le taux le plus élevé de mariages consanguins avec 88 % à l'échelle nationale,

En outre, cette étude révèle deux points lourds au niveau : épidémiologique et clinique d'un côté, et l'autre héréditaire.

- Les myopathies sont à l'origine d'un déficit musculaire de sévérité variable en fonction de l'âge et de la pathologie sous-jacente. L'atteinte respiratoire est fréquente, à l'origine d'une insuffisance respiratoire. L'atteinte cardiaque est parfois présente en fonction de la pathologie musculaire.
- Hyper-CPKémie chez les myopathes est un indicateur de la dégradation du muscle. Ce paramètre permet de quantifier une éventuelle nécrose musculaire sans corrélation avec la manifestation de douleur.
- Les antécédents familiaux et les mariages consanguins constituent les principaux facteurs de risque pour notre région

Les résultats innovateurs qu'a rapportés notre étude peuvent être le point de départ pour d'autres recherches ayant pour objectif de mettre en évidence cette catégorie.

Dans notre pays, où on a montré que ces affections sont relativement fréquentes du fait du taux élevé de consanguinité, mettre au point et appliquer une démarche diagnostique fondée sur l'étiologie moléculaire serait d'une grande aide permettant de résoudre le problème de diagnostic des polymorphismes cliniques rencontrés dans les dystrophies musculaires, affections fréquentes d'évolution très handicapante, constituant actuellement un problème majeur de santé publique.

Références

Bibliographiques

1. G.W. Padberg, P.W. Lunt, M. Koch, M. Fardeau. *Neuromuscul Disord*, 1991, 1, 231-234.
2. W.R. Frontera, J. Ochala, *Calcif. Tissue Int*, 2015, 96, 183–195.
3. G. Boussaid, thèse de doctorat, université Paris-Saclay, Montigny-le-Bretonneux, 2016.
4. C. BERGUA, thèse de doctorat, Université de Rouen Normandie, Normandie Université, 2017.
5. G. Hug, S. Soukup, M. Ryan, G. Chuck. *N Engl J Med*, 1984, 310:1018-22.
6. L. Davignon, thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie, Les-Tours (France), 2015.
7. J. Huard, Y. Li, F. H. Fu. *J Bone Joint Surg Am*, 2002, 84-A (5):822-32.
8. LE.BIHAN, Marie-Catherine, BIGOT, Anne, JENSEN, Søren Skov, DENNIS, Jayne L., ROGOWSKA-WRZESINSKA, Adelina, LAINÉ, Jeanne, GACHE, Vincent, FURLING, Denis, JENSEN, Ole Nørregaard, VOIT, Thomas, MOULY, Vincent, COULTON, Gary R. et BUTLER-BROWNE, Gillian,.. In : *Journal of Proteomics*, 2012, Vol. 77, p. 344- 356. DOI 10.1016/j.jprot.2012.09.008.
9. K. CHARTON, thèse de doctorat, UNIVERSITE D'EVRY-VAL D'ESSONNE, 2010.
10. A.MOUGEOLLE, Thèse de doctorat, UNIVERSITÉ DE BORDEAUX, 2014.
11. S. L. C. Bankolé, thèse de Doctorat, UNIVERSITÉ JEAN MONNET SAINT ETIENNE, 2014.
12. F. Trovato, R. Imbesi, N. Conway, P. Castrogiovanni. *J. Funct. Morphol. Kinesiol*, 2016, 1, 289–302.
13. J. POTTECHER, thèse de doctorat, UNIVERSITE DE STRASBOURG, 2012.
14. S. Tajbakhsh. *J. Intern. Med*, 2009, 266, 372–389.
15. L. AROUCHE-DELAPERCHE, thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie, Paris, 2016.
16. R. Wheeler., H. G. Burkitt. Edinburgh ; New York, Churchill Livingstone, 1987.
17. G. Moratal, thèse de doctorat, L'UNIVERSITE COTE D'AZUR, France, 2016.
18. P. Seale, L.A. Sabourin, A. Girgis-Gabardo, A. Mansouri, P. Gruss, M.A Rudnicki. *Cell*, 2000, 102, 777–786.
19. G. A.PECHE, 2017. thèse de doctorat, UNIVERSITE DE STRASBOURG,

