



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 (SNV)

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biologie Moléculaire et cellulaire

**Thème:**

*Myopathies : Aspects épidémiologiques, clinique et héréditaire dans  
Le Nord de la Wilaya de Tébessa*

Présenté par:

- M<sup>elle</sup> CHERIF Amira

- M<sup>elle</sup> DEBOUBA Sana

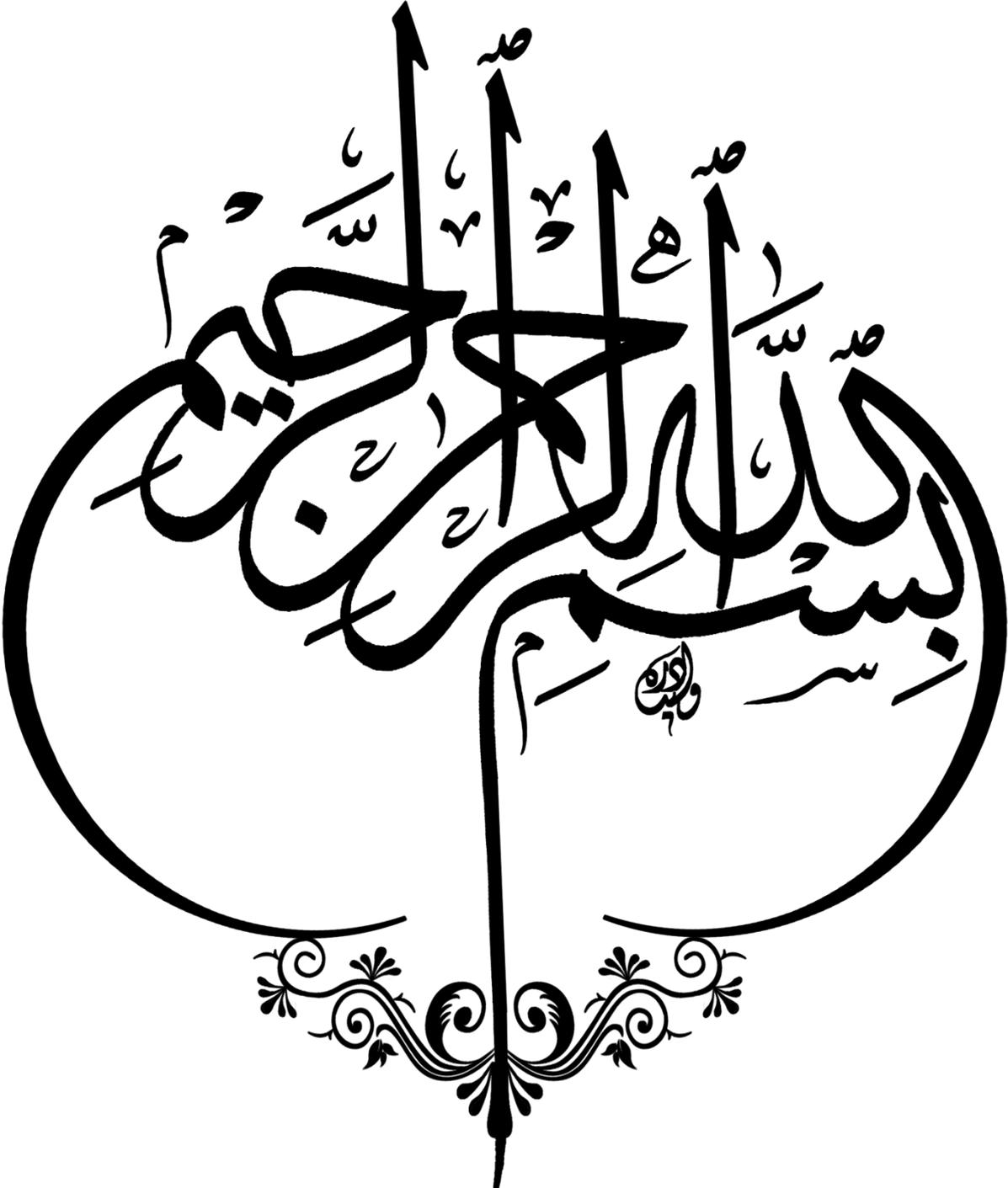
Devant le jury:

Dr.TALEB Salima	MCA	Université de Tébessa	Présidente
Dr. MESSAADIA Amira	MAA	Université de Tébessa	Examinatrice
Dr. TOUMI Nassima	MCB	Université de Tébessa	Promotrice

Date de soutenance : 28/05/2018

Année 2017/2018

Note /20





Université Larbi Tébessi - Tébessa

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE 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 : Cheif Amira  
Régulièrement inscrit(e) en Master au département : Biologie Appliquée  
N° de carte d'étudiant : 340.154.31 / 2013  
Année universitaire : 2017 / 2018  
Domaine : Science de la vie et de la nature  
Filière : Sciences Biologiques  
Spécialité : Biologie moléculaire et Cellulaire  
Intitulé du mémoire : Myopathies : Aspects épidémiologique  
Clinique et héréditaire dans le nord  
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.

Fait à Tébessa, le : 23/05/2018

Signature de l'étudiant(e) :

*Cheif Amira*

بصاافة على إضاء الصيوة  
Cheif Amira  
تقريبه





Université Larbi Tébessi - Tébessa

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE 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

*Dehouche Samia*

Régulièrement inscrit(e) en Master au département

*Biologie Appliquée*

N° de carte d'étudiant

*3.40.16.5.7.9.120.13*

Année universitaire

*2017-2018*

Domaine

*Sciences de vie et de la nature*

Filière

*Sciences Biologiques*

Spécialité

*Biologie Moléculaire et Cellulaire*

Intitulé du mémoire

*Myopathies: Aspects épidémiologique, clinique et héréditaire dans le nord 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.

نظر وصدق على امضاء

Fait à Tébessa, le *24/05/2018*



*Signature de l'étudiant(e): Dehouche*

رئيس المجلس الشعبي البلدي  
امضاء / زروق محمد

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة تبسة

كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة

تصريح شرفي

أنا، لمضنيا أسفله، أستاذة، أستاذة: طالب سليمة، رئيسة في لجنة مناقشة مذكرة التخرج للطالبتين: الشريفة أميرة وديوية سنا.  
المعنونة بـ:

Myopathies: Aspects épidémiologiques, cliniques et  
hérititaires dans le nord de la wilaya de Tébessa

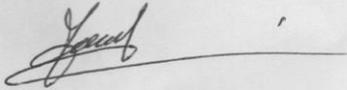
تحت إشراف، أستاذة: توموي نسيمة

أوضح بأنني اطّلع على المذكرة وقد تم تصحيح ما كان فيها من أخطاء

تبسة في: 28/06/2018

! مضيا، المؤطرة:

Dr Toumi N.



! مضيا، رئيسة اللجنة:

Dr. Taleb S



## ملخص

الفشل العضلي هو مجموعة من الأمراض التي تؤثر على العضلات و هي حالات غير متكررة . يمكن أن تؤثر على الأطفال كما تؤثر على البالغين بدون حد للعمر ويمكن أن تتخذ أشكالاً متعددة ، والأكثر شيوعاً هو الفشل العضلي دوشين / بيكر.

مهمتنا هي تسليط الضوء على الجوانب الوبائية السريرية والوراثية ، والأشخاص الذين يعانون من الفشل العضلي في شمال ولاية تبسة قمنا بتعيين 21 مريضاً يعانون من الفشل العضلي و 21 شاهداً . لوحظ أن الفئة العمرية الأكثر تضرراً تتراوح بين 11 و 15 سنة . عدد الذكور أعلى من الإناث و بنسب على التوالي 52.38% و 47.62% . بعد التحقيق و البحث وجد ان المستوى التعليمي المتدني له كذلك اثر كبير في المساهمة في هذه الاصابات.

التحليل الإحصائي لمقارنة العوامل البيولوجية بين الأشخاص المصابين بالمرض و الأشخاص الأصحاء بينت اختلافات عالية في توازن الكبد والكلى وكذلك الإنزيمات , إنزيم CPK ، LDH .

قد يكون للفشل الوراثي أصل جيني الذي يؤثر على إنتاج بروتين ديستروفين الذي يدخل في تكوين العضلات , بعد حدوث طفرة في الجين DMD. بما أن الجين DMD المسؤول عن المرض يقع على الكروموزوم X ، فإن 99.9% من المرضى هم من الذكور. قد تحمل المرأة طفرة تؤثر على هذا الجين . ولكن بما أن لديها اثنين من كروموسومات X ، وبالتالي نسختين من الجين DMD إلا أنها نادراً ما تصاب بالمرض.

في الجزائر ، يعتبر زواج الأقارب أحد أكثر الأسباب الشائعة للإصابة بالأمراض الوراثية وكلما كان الوالدان أكثر قرابة ، كلما ازداد خطر إنجاب الأطفال الذين يعانون من أمراض وراثية نادرة ،بينما الخطر يكاد يكون منعدماً عندما يكون الآباء بعيدون جداً وراثياً هذا الخطر يصبح جادا في حالة أبناء العمومة. عندما يظهر المرض في عائلة ، أو يكون طفل يعاني بالفعل من ضمور عضلي يكون خوف الإصابة مماثل للأطفال الآخرين القادمين.

**كلمات البحث:** الفشل العضلي، دوشين/بيكر، CPK/LDH، الجين DMD ، ديستروفين، زواج الأقارب

## **Abstract**

The myopathy gathers a whole of diseases which touch the muscles. Are not very frequent affections, which can touch the children like the unbounded adults of age and can take several forms, most widespread is the myopathy of Duchenne/Becker.