20. C. Chauveau, thèse de doctorat, UNIVERSITE DE MONTREAL, Faculté et département de Médecine, Centre de recherche du CHU Sainte Justine (PARIS), 2012.
21. H. Huxley, J. Hanson. *Nature*, 1954, 173, 973-976.
22. A. Nedergaard, M.A. Karsdal, S. Sun, K. Henriksen. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2013, 4, 1-17.
23. L. Feasson, J.Verney, F.Kadi, V. Gautheron, P. Calmels, , G.Y. Millet. *Rev Neurol (Paris)*, 2010, 166, 269-278.
24. C. BERGUA, thèse de doctorat, Université de Rouen Normandie, Normandie Université, 2017.
25. S. Schiaffino, C. Reggiani. *Physiol. Rev*, 2011, 91, 1447–1531.
26. A. Stevens, J. Lowe. *Histologie humaine (De Boeck Supérieur)*, 1997.
27. N.A. Koubassova, A.K. *Biochem. Biokhimi ia*, 2011, 76, 1484–1506.
28. A.J. Vander, *Chenelière éducation*, 2013.
29. M. SCHUH, thèse de doctorat, UNIVERSITE DE STRASBOURG, 2014.
30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/58>
31. A.M. Gordon, E. Homsher, M. Regnier. *Physiol Rev*, 2000, 80, 853-924.
32. S. Sakka, K.H.Hadj, O.Hdiji , N.Bouzidi, M.Dammak, C.Mhiri. *Revue Neurologique*, 2017, Volume 173, Supplement 2.
33. A.M. Rivera-Brown, Frontera, W.R. *PM R*, 2012 4, 797-804.
34. W. Melzer, A.Herrmann-Frank, H.C. Luttgao. *Biochim Biophys Acta*, 1995, 1241, 59-116.
35. A.R. Punga, M.A. Ruegg. *Curr. Opin. Pharmacol*, 2012, 12, 340–346.
36. D.G. Stephenson, *J Muscle Res Motil* 27, 259-174.
37. B.E. Flucher, S.B. Andrews, S. Fleicher, A.R. Caswell, J.A.Powell. *J Cell Bioll*, 1993,123, 1161-1174.
38. B.M. Curtis, W.A. Catterall, *Biochemistry (Mosc.)*, 1984, 23, 2113–2118.
39. S. Fleischer, E.M. Ogunbunmi, M.C. Dixon, E.A. Fler. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, 1985, 82, 7256–7259.
40. M. Fosset, E. Jaimovich, E. Delpont, M. J. Lazdunski. *Biol. Chem*, 1983, 258, 6086–6092.
41. M. Inui, A. Saito, S. Fleischer, *J. Biol. Chem.* 1987, 262, 1740–1747.
42. M. Gonzalez-Freire, R. de Cabo, S.A. Studenski, L. and Ferrucci. *Front. Aging Neurosci*, 2014, 6.

43. F. Protasi. *Front. Biosci. J. Virtual Libr*, 2002, 7, d650–658.
44. A.MOUGEOLLE, Thèse de doctorat, UNIVERSITÉ DE BORDEAUX, 2014.
45. D.H. MacLennan. D.H, C.J Brandl, B. Korczak, N.M. Green. *Nature*, 1985, 316, 696–700.
46. D.H. MacLennan, Wong. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, 1971, 68, 1231–1235.
47. E.N. Marieb, K.Hoehn. *Human anatomy & physiology* (Boston: Pearson), 2013.
48. Yu, S. Carroll, J.L.Rigaud, G. Inesi. *Biophys j*, 1993, 64, 1232-1242.
49. A.PAGANO, l'Université de Montpellier, 2016.
50. B. Egan, JR. Zierath. *Cell metabolism*, 2013, 17: 162-84.
51. G. Goldspink. *Journal of anatomy*, 1999, 194 (Pt 3): 323-34.
52. M. Sandri. *Physiology* (Bethesda), 2008, 23: 160-70.
53. S. Schiaffino, KA. Dyar, S. Ciciliot, B. Blaauw, M. Sandri. *The FEBS journal*, 2013, 280: 4294-314.
54. KM. Baldwin, F. Haddad, CE. Pandorf, RR. Roy, VR. Edgerton, *Frontiers in physiology*, 2013, 4: 284.
55. T. Brioché, AF. Pagano, G. Py, A. Chopard. *Mol Aspects Med*, 2016.
56. N. Cros, J. Muller, S. Bouju, G. Pietu, C. Jacquet, JJ. Leger, JF. Marini, CA. Dechesne. *The American journal of physiology*, 1999, 276: R308-16.
57. AM. Hanson, BC. Harrison, MH. Young, LS. Stodieck, VL. Ferguson. *Muscle & nerve*, 2013, 48: 393-402.
58. S. Kawashima, H. Akima, SY. Kuno, A. Gunji, T. Fukunaga. *European journal of applied physiology*, 2004, 92: 602-5.
59. TM. Manini, BC. Clark, MA. Nalls, BH. Goodpaster, LL. Ploutz-Snyder, TB. Harris. *The American journal of clinical nutrition*, 2007, 85: 377-84.
60. H. Schmalbruch, D.M. Lewis. *Muscle Nerve*, 2000, 23, 617–626.
61. G. Renault, L.-E. Thornell, P.-O. Eriksson, G. Butler-Browne, V. Mouly, L- E. Thorne. *Aging Cell*, 2002, 1, 132–139.
62. J.E. Morgan, T.A. and Partridge. *Int. J. Biochem. Cell Biol*, 2003, 35, 1151–1156.
63. M. B. Baghdadi, S. Tajbakhsh, 2017. *Dev. Biol*.
64. A. Irintchev, M. Zweyer. *Neuromuscul Disord*, .1997, 7(2): 117-125.
65. M .C. Dalakas, R. Hohlfeld, *The Lancet*, 2003, 362, 971-982.
66. H. Rosenberg. *J Nutr* 127 (5 Suppl), 1997, 990S- 991S.

67. M. J. Delmonico, T. B. Harris, J. S. Lee, M. Visser, M. Nevitt, S. B. Kritchevsky, F. A. Tylavsky, A. B. Newman, A.ing, Body Composition Study Health. *J Am Geriatr*, 2007, Soc 55 (5):769-74. doi: 10.1111/j.1532- 5415.2007.01140.x.
68. A.J. Cruz-Jentoft, J. P. Baeyens, J. M. Bauer, Y. Boirie, T. Cederholm, F. Landi, F. C. Martin, J. P. Michel, Y. Rolland, S. M. Schneider, E. Topinková, M. Vandewoude, M. Zamboni, et European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, 2010, 39 (4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034.
69. T. J. Doherty. *J Appl Physiol*, 2003, (1985) 95 (4):1717- 27. doi: 10.1152/jappphysiol. 00347.
70. M. D. Grounds. *Bioarchitecture*. 2014, 4 (3):81-7. doi: 10.4161/bioa.29668.
71. S. Fry, J. D. Lee, J. Mula, T. J. Kirby, J. R. Jackson, F. Liu, L. Yang, C. L. Mendias, E. E. Dupont-Versteegden, J. J. McCarthy, C. A. Peterson. *Nat Med*, 2015, 21 (1):76-80. doi: 10.1038/nm.3710.
72. P. Sousa-Victor, L. García-Prat, A. L. Serrano, E. Perdiguero, P. Muñoz Cánoves. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26 (6):287-96. doi: 10.1016/j.tem, 2015, 03.006.
73. P. Bonaldo, M. Sandri. *Dis. Model. Mech*, 2013, 6, 25–39.
74. T. Brioché, A.F. Pagano, G. Py, A. Chopard. *Mol Aspects Med*, 2016.
75. R.L. Marcus, O. Addison, J.P. Kidde, L.E. Dibble, P.C. Lastayo. *The journal of nutrition, health & aging*, 2010, 14: 362-6.
76. D. Gallagher, S. Heshka, D.E. Kelley, J. Thornton, L. Boxt, F.X. Pi-Sunyer, J. Patricio, J. Mancino, J.M. Clark. *Diabetes care*, 2014, 37: 3325-32.
77. B.H. Goodpaster. B.H, D.E, Kelley R.R, Wing A, Meier F.L, Thaete. *Diabetes*, 1999, 48: 839-47.
78. D.C. Karampinos, T. Baum, L. Nardo, H. Alizai, H. Yu, J. Carballido-Gamio, S.P. Yap, A. Shimakawa, T.M. Link, S. Majumdar. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 2012, 35: 899-907.
79. O. Ceylan, F. Seyfettinoglu, A.M. Dulgeroglu, A. Avci, B. Bayram, O.A. Bora. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2014, 48: 320-5.
80. J.P. Dolor, B. Cambon, P. Vigneron, Y. Reyne, J. Nougues, L. Casteilla, F. Bacou. *FEBS letters*, 1998, 439: 89-92.
81. M. Farshad, C.C. Wurgler-Hauri, T. Kohler, C. Gerber, D.A. Rothenfluh. *BMC research notes*, 2011, 4: 530.
82. B.R. Kuzel, S. Grindel, R. Papandrea, D. Ziegler. *J Am Acad Orthop Surg*, 2013, 21: 613-23.