Our work consisted in highlighting the epidemiologic, clinical and hereditary aspects, of the people reached of myopathy in the north of the wilaya of Tébessa.

We recruited 21 patients reached of myopathy and 21 witnesses. It was observed that the age bracket the most touched oscillates between 11 and 15 years. The number of the boys attients is higher than that of the girls with the respective percentages of 52.38% and 47.62 %. the investigation reveal that the educational level is low.

The statistical analysis of the comparison of the biological parameters enter the people Myopathes and the people healthy showed highly significant differences of the assessment Hépatique and renal like for muscular enzymes CPK, LDH.

A myopathy can have a genetic origin, which affects the production of protein dystrophine implied in the formation of the muscles, following a change of gene DMD. Gene DMD responsible for the disease being located on X chromosome, 99,9 % of the patients are boys. The women can be carrying a change affecting this gene. But as they have two X chromosomes, and thus two copies of gene DMD, they extremely seldom develop the disease.

In Algeria, the marriage between blood relations is one of the most frequent causes of the handicap and of the genetic diseases, plus the two parents are close on the genetic level, plus the risk to have children reached of rare genetic diseases is eminent. The risk is almost null when the parents are very distant genetically, this risk becomes serious in the case of cousins.

When the disease appears in a family, or a Child already carrying a muscular dystrophy which makes fear a similar risk for the other children to come.

**Key words:** myopathy, Duchenne/Becker, CPK/LDH, dystrophine, DMD, blood relations .

## RESUME

La myopathie regroupe un ensemble de maladies qui touchent les muscles. Sont des affections peu fréquentes, qui peuvent toucher les enfants comme les adultes sans limite d'âge et peut prendre plusieurs formes, la plus répandue est la myopathie de Duchenne/Becker. Notre travail consistait à mettre en évidence les aspects épidémiologiques, cliniques et héréditaires, des personnes atteintes de myopathie dans le nord de la wilaya de Tébessa.

Nous avons recruté 21 patientes atteintes de myopathie et 21 témoins. Il a été observé que la tranche d'âge la plus touchée oscille entre 11 et 15 ans. Le nombre des garçons atteints est supérieur à celui des filles avec les pourcentages respectifs de 52.38% et 47.62 %. L'enquête dévoile que le niveau d'instruction est bas. L'analyse statistique de la comparaison des paramètres biologiques entre les personnes Myopathes et les personnes sains a montré des différences hautement significatives du bilan Hépatique et rénal ainsi que pour les enzymes musculaires CPK, LDH. Une myopathie peut avoir une origine génétique, qui affecte la production de protéine dystrophine impliquées dans la formation des muscles, suite à une mutation du gène DMD.

Le gène DMD responsable de la maladie étant situé sur le chromosome X, 99,9 % des malades sont des garçons. Les femmes peuvent être porteuses d'une mutation affectant ce gène. Mais comme elles possèdent deux chromosomes X, et donc deux copies du gène DMD, elles développent extrêmement rarement la maladie. En Algérie, le mariage consanguin est l'une des causes les plus fréquentes du handicap et des maladies génétiques, plus les deux parents sont proches sur le plan génétique, plus le risque d'avoir des enfants atteints de maladies génétiques rares est éminent.

Le risque est quasiment nul quand les parents sont très éloignés génétiquement, ce risque devient sérieux dans le cas de cousins. Quand la maladie apparaît dans une famille, ou bien un enfant déjà porteur d'une dystrophie musculaire qui fait craindre un risque semblable pour les autres enfants à venir.

**Mots clés :** myopathie ,Duchenne/Becker, CPK/ LDH, dystrophine, Gène DMD, mariage consanguin

# REMERCIEMENTS

*Au terme de ce travail, je tiens à exprimer  
Mon profonde gratitude et mon sincères  
remerciement à :*

*Ma promotrice Madame **TOUMI. Nassima***

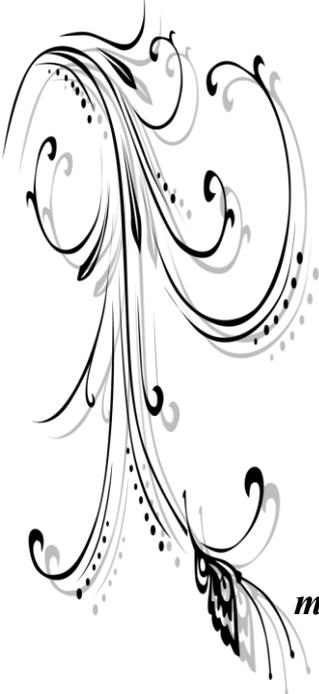
*Pour avoir accepté de diriger ce travail avec patience et compétence,  
pour ses précieux conseils et toute l'attention qu'elle m'a accordée  
tout au long de ce mémoire.*

*Je voudrai également exprimer mes remerciements sincères à Madame  
**TALEB Salima** qui m a fait l'honneur D'accepter la présidence  
de mon jury de mémoire.*

*A Madame **MESSADIA Amira***

*Pour avoir accepté d'examiner ce mémoire .*

*Enfin, nous remercions toutes les personnes qui nous  
Ont aidés de près ou de loin pour la réalisation de ce travail.*



## DEDICACES

*Je dédie le fruit de tant d'année de labeur, de courage et  
de patience à :*

*Celle qui m'a donné la vie et m'a toujours été le symbole  
de l'amour et de la tendresse et qui n'a jamais cessé de  
m'encourager et ma beaucoup aider par son amour tout au  
long de mon parcours, ma mère : Naçira*

*Mon adorable frère : mouhamed*

*Mes très chères sœurs : Nawel, Jiham, Imene.*

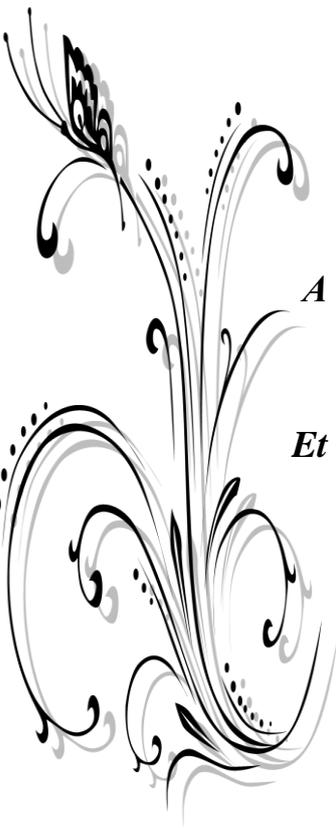
*A mes amies : Soraya , Basma , Rahma, Bouthaina, Sabrina et  
Nadjette*

*A ma promotion*

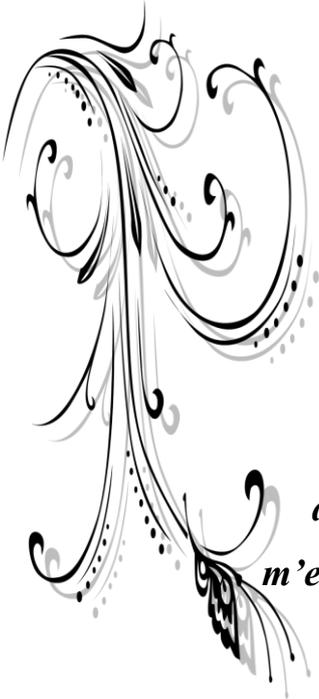
*A toute ma famille*

*A tous mes amis formidables avec qui j'ai passé des moments  
inoubliables.*

*Et tout ceux qui sont absent sur les lignes mais présent dans le  
cœur.*



**AMIRA.**



## DEDICACES

*Je dédie le fruit de tant d'année de labeur, de courage et  
de patience à :*

*Celle qui m'a donné la vie et m'a toujours été le symbole  
de l'amour et de la tendresse et qui n'a jamais cessé de  
m'encourager et ma beaucoup aider par son amour tout au  
long de mon parcours, ma mère : Samira*

*Mon adorable frère : Samir*

*Mes très chères sœurs : Nouha, Chahd.*

*A mes amies : Nadjwa , imene , Asma.*

*A Mon marie*

*A toute ma famille*



*A tous mes amis formidables avec qui j'ai passé des moments  
inoubliables.*

*Et tout ceux qui sont absent sur les lignes mais présent dans le  
cœur.*

**SANA.**

## Listes des Figures

Numéro	Titre	P
<b>Chapitre I Synthèse Bibliographique</b>		
<b>Figure I- 1</b>	Représentation schématique de l'anatomie d'un muscle squelettique.	5
<b>Figure I- 2</b>	Représentation schématique de la plaque motrice	6
<b>Figure I- 3</b>	Stade de maturation des cellules satellites	8
<b>Figure I- 4</b>	Dégénérescence musculaire chez les patients Duchenne	9
<b>Figure I- 5</b>	coupe de l'unité motrice du motoneurone à la fibre musculaire	11
<b>Figure I-6</b>	Classification des dystrophies musculaires selon la distribution de l'atteinte musculaire	14
<b>Figure I-7</b>	mode de transmission de la myopathie du Duchenne	16
<b>Figure I-8</b>	Les mutations du gène de la dystrophine entraînant les myopathies de Duchenne et de Becker.	18
<b>Figure I-9</b>	Interactions moléculaires au sein du sarcolemme.	23
<b>Figure I-10</b>	Représentation du locus DMD / BMD et des régions flanquantes	24
<b>Figure I-11</b>	Représentation structurale des quatre régions principales de la dystrophine	25
<b>Figure I-12</b>	(A) Localisation du gène <i>DMD</i> dans la région Xp21	27
<b>Figure I-13</b>	Comparaison de la structure des différentes protéines constituant la superfamille des dystrophines	28
<b>Figure I-14</b>	Mise en évidence d'altérations et déficits affectant la protéine dystrophine par immunohistochimie (A.) et par western blot (B.).	31
<b>Figure I-15</b>	mode de transmission du myopathie de ceinture LGMD2 . (autosomique récessive)	32
<b>Figure I-16</b>	mode de transmission du myopathie de ceinture LGMD1.( autosomique dominante)	32
<b>Figure I-17</b>	Dystrophie musculaire congénital (Mérosinopathies).	35
<b>Chapitre II Matériels et Méthodes</b>		
<b>Figure II-1</b>	Lieux de la réalisation de l'enquête	37
<b>Chapitre III Résultats</b>		
<b>Figure III-1</b>	Répartition de la population par classe d'âge.	50
<b>Figure III-2</b>	Répartition de la population selon le sexe.	51
<b>Figure III-3</b>	Arbre généalogique du patient myopathique-P01	59
<b>Figure III-4</b>	Arbre généalogique du patient myopathique-P02	59
<b>Figure III-5</b>	Arbre généalogique du patient myopathique-P03	60