83. V. Contreras-Shannon, O. Ochoa, SM. Reyes-Reyna, D. Sun, JE. Michalek, WA. Kuziel, LM. McManus, PK. Shireman. American journal of physiology Cell physiology, 2007, 292: C953-67.
84. PK. Shireman, V. Contreras-Shannon, O. Ochoa, BP. Karia, JE. Michalek, LM. McManus. Journal of leukocyte biology, 2007, 81: 775-85.
85. A. Uezumi, S. Fukada, N. Yamamoto, M. Ikemoto-Uezumi, M. Nakatani, M. Morita, A. Yamaguchi, H. Yamada, I. Nishino, Y. Hamada, K. Tsuchida. Cell death & disease, 2014, 5: e1186.
86. TA. Wren, S. Bluml, L. Tseng-Ong, V. Gilsanz. AJR American journal of roentgenology, 2008, 190: W8-12.
87. O. BENVENISTE, M. GUIGUET, J. FREEBODY, O. DUBOURG, W. SQUIER, T. MAISONOBE, M.I. STOJKOVIC, M. LEITE, Y. ALLENBACH, S. HERSON, S. BRADY, B. EYMARD, D. HILTON-JONES. 2011, BRAIN 134:3176-3184.
88. www.didac.ehu.es/antropo
89. G. DAVIES, E. Kay et NOWAK, J. Kristen. In: Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2006, Vol. 7, n° 10, DOI 10.1038/nrm2024.
90. A.E. Emery., the Lancet, 2002, 359(9307): p. 687-695.
91. NEGRONI, Elisa, GIDARO, Teresa, BIGOT, Anne, BUTLER-BROWNE, S. Gillian, MOULY, Vincent, TROLLET, Capucine. In : Neuropathology and Applied Neurobiology, 2015, Vol. 41, n° 3, p. 270-287. DOI 10.1111/nan.12198.
92. MERCURI, Eugenio, MUNTONI, Francesco. In: Lancet (London, England), 2013, Vol. 381, n° 9869, p. 845-860. DOI 10.1016/S0140- 6736(12)61897-2.
93. G. Duchenne. Arch Gen Med, 1858, 12: p. 417-451.
94. J. Finsterer, C. Stollberger. Cardiology, 2003, 99(1).
95. L.LACOURPAILLE, thèse de doctorat, L'Université Nantes Angers Le Mans, France, 2014.
96. F. Giliberto, et al. Journal of the Neurological Sciences, 2014, 336(1-2): p. 36-41.
97. M. Koenig, A. P. Monaco, L. M. Kunkel. Cell, 1988, 53 (2):219-28.
98. Rahimov, L. M. Kunkel. J Cell Biol. 2013, 201 (4):499-510. doi: 10.1083/jcb.201212142.
99. A. Prella, R. Medori. J. Neurol, 1992, 239 (2): 76-78.
100. M. Fardeau, B. Eymard, P. Chérin, S. Herson, B. Fontaine, JP. Leroy, 1996.