<b>Figure III-6</b>	Arbre généalogique du patient myopathique-P04 et P05	61
<b>Figure III-7</b>	Arbre généalogique du patient myopathique-P06 ; P07 ;P08 et P09	62
<b>Figure III-8</b>	Arbre généalogique du patient myopathique-P10 et P11	63
<b>Figure III-9</b>	Arbre généalogique du patient myopathique-P12	64
<b>Figure III-10</b>	Arbre généalogique du patient myopathique-P13	65
<b>Figure III-11</b>	Arbre généalogique du patient myopathique-P14	66
<b>Figure III-12</b>	Arbre généalogique du patient myopathique-P15	66
<b>Figure III-13</b>	Arbre généalogique du patient myopathique-P16	67
<b>Figure III-14</b>	Arbre généalogique du patient myopathique-P17	68
<b>Figure III-15</b>	Arbre généalogique du patient myopathique-P18	69
<b>Figure III-16</b>	Arbre généalogique du patient myopathique-P21	69
<b>Figure III-17</b>	Arbre généalogique du patient myopathique-P19 et P20	70
<b>Figure III-18</b>	Arbre généalogique du patient myopathique-P21	71

## Liste des Tableaux

Numéro	Titre	P
<b>Chapitre I : Synthèse Bibliographique</b>		
<b>Tableau I-1</b>	Classification des dystrophies musculaires progressives en fonction des données moléculaires	13
<b>Tableau I-2</b>	Comparaison des Duchenne versus Becker	20
<b>Tableau I-3</b>	Isoformes de la dystrophine	25
<b>Chapitre II : Matériels et Méthodes</b>		
<b>Tableau II-1</b>	degrés de parenté D'après (Etienne, 2008).	47
<b>Chapitre III : Résultats</b>		
<b>Tableau III.1</b>	La répartition des patients selon leur résidence	52
<b>Tableau III-2</b>	Répartition de la population selon leur relation consanguine ( <b>Test Fisher</b> )	52
<b>Tableau III-3</b>	Répartition de la population selon les antécédents familiaux ( <b>Test X<sub>2</sub></b> )	53
<b>Tableau III-4</b>	La répartition des Patients selon leur niveau d'instruction.	53
<b>Tableau III-5</b>	La répartition des pères des Patients selon leur niveau d'instruction.	54
<b>Tableau III-6</b>	La répartition des mères des Patients selon leur niveau d'instruction	54
<b>Tableau III-7</b>	Répartition des patients selon quelques paramètres hématologiques	55
<b>Tableau III-8</b>	Répartition des patients selon le dosage de la glycémie	56
<b>Tableau III-9</b>	Répartition des patients selon le dosage de la transaminase	56
<b>Tableau III-10</b>	Répartition des patients selon le dosage de la créatinine	57
<b>Tableau III-11</b>	Répartition des patients selon le dosage de l'urée.	57
<b>Tableau III-12</b>	Répartition des patients selon le dosage de la CPK	58
<b>Tableau III-13</b>	Répartition des patients selon le dosage de l'LDH	58
<b>Tableau III-14</b>	Information générale du patient –P01-	59
<b>Tableau III-15</b>	Information générale du patient –P02-	60
<b>Tableau III-16</b>	Information générale du patient –P03-	61
<b>Tableau III-17</b>	Information générale du patient –P04 et P05-	61
<b>Tableau III-18</b>	Information générale du patient –P06 ; P07 ; P08 et P09-	62
<b>Tableau III-19</b>	Information générale du patient –P10 et P11	63
<b>Tableau III-20</b>	Information générale du patient –P12-	64
<b>Tableau III-21</b>	Information générale du patient –P13-	65
<b>Tableau III-22</b>	Information générale du patient –P14-	66
<b>Tableau III-23</b>	Information générale du patient –P15-	67
<b>Tableau III-24</b>	Information générale du patient –P16-	68
<b>Tableau III-25</b>	Information générale du patient –P17-	68
<b>Tableau III-26</b>	Information générale du patient –P18-	69
<b>Tableau III-27</b>	Information générale du patient –P19-P20	70
<b>Tableau III-28</b>	Information générale du patient –P21-	71

## Liste des Abréviations et Symboles

<b>ABN</b>	actin binding domain
<b>AD</b>	Autosomique Dominante
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>AR</b>	autosomique récessif
<b>Arg</b>	Arginine
<b>ARNm</b>	Acide ribonucléique messenger
<b>Asp</b>	asparagine
<b>BMD</b>	Dystrophie musculaire de Becker
<b>CD 34</b>	Antigène de différenciation 34 (cluster de différenciation34)
<b>CK</b>	créatines kinases
<b>CPK</b>	Créatines Phospho kinases
<b>Dbr</b>	Dystro brévine
<b>Dp</b>	Dystrophin product
<b>DG</b>	Dystro glycane
<b>DMC</b>	myopathies de Duchenne
<b>DMD</b>	Dystrophie musculaire de Duchenne
<b>Dp</b>	Dystrophin Product
<b>FNS</b>	Formule de Numération sanguine
<b>Glu</b>	Glutamine
<b>His</b>	Histidine
<b>Kb</b>	Kilo bases
<b>Kda</b>	Kilo daltons
<b>Kg</b>	Kilo gramme
<b>LDH</b>	Lactate déhydrogénase
<b>LGMD</b>	Limb girdle muscular dystrophy (dystrophie musculaire des ceintures)
<b>Lys</b>	Lysine
<b>mg</b>	Milligramme
<b>Myo D</b>	Myogénic détermination
<b>NM</b>	nanomètre
<b>RFLP</b>	restriction fragment length polymorphism
<b>Syn</b>	Syntrophine
<b>Tubule T</b>	tubule transverse
<b>TES</b>	thérapie enzymatique substitutive
<b>UI/l</b>	Unité internationale Par litre
<b>XR</b>	Récessif lié à l'X
<b>%</b>	Pourcentage
<b>&gt;</b>	Inférieur
<b>&lt;</b>	Supérieur

**Table de matière**

ملخص

**Abstract**

**Résumé**

**Remerciement**

**Dédicace**

**Liste des figures**

**Liste des Tableaux**

**Liste des Abréviations et Symboles**

**INTRODUCTION**

1

**Chapitre I : Synthèse Bibliographique**

I-Anatomie du tissu musculaire	4
I-1-Composition du muscle	4
I-1-1-Fibres musculaires	4
I-1-2-Cellules satellites	4
I-1-3-Enveloppes du muscle	4
I-1-4-Irrigation et innervation du muscle	5
I-2-Structure de la fibre musculaire	6
I-2-1-Spécificité de la fibre musculaire	8
I-2-2- muscle dystrophique	8
I-2-3- Cellules satellites et régénération du muscle squelettique	8
I-2-4-Propriétés des muscles	9
I-2-5-Type de muscles	10
I-2-5-1-Muscle lisse	10
I-2-5-1-1-Muscle lisse unitaire ou viscéral	10
I-2-5-1-2-Muscle lisse multi-unitaire	10
I-2-5-2-Muscle cardiaque	11
I-2-6- Unité motrice	11
II-Pathologies musculaires	12
II-1-Myopathie d'origine génétique	12
II-2-Myopathie d'origine acquises	12
II-3-Classification des myopathies d'origine génétique	12
III-Formes cliniques	15
III-1-Dystrophinopathies	15
III-1-1-Dystrophie musculaire de Duchenne	15
III-1-1-1-Historique	15
III-1-1-2-Caractéristiques et évolution de la maladie	16
III-1-1-3- Mutation du gène DMD	17
III-1-2-Dystrophie musculaire de Becker	19
III-1-3-Dystrophie	20
III-1-3-1-Localisation, identification et clonage du gène DMD	20
III-1-3-2-Structure et localisation de la dystrophine	22
III-1-3-3-Isoformes de la dystrophine	24
IV-Diagnostic des dystrophies des Duchenne et de Becker	25

## Table de Matière

IV-1-Analyses cliniques et para-cliniques	25
IV-1-1-Electromyographie	28
IV-1-2-Dosage des enzymes musculaires	28
IV-2-Analyses histologiques, immunohistochimiques et western blotting	28
IV-2-1-Analyse histologique	28
IV-2-2-Analyse immunohistochimique	28
IV-2-2-1-Western Blotting	29
V-Myopathies des ceintures	30
VI-Maladie de Pompe	31
VI-1-Diagnostic et traitement	32
VII-Dystrophies musculaires congénitales(DMC)	33
VIII-Epidémiologie	34
<b>Chapitre II : Matériels et Méthodes</b>	
I-L'objectif de l'étude	37
II-Lieu de l'étude	37
III-Durée de l'étude	37
IV- Population d'enquête	37
IV-1-Population cible	37
IV-2-Taille de l'échantillon	37
IV-3-Critères d'inclusion	38
IV-4- Critères d'exclusion	38
IV-5-Déroulement de l'enquête	38
IV-6-Questionnaire	38
V-Les données sociodémographiques	39
V-1-Age	39
V-2-Niveau d'instruction	39
V-2-1-Niveau d'instruction des malades ou des parents des malades	39
V-3-Résidence	39
VI-Caractéristique clinique	39
VI-1-Les paramètres hématologiques	39
VI-2-Formule de Numération Sanguine (FNS)	39
VI-3-Les paramètres Biochimiques	41
VI-4-Glycémie	41
VI-5-Urée sanguine	43
VI-6-Créatinine	45
VI-7-Transaminases- SGOT, SGPT	45
VI-8-Lactate Dehydrogénase	46
VI-9-Arbres généalogiques	47
VII-Traitements des données	48
<b>Chapitre III : Résultats</b>	
Comparaison des caractéristiques des patients atteints de myopathie et des témoins	50
I-Comparaison des caractéristiques sociodémographiques	50
I-1-Age	51
I-2-Sexe	51
I-3-Résidence	51

## Table de Matière

I-4-Les antécédents	52
I-4-1-La consanguinité	52
I-4-2-Les antécédents familiaux	52
I-5-Niveau d'instruction	53
I-5-1-Patients	53
I-5-2-Pères	54
I-5-3-Mères	54
II-comparaison des patients selon les analyses biologiques	55
II-1-Formule Numération Sanguine (FNS)	55
II-2- Glycémie	55
II-3-Les tranaminases	55
II-4-Créatinine	55
II-5-Urée	57
II-6-CPK	58
II-7-LDH	58
II-8-Arbres généalogiques	59
II-8-1- La légende	59

## Chapitre IV : Discussion

I-Discussion des caractéristiques sociodémographiques des patients myopathique	73
I-1-Age	73
I-2-Sexe	73
II-Discussion du bilan biochimique	74
II-1-Les tranaminases	74
II-2-Créatinine	74
II-3-Urée	74
II-7-LDH	75
III-Les aspects génétiques	75
III-1-La consanguinité	76
III-2-Mutation de novo	76
Conclusion	
Référence	
Annexe	

# *INTRODUCTION*

## INTRODUCTION

Une maladie rare est définie, comme une affection qui touche moins d'une personne sur 2000, qui entraîne un handicap ou un risque vital et qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Plus de 7000 maladies rares ont été identifiées à ce jour, la majorité étant d'origine génétique. Bien que chacune d'entre elles n'affecte qu'un nombre limité de personnes, ces maladies prises dans leur ensemble concernent 6 à 8% de la population (**Hirtzlin, 2003**).

Aussi bien les patients que les professionnels et les autorités manquent d'information sur ces maladies, avec pour conséquence des difficultés, des retards et des errances pour poser le diagnostic, une rareté des traitements disponibles, une recherche scientifique insuffisante et une absence de structures adaptées.

On donne le nom de maladie neuromusculaire à plus de 150 maladies qui ont en commun une perte musculaire causée par un défaut des nerfs ou des muscles. La vitesse à laquelle une maladie neuromusculaire progresse diffère selon les personnes. Des médicaments et d'autres traitements thérapeutiques peuvent aider à gérer la maladie ainsi que la détérioration continue de la force musculaire. (**Petiot et Urtizberea,2004 ;Bougeon,2008**)

De nombreuses maladies neuromusculaires sont de nature génétique, un gène étant incapable de produire l'une des protéines nécessaires au fonctionnement normal du muscle. Toutefois, dans certains cas, ces maladies résultent d'une réponse auto-immunitaire, le système immunitaire s'attaquant aux propres tissus de l'organisme sans raison apparente.

La myopathie est une maladie neuromusculaire dont il existe de très nombreuses formes caractérisées par une atteinte de la fibre musculaire et la plupart d'entre elles sont héréditaires. La myopathie de Duchenne/Becker en est la plus fréquente et la plus grave.

La dystrophie musculaire de Duchenne et Becker sont des maladies héréditaires. Au fur et à mesure que l'enfant grandit, ses muscles s'affaiblissent. Cela est dû au fait que son organisme n'est pas capable de produire la protéine musculaire appelée dystrophine. Lorsqu'elles manquent de cette protéine, les cellules musculaires s'affaiblissent et dégèrent progressivement. La DMD est une maladie qui affecte généralement les garçons et elle est très rare chez les filles. Les signes de faiblesse commencent à apparaître entre l'âge de trois et

## INTRODUCTION

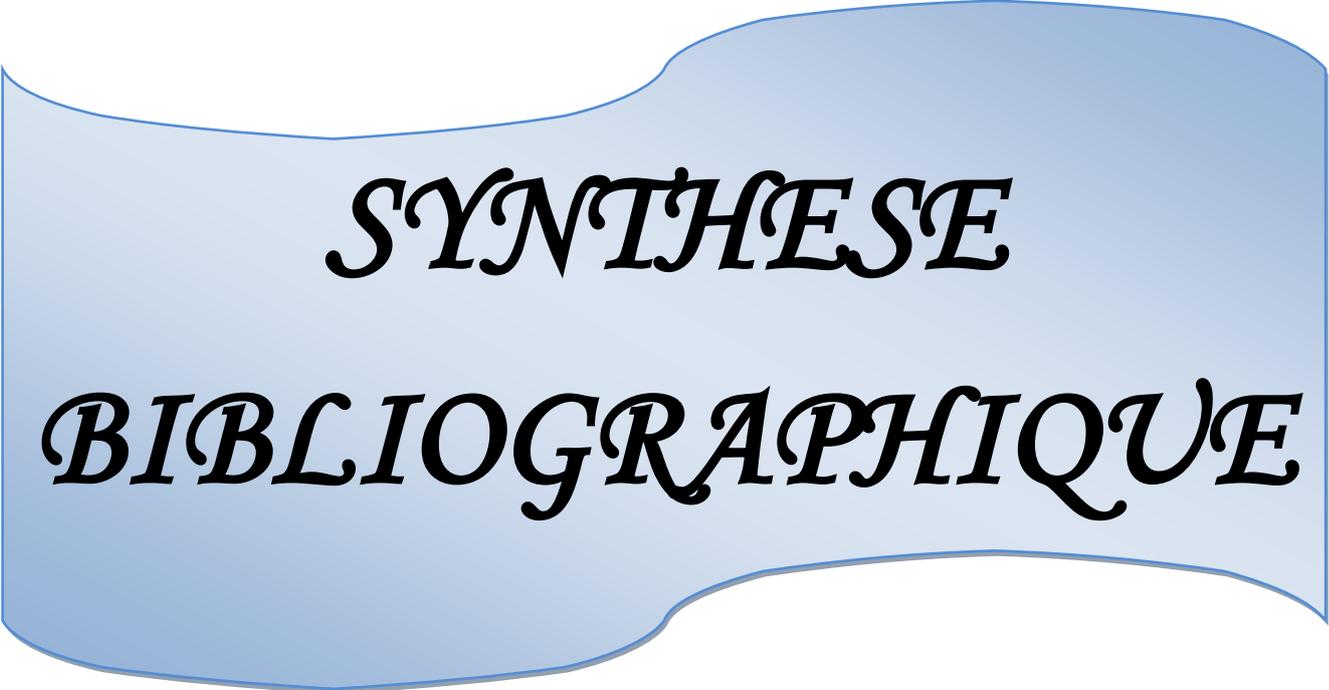
---

cinq ans. Au début, les symptômes se manifestent surtout au niveau des jambes et des hanches.

L'incidence de la DMD est de 1 pour 3 300 naissances de garçons. Celle de la DMB varie de 1 pour 18 000 à 1 pour 31 000 naissances de garçons dans le monde et près de 40 000 algériens souffrent de myopathie. (**Belghiti, 2014**)

La Wilaya de Tébessa contient beaucoup de mariage consanguin qui facilite l'éclosion de cette maladie donc l'augmentation de risque de la transmission héréditaire.

L'objectif de notre étude est de déterminer l'aspect épidémiologique, clinique et héréditaire de myopathie dans le nord de la Wilaya de Tébessa .



*SYNTHESE*  
*BIBLIOGRAPHIQUE*

## **I-Anatomie du tissu musculaire :**

Les muscles représentent 40 à 50 % de la masse totale de notre corps, responsables du maintien de notre posture, de la respiration et de nos mouvements (**Belghiti, 2014**).