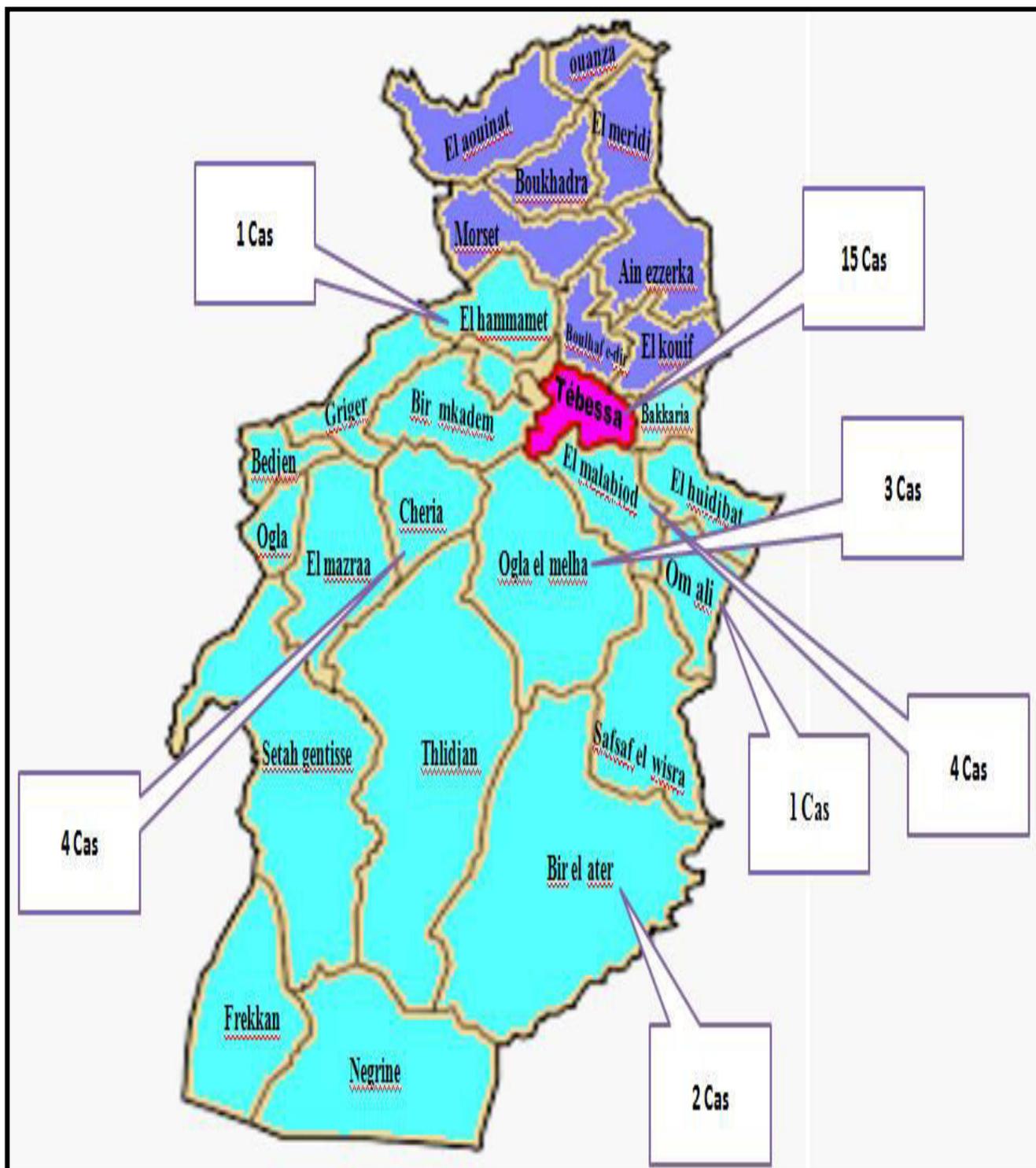
- 101.**G. SICOT, thèse de doctorat, UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES / PARIS V, 2013.
- 102.**F.E. Batten, H.P Gibb. Proc R Soc Med 2 (Neurol Sect), 1909: 32-33.
- 103.**M. P. Espinoza, Université Claude Bernard - Lyon I, 2014.
- 104.**J.D. Brook, M.E. McCurrach, H.G. Harley, A.J. Buckler, D. Church, H. Aburatani, K. Hunter, V.P. Stanton, J.P. Thirion, T. Hudson, et al. Cell, 1992, 68, 799, 808.
- 105.**D. Bird. D, (1993-2013).
- 106.**P. S. Harper, P. Harper. Bailliere Tindall.W. Saunders. London, 2001, 307-363.
- 107.**G. GASNIER, thèse de doctorat, L'UNIVERSITE PIERRE et MARIE CURIE, 2012.
- 108.**C.L. Liquori, K. Ricker, M.L. Moseley, J.F. Jacobsen, W. Kress, S.L. Naylor, J.W. Day, L.P. Ranum. Science, 2001, 293, 864-867.
- 109.**Pandya, W.M.King, R. Tawil. Physical therapy, 2008, 88, 105-113.
- 110.**S. Attarian, E. Salort-Campana, K.Nguyen, A. Behin, J. Andoni Urtizberea, Rev Neurol (Paris), 2012, 168, 910-918.
- 111.**I. Scionti, F. Greco, G. Ricci, M. Govi, P. Arashiro, L. Vercelli, A. Berardinelli, C. Angelini, G. Antonini, M. Cao, A. Di Muzio, M. Moggio, L. Morandi, E. Ricci, C. Rodolico, L. Ruggiero, L. Santoro, G. Siciliano, G. Tomelleri, C.P. Trevisan, G. Galluzzi, W. Wright, M. Zatz, R. Tupler. Am J Hum Genet, 2012, 90, 628-635.
- 112.**V.S.M. Maarel, R.R. Frants, G.W Padberg. Biochimica et biophysica acta, 2007, 1772, 186-194.
- 113.**M. Richards, F.Coppee, N. Thomas, A. Belayew, M. Upadhyaya. Human genetics, 2012, 131, 325-340.
- 114.**M. M. Tonini, M.R. Passos-Bueno, A. Cerqueira, S.R. Matioli, R. Pavanello, M. Zatz. Neuromuscul Disord, 2004, 14, 33-38.
- 115.**M. Zatz, S.K. Marie, A. Cerqueira, M.Vainzof, R.C.Pavanello, M.R. Passos-Bueno. American journal of medical genetics, 1998, 77, 155- 161.
- 116.**N. Wein, thèse de doctorat, Université de la Méditerranée, Aix-Marseille II, 2010.
- 117.**M. VAINZOF, M. ZATZ. Braz J Med Biol Res, 2003, vol. 36, n°5, p.543-555.
- 118.**A.FAYSSOIL, thèse de doctorat, L'UNIVERSITE de VERSAILLES, SAINT-QUENTIN - EN – YVELINES, 2014.
- 119.**LE. LIM, KP. CAMPBELL. Curr Opin Neurol, 1998, vol. 11, n°5, p.443-452.