### **I-1-Composition du muscle :**

#### **I-1-1-Fibres musculaires :**

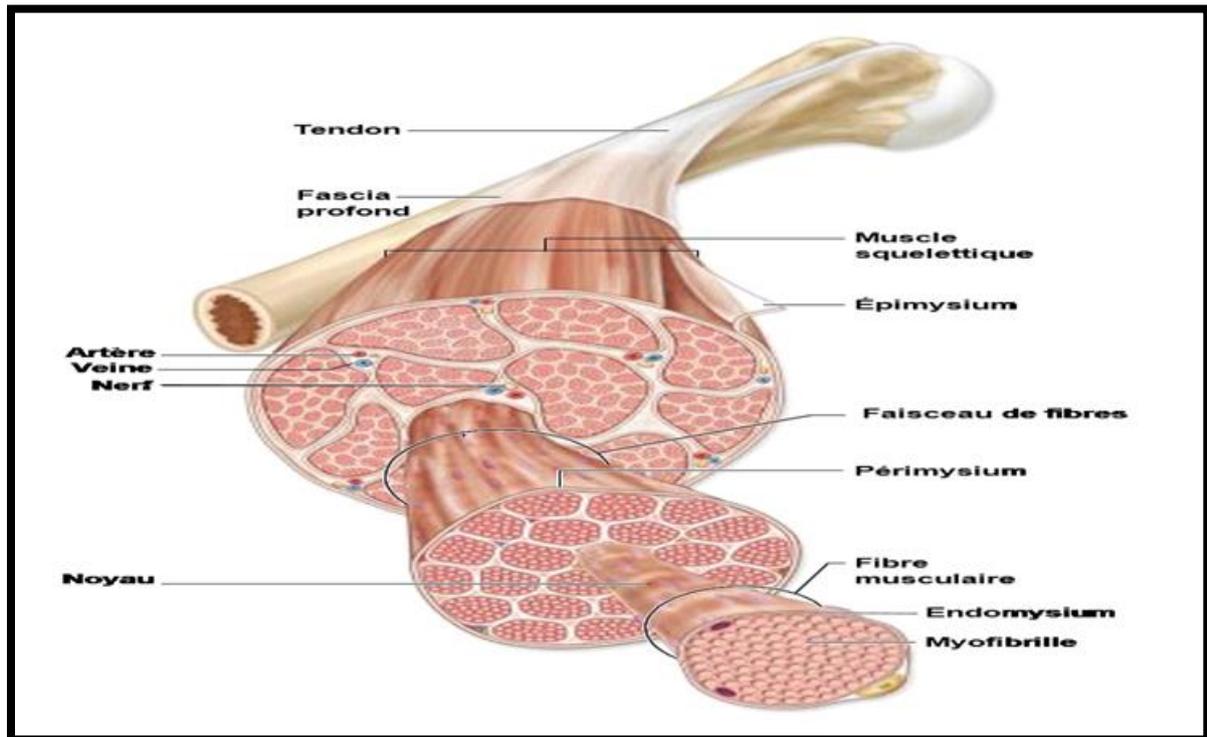
Des types cellulaires variés participent à la composition du muscle. En moyenne, un muscle squelettique est constitué de quelques dizaines à quelques milliers de fibres musculaires (ou myofibrilles ou myotubes), de 10 à 100  $\mu\text{m}$  de diamètre et pouvant atteindre plusieurs centimètres de long. Les fibres musculaires sont plurinucléées et peuvent être assimilées à de longues formes cylindriques (**Figure I-1**). Elles se terminent à leurs extrémités par des filaments de collagène, qui, regroupés, forment les tendons et assurent la fixation du muscle sur ses points d'insertion (**Laure, 2008**).

#### **I-1-2-Cellules satellites :**

De petite taille et de forme aplatie, les cellules satellites, également spécifiques du muscle, sont mononucléées et sont situées entre la lame basale et la membrane plasmique, à la périphérie des fibres musculaires. Dans le muscle adulte, elles représentent une population de cellules indifférenciées mais caractérisées par leur détermination myogénique ; elles interviennent notamment lors de la régénération musculaire (**Light and Champion, 1984**).

#### **I-1-3-Enveloppes du muscle**

Plusieurs couches de tissus conjonctifs séparent et protègent les composants des muscles Squelettiques. L'endomysium entoure chaque fibre musculaire, le pérимыsium organise de 10 à 100 fibres musculaires en faisceaux et l'épимыsium, appelé plus fréquemment aponévrose, forme la couche extérieure solide qui enveloppe tout le muscle (**Figure I-1**). Ce sont les nombreuses fibres de collagène du perimysium qui se prolongent pour participer à la formation des jonctions myotendineuses (**Light and Champion, 1984**).



**Figure I- 1:** Représentation schématique de l'anatomie d'un muscle squelettique

(Tortora et Grabowski, 1994).

Le muscle squelettique est attaché à un os, via un tendon. La couche externe du muscle est recouverte d'un fascia profond et l'épimysium, juste en dessous, entouré l'ensemble du muscle. La couche de tissus conjonctifs qui recouvre chaque faisceau musculaire est appelée périmysium. Chaque fibre musculaire est protégée par un endomysium. Des cellules mononuclées se retrouvent près des fibres musculaires, correspondant à des cellules satellites. Enfin, les fibres musculaires sont composées de myofibrilles. (McKinley et collaborateurs ,2013)

#### I-1-4- Irrigation et innervation du muscle :

Afin d'assurer ses fonctions physiologiques, le muscle strié squelettique contient un réseau complexe de nerfs permettant l'innervation sensitive et motrice et de vaisseaux sanguins assurant l'irrigation (**Figure I-1**) Celle-ci permet d'apporter au muscle l'oxygène nécessaire à la génération d'énergie et d'évacuer les résidus issus du travail musculaire. (Laure, 2008).

L'innervation sensitive est assurée par les fuseaux neuromusculaires, petites fibres spécialisées réparties dans la masse du muscle. Ces cellules captent les informations relatives

aux variations de longueur et de tension musculaire au niveau de leurs récepteurs sensoriels et transmettent cette information au système nerveux par l'intermédiaire des terminaisons nerveuses afférentes. Dans la moelle épinière, les messages afférents donnent naissance à des messages efférents qui coordonnent l'activité des effecteurs musculaires (Laure, 2008). Ces systèmes de contrôle de l'activité musculaire sont utilisés pour le maintien de la posture.

L'innervation motrice des fibres musculaires est assurée par des motoneurones. Ce système est sollicité lors du contrôle de la posture, mais également dans les mouvements volontaires. Le motoneurone possède un axone qui se divise en plusieurs branches au voisinage des fibres musculaires et entre en contact avec la membrane cellulaire au niveau d'une synapse appelée plaque motrice (Figure I-2) terminale ou jonction neuromusculaire. Bien que chaque fibre ne soit innervée que par une seule terminaison nerveuse, le nombre de fibres musculaires branchées sur un motoneurone varie en fonction du type musculaire. Une unité motrice est constituée par l'ensemble fonctionnel comprenant un motoneurone et les fibres qu'il innerve. D'une façon générale, toutes les fibres d'une unité motrice sont du même type métabolique et fonctionnent simultanément (Burke *et al.*, 1971; Wakeling *et al.*, 2002)

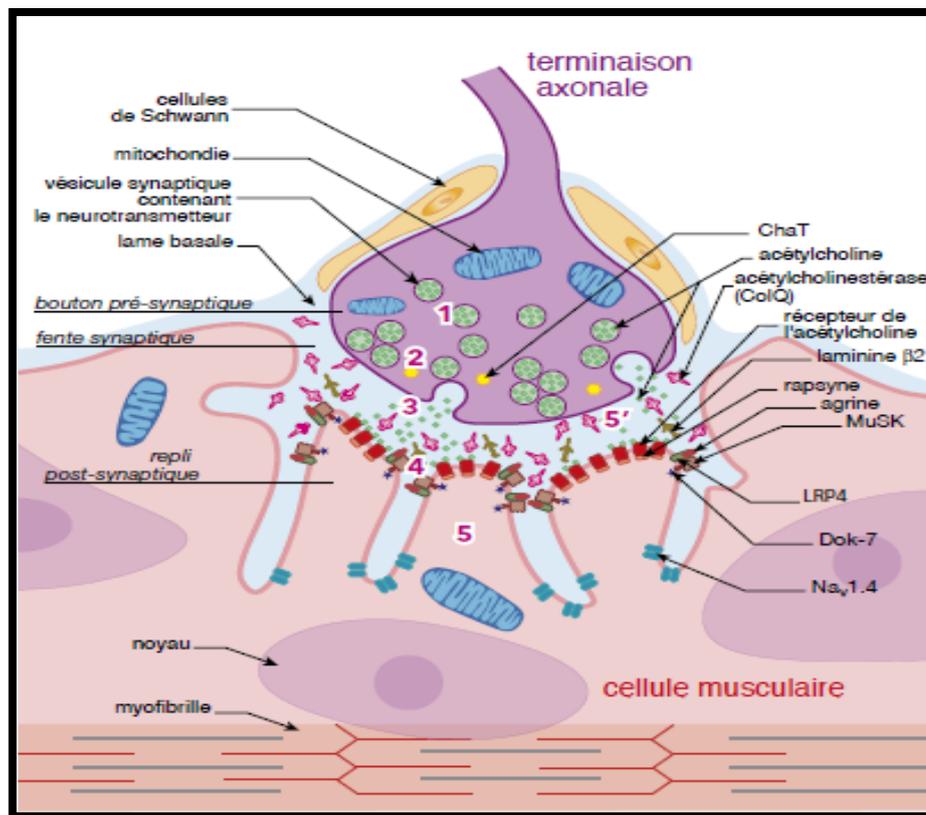


Figure I-2 : Représentation schématique de la plaque motrice (Belghiti, 2014).

## I-2-Structure de la fibre musculaire

### I-2-1- Spécificité de la fibre musculaire :

Chaque myofibre, entité cellulaire du tissu musculaire squelettique, est formée de la fusion de plusieurs centaines de cellules musculaires -ou myoblastes- en un syncytium plurinucléé. Les nombreux noyaux de ces cellules sont situés à la périphérie du cytoplasme (sarcoplasme), accolés à la membrane plasmique. Cette membrane, connue sous le nom de sarcolémme, est doublée d'une lame basale. La fibre musculaire contient tous les organites et inclusions cellulaires classiques tels que l'appareil de Golgi, les vésicules, les nombreuses mitochondries, le réticulum endoplasmique lisse (encore appelé réticulum sarcoplasmique) et le réticulum endoplasmique rugueux. Elle contient en outre des molécules assurant le stockage du glucose (glycogène) et de l'oxygène intracellulaire (myoglobine) (**Laure, 2008**).

Le réticulum sarcoplasmique, compartiment spécialisé dans le stockage et la libération du calcium, émet des protubérances appelées citernes terminales. L'association de deux citernes terminales adjacentes avec un tubule T (invagination du sarcolémme, également appelée tubule transverse) forme une structure caractéristique appelée triade. A l'intérieur du sarcoplasme, le réticulum sarcoplasmique entoure les unités de base de la contraction musculaire, les myofibrilles (**Laure, 2008**). (**Figure I-1**).

### I-2-2-Cellules satellites et régénération du muscle squelettique

Il a été vu dans la description du muscle que des cellules étaient présentes en périphérie des fibres musculaires, soit les cellules satellites. Ces dernières sont des cellules souches présentes dans le muscle sous une forme latente. Elles peuvent être activées, entre autres, lors de stimuli mécaniques ou de dommages tissulaires (**Guerin et Holland, 1995**).

Après activation, les cellules satellites peuvent faire deux types de division, soit symétrique, ainsi elles vont continuer à se diviser en cellules satellites pour augmenter leur population, soit asymétrique et l'une des deux cellules reste une cellule satellite quiescente et la deuxième entre dans un programme de différenciation myogénique (**Dilworth et Blais, 2011**).

Pour ces cellules, il y a plusieurs stades de développement avant d'atteindre une pleine maturité (**Figure I-3**). Ce processus de maturation est caractérisé par la présence de différents

marqueurs typiques sur les cellules musculaires. Différents marqueurs, soit cluster de différenciation 34 (CD34), « *paired box 7* » (Pax7) et facteur myogénique 5/ $\beta$ -galactosidase (Myf5/ $\beta$ -gal), sont exprimés de façon continue sur les cellules satellites quiescentes. Cependant, la cellule, qui est entrée dans le programme de différenciation myogénique, va rapidement exprimer MyoD, un facteur de transcription faisant partie de la famille des facteurs régulateurs de la myogenèse (aussi appelé facteurs de transcription myogénique) (Grounds *et al.*, 1992; Zammit *et al.*, 2006).

L'absence de MyoD cause un retard de la différenciation et une prolifération continue des cellules. Une fois activées, les cellules exprimant MyoD se nomment myoblastes. La régulation négative de CD34, de Pax7, de Myf5/ $\beta$ -gal et l'expression de myogénine, un autre membre de la famille des facteurs régulateurs de la myogenèse, sont nécessaires pour la formation de myotubes multi nucléés. Les myotubes formeront à leur tour des myofibres matures ou seront utilisés pour réparer les fibres musculaires. Une dérégulation de certains facteurs influencera négativement ou positivement la masse musculaire.

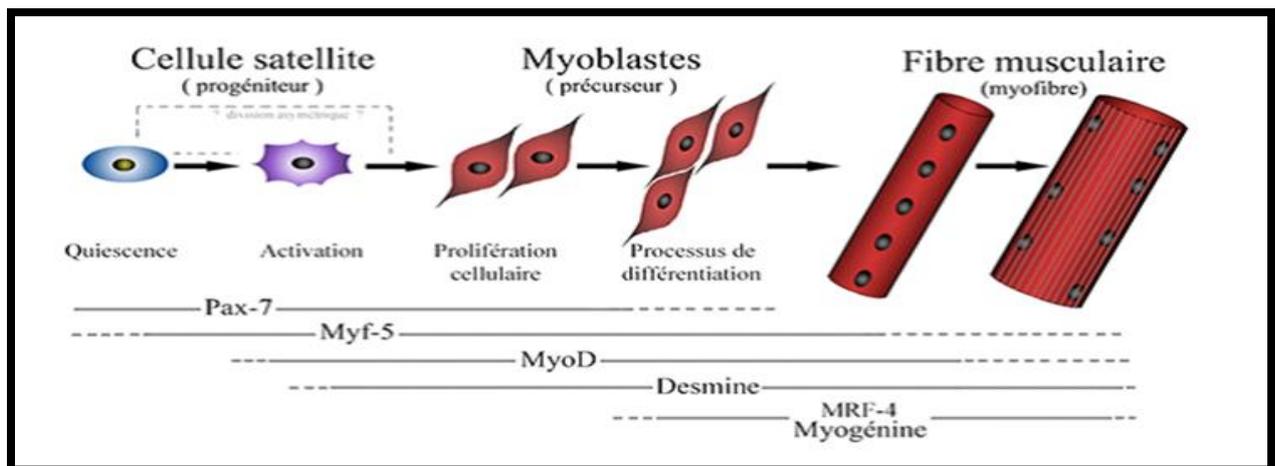
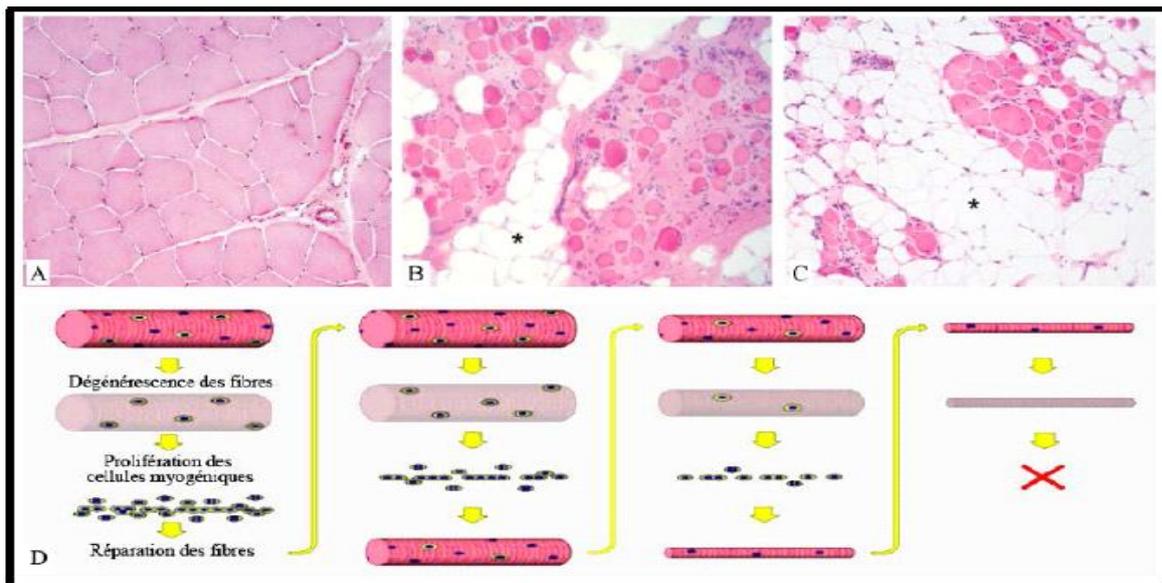


Figure I- 3: Stade de maturation des cellules satellites (Shi et Garry, 2006).

### I-2-3-Muscle dystrophique

Dans le cas d'un muscle dystrophique, la dégénérescence musculaire causée par la fragilité des fibres suscite une demande constante en cellules satellites. Cette forte sollicitation fait en sorte que des cellules myogéniques du patient vieillissent prématurément (Schafer *et al.*, 2006). Chez un enfant de cinq ans, il semble que la capacité de division de ses cellules satellites soit restreinte à environ 56 divisions (Blau *et al.*, 1990). Avec l'épuisement

de la réserve de cellules satellites, les muscles dystrophiques perdent graduellement leur faculté de régénérescence et on observe un déclin constant de l'état du patient. Les fibres musculaires endommagées ne pouvant plus être réparées, elles sont progressivement remplacées par une croissance des tissus conjonctifs (fibrose) et adipeux (**Figure I-4**). Cette prolifération anormale des fibroblastes et adipocytes est stimulée par la libération constante de facteurs de croissance suite aux dommages musculaires (**Gorospe et Hoffman, 1992**).



**Figure I-4** : Dégénérescence musculaire chez les patients Duchenne ( *Skuk et al., 2004*).

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

### I-2-4-Propriétés des muscles

Les muscles possèdent quatre propriétés principales :

- **Excitabilité électrique** : c'est la capacité à réagir à un stimulus en produisant une réponse physiologique. Les stimuli qui déclenchent le potentiel d'action peuvent être des signaux électriques autorythmiques, ou des stimuli chimiques.

- **Contractilité** : C'est la capacité du muscle à se contracter avec force lorsqu'il est stimulé. Lorsqu'un muscle se contracte, il génère une force et effectue une traction sur ses points d'attache.
- **Extensibilité** : C'est la capacité du muscle à s'étirer sans se déchirer. Cette propriété lui permet de se contracter avec force même s'il est déjà étiré.
- **Elasticité** : C'est la capacité du muscle à retrouver sa longueur et sa forme d'origine après une contraction ou un étirement. (Tortora et Grabowski, 1994).

### **I-2-5-Type de muscles**

Il existe trois types de muscles qui présentent des caractéristiques et propriétés communes, mais qui diffèrent par leur anatomie microscopique, par leur localisation dans le corps et par la façon dont le système nerveux les régit : les muscles lisses, acteurs des fonctions végétatives, le muscle cardiaque, pompe du système de circulation sanguine, et les muscles squelettiques, acteurs du mouvement. ( El Makssoud,2005).