- 120.F. Imounan, E.H. Ait Benhaddou, A.Benomar, M.Yahyaoui, Maroc Médical, 2009, tome 31 n°3.
- 121.Tein, Seminar in Pediatric Neurology, 1996.
- 122.A. Amalfitano, AJ. McVie-Wylie, H. Hu, TL. Dawson, N. Raben, P. Plotz, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1999, 96: 8861-6.
- 123.P. Laforet, M.Nicolino, B.Eymard. Rev Neurol (Paris), 2007, 163 :10,930-5.
- 124.D.M. Turnbull, P. Rustin. Neurobiol. Dis, 2015, 92, 55–63.
- 125.E. DIONNET, thèse de doctorat, UNIVERSITÉ, MARSEILLE, 2016.
- 126.J. Rendu, thèse de doctorat, de l'Université de Grenoble, 2014.
- 127.Fujimura-Kiyono et al. Neurology India, 2008, 56:325-332.
- 128.Romero. Neuromuscular disorders : NMD. 2010, 20:223-228.
- 129.T. JAMET, thèse de doctorat, l'Université de Strasbourg, UNIVERSITE DE STRASBOURG, 2012.
- 130.J. Böhm, F.Chevessier, A. Maues De Paula, C. Koch, S. Attarian, C. Feger, D. Hantai, Laforêt, K. Ghorab, J.-M.Vallat, Am. Hum. Genet, 2013, 92, 271–278.
- 131.F. Chevessier, J.P Bauche-Godard, J. Leory, M. Koenig, B. Paturneau-Jouas, D.Hantai, M. Verdier-Sahuque. J Pathol, 2005, 207(3), 313-323.
- 132.J. Lega, Q. Reynaud1, A. Belot, N. Fabien, I. Durieu, Vincent Cottin, Eur Respir Rev, 2015, 24: 216–238
- 133.A. Bohan, Peter JB. (second of two parts). N Engl J Med 1975; 292: 403–407.
- 134.S. CARPENTER, G. KARPATI. PATHOL ANNU, 1981, 205-237.
- 135.C. Dobloug, T. Garen, H. Bitter, J. Stjarne, G. Stenseth, L. Grovle, M. Sem, J. T. Gran, O. Molberg. Ann Rheum Dis, 2015, 74(8): 1551-1556.
- 136.O. Benveniste, O. Dubourg, S. Herson. La Revue de Médecine Interne, 2007, 28: 603-612.
- 137.L. IN, Guerne PA. J Rheumatol, 2013, 40(5):550-64.
- 138.M. A. Luz, M. J. Marques. Braz J Med Biol Res, 2002, 35(6): 691-695.
- 139.A.L. Mammen, N.Y. Ann. Acad. Sci. 2010, 1184: 134-153.
- 140.A. Garcia-Cruz, I. Garcia-Doval, N.Eng. J. Med, 2010, 363, e17.
- 141.EJ. Yunis, FJ. Samaha. Lab Invest, 1972, 25:240-8.
- 142.M. C. Dalakas. N. Engl. J. Med, 1991, 325(21): 1487-1498.
- 143.C. GOURAUD, thèse de doctorat, université de Picardies jules verne, AMIENS, 2016.

144. AH. Kao, D. Lacomis, M. Luca, N. Fertig, CV. Oddis. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 209-15.
145. LA. Manchul, A. Jin, KI. Pritchard. *Arch Intern Med*, 1985, 145:1835-1839.
146. CL. Hill, Y. Zhang, B. Sigurgeirsson. *Lancet*, 2001, 357:96-100.
147. E. Pautas, P. Chérin, JC. Piette. *Clin Exp Rheumatol*, 2000, 18; 241-244.
148. I. Marie, PY. Hatron, H. Levesque. *Medicine (Baltimore)*, 1999, 78:139-147.
149. M. Douniol, J. Xavier, A. Jacquette, A. Afenjar, N. Angeard, D. Heron, D. Cohen, *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*, 2008, 56, 63-72.
150. *journal officiel algérien*, 2007.
151. www.famidac.fr/?-Bases-legales-et-juridiques-
152. M. Toussaint, Z. Davidson, V. Bouvoiea, N. Evenepoel, J. Haan, P. Soudon. *DISABILITY AND REHABILITATION*, 2016, VOL. 38, NO. 20, 2052-2062.
153. Y. Allenbach, thèse de doctorat, L'université Pierre et Marie Curie, Paris, 2011.
154. Cerritti et al. 2008. *Chem* 2008; 54:3; 559-566.
155. PS. Kishnani, RD. Steiner, D. Bali, et al. *Genet Med* 2006. 8.
156. J. Talbi, A. Khadmaoui, A. Soulaymani, A. Chafik, *Antropo (Maroc)*, 2008, 17, 7-13.
157. A. RAMI, thèse de Magister, Université frères Mentouri Constantine, 2008.