#### **I-2-5-1-Muscle lisse :**

Les muscles lisses sont situés dans les parois des structures internes creuses, comme les vaisseaux sanguins et les voies aériennes, l'estomac, l'intestin, la vésicule biliaire et la vessie. La contraction des muscles lisses est généralement involontaire, contrôlée par le système nerveux autonome. Il existe deux types de muscle lisse.

##### **I-2-5-1-1-Le muscle lisse unitaire ou viscéral**

Dont l'excitation se propage de cellule en cellule. Lorsqu'une fibre est stimulée, le potentiel d'action se propage dans le réseau Des fibres adjacentes qui se contractent à l'unisson comme une seule unité (El Makssoud ,2005).

##### **I-2-5-1-2- Le muscle lisse multi-unitaire**

Il est constitué de fibres individuelles possédant Leurs propres terminaisons axonales de neurones moteurs. La stimulation d'une fibre Multi-unitaire ne déclenche que sa propre contraction. Les muscles lisse, unitaire et multi-unitaire.

### I-2-5-2-Muscle cardiaque

Le muscle cardiaque forme la paroi contractile du cœur. Il est strié (striation similaire au muscle squelettique) mais son activité est involontaire. Les fibres musculaires cardiaques sont ramifiées et reliées les unes aux autres. Elles se connectent entre elle par des disques intercalaires qui contiennent des désmosomes et des jonctions communicantes, qui permettent aux potentiels d'action de se propager d'une fibre à l'autre. Ainsi, si une fibre est stimulée, toutes les autres le sont également (El Makssoud, 2005).

### I-2-6-Unité motrice

Le motoneurone et les fibres musculaires qu'il innerve constituent une unité motrice. Le nombre de fibres musculaires dans une unité motrice varie selon l'importance du muscle : 3 à 6 fibres musculaires par unité motrice pour les muscles oculomoteurs, plusieurs milliers pour les muscles des membres. Au niveau du biceps brachial, un motoneurone innerve et active de façon synchrone une centaine de fibres musculaires environ – l'unité motrice est l'unité élémentaire de contraction d'un muscle. Lors d'un mouvement, la force développée par le muscle est liée au nombre d'unités motrices qui se contractent (Figure I-5), plus le nombre d'unités motrices se contractant simultanément est grand, plus la force développée est importante (Belghiti, 2014).

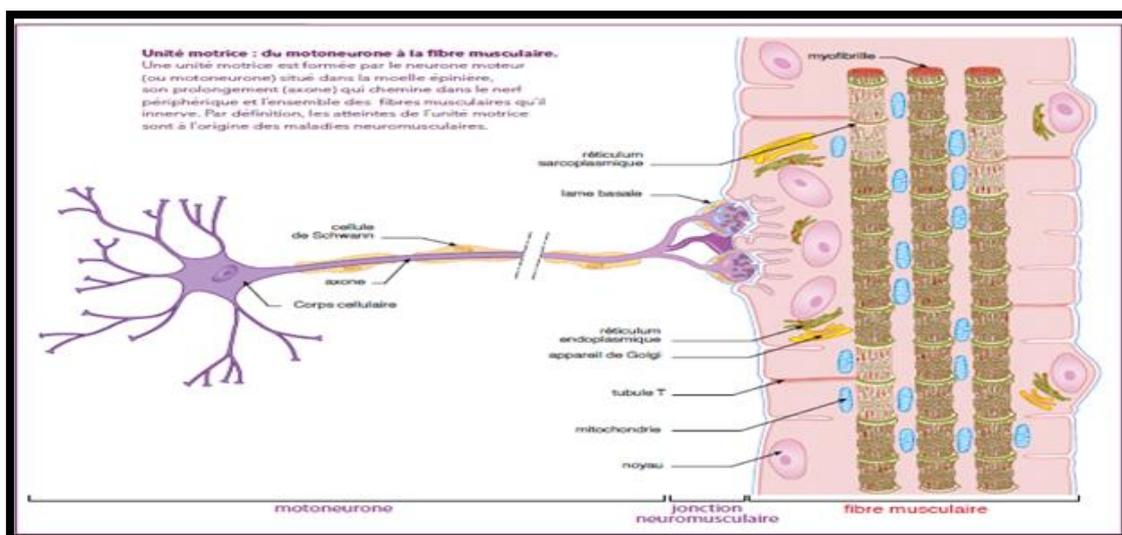


Figure I-5 : coupe de l'unité motrice du motoneurone à la fibre musculaire (Belghiti, 2014).

## II-Pathologies musculaires

Les pathologies dues à une anomalie des fibres musculaires sont regroupées sous le terme de Myopathies et sont caractérisées par une déstabilisation et une dégénérescence musculaires conduisant le plus souvent à une altération et à une perte des fonctions locomotrices. Elles se répartissent en deux grands groupes : les myopathies d'origine génétique et les myopathies acquises (**Petiot et Urtizbera, 2004; Bougeon, 2008**).

### II-1-Myopathies d'origine génétique :

Elles comprennent :

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

### II-2-Myopathies acquises

Celles-ci surviennent sur un muscle antérieurement sain et regroupent :

- les myopathies toxiques et médicamenteuses
- les myopathies inflammatoires
- les myopathies endocriniennes (**Fardeau et al., 1996**).

### II-3-Classification des myopathies d'origine génétique

Les tentatives de classification des myopathies ont été multiples et variées. En 1884 Erb a été le premier à classer ses propres observations et celles faites par Duchenne ainsi que celles de Landouzy et Déjerine sous le terme général de Dystrophies Musculaires.

Il a fallu attendre près d'un siècle et le renouveau de la pathologie musculaire lié à l'avènement de nouvelles techniques (histochimie, microscopie électronique,...) pour que Walton et Nattrass en 1954 proposent une nouvelle classification portée sur les différents modes de transmissions héréditaires en plus des éléments histologiques et cliniques

C'est ainsi qu'il a été possible de distinguer les formes récessives liées au sexe (myopathies de Duchenne (DMD) et myopathies de Becker (BMD), les formes à transmission autosomique dominante (myopathies de Landouzy-Déjerine) et les formes autosomiques récessives.

A partir des années 90, les nouvelles méthodes de la génétique moléculaire ont permis de distinguer les locus et d'identifier les gènes mutés, ce qui a permis de classer les syndromes cliniques en fonction du locus chromosomique en cause.

**Tableau I-1** : classification des dystrophies musculaires progressives en fonction des données moléculaires. (Bushby et al.,2009).

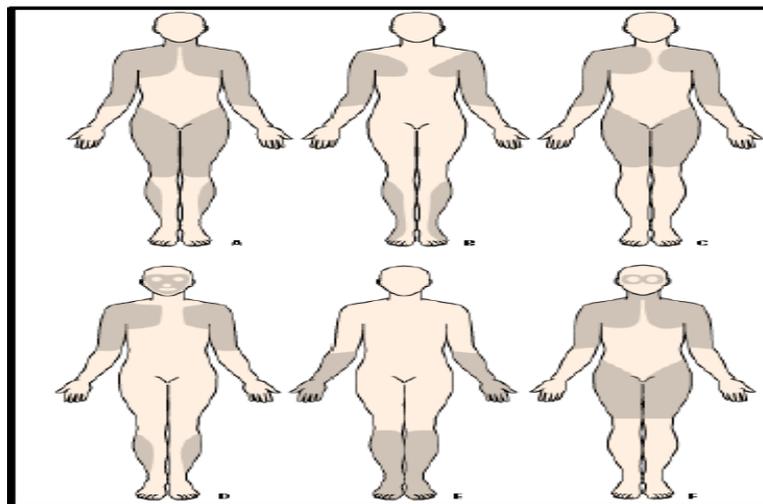
Dystrophie musculaire	Mode de transmission	Localisation cytogénétique	Gène (protéine)
Duchenne/Becker	XR	Xp21.2	<i>DMD</i> (dystrophine)
Emery-Dreyfus type 1	XR	Xq28	<i>EMD</i> (émerine)
Emery-Dreyfus type 2	XR	Xq26.3	
Emery-Dreyfus/LGMD1B	AD/AR	1q21.2	<i>LMNA</i> (lamines A/C)
Facio-scapulo-humérale	AD	4q35	-
LGMD1A	AD	5q31	<i>MYOT</i> (myotiline)
LGMD1C	AD	3p25	<i>CAV3</i> (cavéoline-3)
LGMD1D	AD	7q	-
LGMD1E	AD	6q23	-
LGMD1F	AD	7q32	-
LGMD1G	AD	4q21	-
LGMD2A	AR	15q15	<i>CAPN3</i> (calpaïne-3)
LGMD2B	AR	2p13	<i>DYSF</i> (dysferline)
LGMD2C	AR	13q12	<i>SGCG</i> (□-sarcoglycane)
LGMD2D	AR	17q21	<i>SGCA</i> (□-sarcoglycane)
LGMD2E	AR	4q12	<i>SGCB</i> (□-sarcoglycane)
LGMD2F	AR	5q23	<i>SGCD</i> (□-sarcoglycane)
LGMD2G	AR	17q12	<i>TCAP</i> (téléthonine)
LGMD2H	AR	9q33.3	<i>TRIM32</i> (tripartite motif-containing 32)
LGMD2I/DMC1C/WWS	AR	19q13.3	<i>FKRP</i> (fukutin-related protein)
LGMD2J	AR	2q31	<i>TTN</i> (titine)
LGMD2K/WWS	AR	9q34.1	<i>POMT1</i> (protein-O-mannosyl-transferase-1)
LGMD2L	AR	11p14	<i>ANO5</i> (anoctamine-5)
LGMD2M/DMC Fukuyama/WWS	AR	9q31	<i>FKTN</i> (fukutine)
LGMD2N/WWS	AR	14q24	<i>POMT2</i> (Protein-O-mannosyl-transferase-2)
LGMD2O/WWS	AR	1p34.1	<i>POMGNT1</i> (Protein-O-mannose □ 1,2-Nacetylglucosaminyltransferase-1)
DMC1A	AR	6q22	<i>LAMA2</i> (chaîne laminine □2)
DMC1B	AR	1q42	-
DMC1D	AR	22q12.3	<i>LARGE</i> (like-glycosyltransferase)
DMC avec rigid spine	AR	1p36	<i>SEPN2</i> (sélénoprotéine N1)
DMC Ullrich/Myopathie Bethlem	AR, AD	21q22.3, 2q37	<i>COL6A1, A2, A3</i> (chaînes □ collagène VI)
DMC avec déficit en intégrine	AR	12q13	<i>ITGA7</i> (intégrine □7)
DMC avec déficit en dynamine-2	AD	19p13.2	<i>DNM2</i> (dynamine-2)