Annexes

Annexe N°: 01



Carte géographique contenant les régions du Sud de la wilaya de TEBESSA qui sont visitées au cours du recensement

➤ **Niveau socio-économique :**

malade	père	mère

➤ **Niveau d'instruction :**

malade	père	mère

➤ **Profession :**

-

Installation de la maladie	
Aiguë :	Oui <input type="text"/> Non <input type="text"/> Si oui, date des poussées :
Progressive :	Oui <input type="text"/> Non <input type="text"/>

➤ **Examens cliniques :**

- Bilan biochimique :

paramètres	FNS	VS	CRP	TP	Transaminase	Glyc
valeurs						

TGO	TGP	Urée	Créa	Chol T	HDL	LDL	CPK	Aldolase

-Bilan hormonal :

paramètres	FSH	LH	TSH	Cortisol
valeurs				

-Ionogramme :

paramètres	Na ⁺	Cl ⁺	K ⁺	Ca ⁺
valeurs				

Arbre généalogique

existence des mariages consanguins dans la famille	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Si oui, quel est le degré de parenté ?	

➤ **Antécédent familial :**

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الشيخ العربي التيميمي

كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة

الطالبة: ناصر سلمى

الطالبة: براح رباب

الموضوع: تصريح شرفي

نحن الطالبتين: ناصر سلمى - براح رباب نصحح أننا قد قمنا
بتصحيح الأخطاء الواردة فيما المذكرة تحت عنوان:

La myopathie, aspect épidémiologique, clinique,
et héréditaire, dans le sud de la
wilaya de Tébessa.

وفي الأخير تقبلوا منا فائق التقدير والإحترام

امضاء المشترك: لؤمي نسيم *Leul*
امضاء رئيس اللجنة: ر. مشايخ الياس *R. Mchayekh*

~~Selma~~

~~Berres~~

R. Mchayekh

Déclaration sur l'honneur de non-plagiat

(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : BERRAH Rabab

Régulièrement inscrit(e) en **Master** au département : ... Biologie Appliquée

N° de carte d'étudiant : 34014333 / 2013

Année universitaire : 2017 / 2018

Domaine : Sciences de nature et de vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie moléculaire et Cellulaire

Intitulé du mémoire : La myopathie Aspect épidémiologique,
Clinique, héréditaire dans le sud de la wilaya de
Tébessa

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

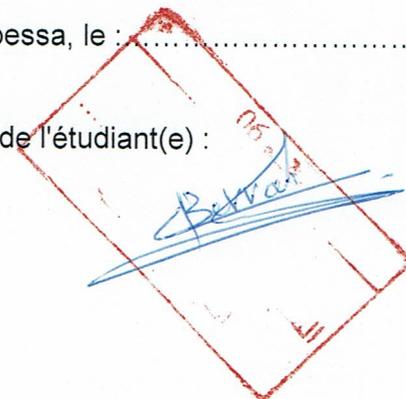
- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master ;
- L'exclusion définitive.

2016 جوان 20

Fait à Tébessa, le :

Signature de l'étudiant(e) :

الجامعة الجزائرية
FSES NV
F-116
كلية العلوم الطبيعية والبيئة
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
ET DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE





RÉPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Larbi Tébessi - Tébessa
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Déclaration sur l'honneur de non-plagiat
(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : NACER Selma

Régulièrement inscrit(e) en Master au département : Biologie Appliquée

N° de carte d'étudiant : 340.14419 / 2013

Année universitaire : 2017 / 2018

Domaine : Sciences de nature et de vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biologie moléculaire et cellulaire

Intitulé du mémoire : La myopathie, aspect épidémiologique, clinique, héréditaire dans le sud de la wilaya de Tébessa.

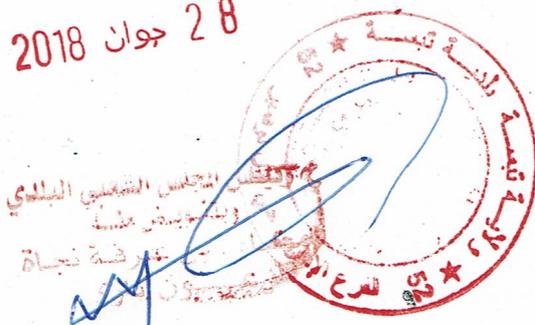
Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master ;
- L'exclusion définitive.

28 جوان 2018



Fait à Tébessa, le :

Signature de l'étudiant(e) :