Epidermolysis bullosa	AR	8q24-qter	<i>PLEC1</i> (plectine)
Oculo-pharyngée	AR, AD	14q11.2-q13	<i>PABPN1</i> (poly(a) binding protein nuclear 1)
Dystrophie myotonique 1	AD	19q13.3	<i>DMPK</i> (myotonic dystrophy protein kinase)
Dystrophie myotonique 2	AD	3q21	<i>ZNF9</i> (zinc finger protein 9)

**LGMD**, dystrophie musculaire des ceintures ; **DMC** , dystrophie musculaire congénitale ; **WWS**, dystroglycanopathie ; **XR** , lié à X récessif ; **AD** , autosomique dominant ; **AR** , autosomique récessif

Les différents formes de dystrophies musculaires se différencient par l'âge d'apparition du déficit musculaire et la répartition de la faiblesse et de l'atrophie musculaire : atteinte de la face et des épaules débutant dans la deuxième décennie pour la dystrophie facioscapulo- humérale ou maladie de Landouzy-Déjerine, début par la racine des membres dans la petite enfance pour la dystrophie musculaire de Duchenne et la dystrophie musculaire des ceintures de type LGMD2C.

Dans l'adolescence ou à l'âge adulte pour la dystrophie musculaire de Becker et les myopathies des ceintures : atteinte es muscle releveurs des paupières et de la déglutition débutant vers l'âge de 50-60 ans pour la dystrophie oculopharyngée , déficit des muscles distaux (jambes ,pieds ,avant-bras ,mains) débutant à l'âge adulte pour les myopathies distales (**Figure I-6**), bien que ces critères ne constituent pas une règle absolue (**Emery, 2002 ; Lovering et al., 2005 ; Laforêt et al .,2008**).



**Figure I-6** : Classification des dystrophies musculaires selon la distribution de l'atteinte musculaire (les régions ombrées représentent les endroits affectés par la maladie).

**A**, Dystrophie musculaire de Duchenne et Becker ( DMD et BMD) ; **B** ,Myopathie d'Emery-Dreyfus ; **C**,Dystrophie musculaire des ceintures ; **D**,Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale ; **E**,Myopathie distale ; **F**, Myopathie oculopharyngée (**Emery, 2002**).

### III-Formes cliniques

#### III-1-Dystrophinopathies

On désigne sous cette dénomination les dystrophies musculaires d'hérédité récessive liée au chromosome X en rapport avec une mutation dans le gène DMD codant pour la protéine dystrophine, protéine jouant un rôle primordial dans l'établissement d'un lieu mécanique entre l'actine et l' $\alpha$ -dystroglycane et formant un pont entre la membrane basale et le cytosquelette interne, protégeant de ce fait les fibres musculaires contre les dommages entraînés par la contraction musculaire (**Reitter et Goebel,1996 ;Bougeaon,2008 ;Guis et al., 2010**). Les formes classiques qui sont regroupés sous cette appellation sont les dystrophies musculaires de Duchenne (DMD) et de Becker (BMD), d'autre Phénotypes étant plus rares.

##### III-1-1-Dystrophie musculaire de Duchenne

###### III-1-1-1-Historique

La dystrophie musculaire de Duchenne a d'abord été caractérisée par William John Little et Edward Meyron, puis en 1861 par Guillaume Benjamin Amand Duchenne de Boulogne, d'où son appellation de maladie de Duchenne. Ce dernier attribua initialement à la maladie un désordre cérébral, en la nommant "paraplégie hypertrophique de l'enfance", pour se rendre compte en 1868 qu'elle était reliée aux muscles (**Emery, 2002**).

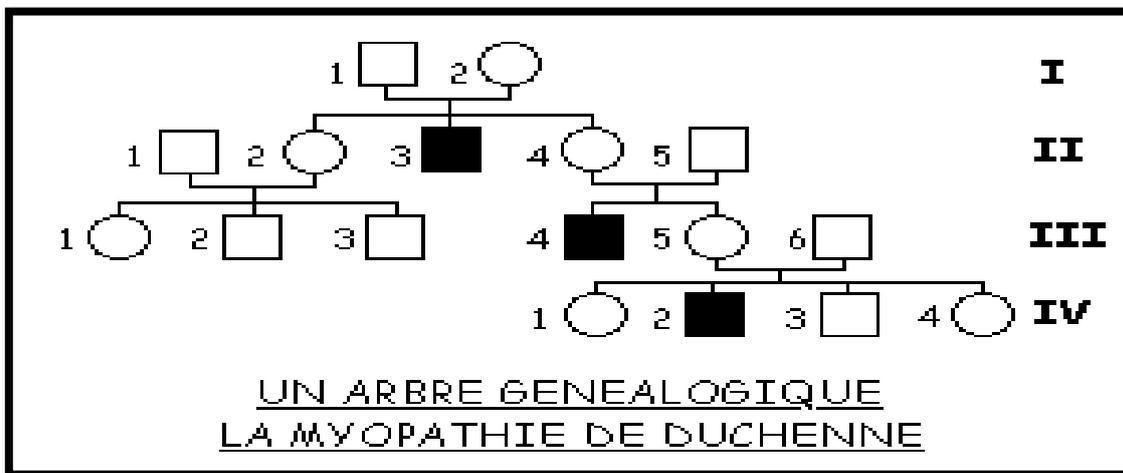
Plus tard en 1886, William Richard Gowers décrivit la manière avec laquelle les enfants atteints de la maladie se relevaient de la position couchée à la position debout, remarquant que pour se lever du sol, les enfants malades se servaient de leurs membres antérieurs car leurs membres postérieurs étaient trop faibles pour supporter leur corps. On attribua ensuite son nom à cette manœuvre (**Jay et Vajsar, 2001**).

Depuis, les découvertes se sont enchainées : en 1982, le locus responsable de la maladie a été localisé sur le bras court du chromosome X, en Xp21 (**Davies et al., 1983; Murray et al., 1982**), puis en 1986, le gène responsable, *DMD*, a été identifié ((Monaco et al., 1986) et enfin, en 1987, la protéine codée par ce gène, la dystrophine, a été caractérisée (**Hoffman et al., 1987**).

### III-1-1-2- Caractéristiques et évolution de la maladie

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une dystrophie héréditaire très sévère qui se transmet selon un mode récessif lié au chromosome X (**Figure I-7**), ce qui veut dire qu'elle touche majoritairement les garçons et que les mères de ces enfants atteints sont porteuses du gène de la maladie. L'incidence de la dystrophie musculaire de Duchenne est de 1/3.500 naissances vivantes, tandis qu'elle est de 1/30.000 pour celle de Becker.

Ces incidences globales semblent identiques quelles que soient les populations étudiées (**Emery, 1991; Emery, 1993; Emery, 2002; Blake et al., 2002; Dalkilic et Kunkel, 2003; Leturcq et Kaplan, 2005; Bennett et al., 2009; Romitti et al., 2009**).



**Figure I-7** : mode de transmission de la myopathie du Duchenne (**Emery, 1991**).

(Transmission héréditaire récessif lié à l'X)



La maladie a une évolution lente et se caractérise par une faiblesse progressive des muscles squelettiques et cardiaque. Les signes de la maladie apparaissent vers l'âge de 2 à 3 ans par des difficultés à se relever et à monter les marches. Une pseudo-hypertrophie est remarquée chez les malades, due à l'inflammation et à l'infiltration des muscles. Vers l'adolescence, la majorité des malades se trouvent obligés d'utiliser une chaise roulante pour se déplacer vu la grande perte de force au niveau des muscles du corps (**Hoffman et al., 1988; Reitter et Goebel, 1996; Tyler, 2003; Chakkalakal et al., 2005**).

La destruction musculaire progressive conduit par la suite à un affaiblissement des muscles respiratoires qui se complique par une insuffisance respiratoire et des infections respiratoires à répétition. Le muscle cardiaque est également atteint dès l'âge de 7 ans. L'insuffisance cardiaque, avec les complications respiratoires constituent alors les principales causes de décès, issue qui survient généralement durant la deuxième décennie (**Lankester et al., 2007**).

Les symptômes de la maladie de Duchenne sont dus à une augmentation de la fragilité des fibres musculaires et à leur faible capacité de régénération. En effet, chez les malades atteints de DMD, les myoblastes sont anormaux, moins nombreux et ont une capacité limitée de fusion (**Biggar et al., 2002**). Dans les cas avancés de la maladie, les muscles des malades contiennent très peu de fibres musculaires.

D'autres signes moins communs peuvent être observés, telle que l'atteinte des muscles lisses qui se traduit par un dysfonctionnement des appareils digestif et urinaire (**Barohn et al., 1988; Tubbs et Oakes, 2004**).

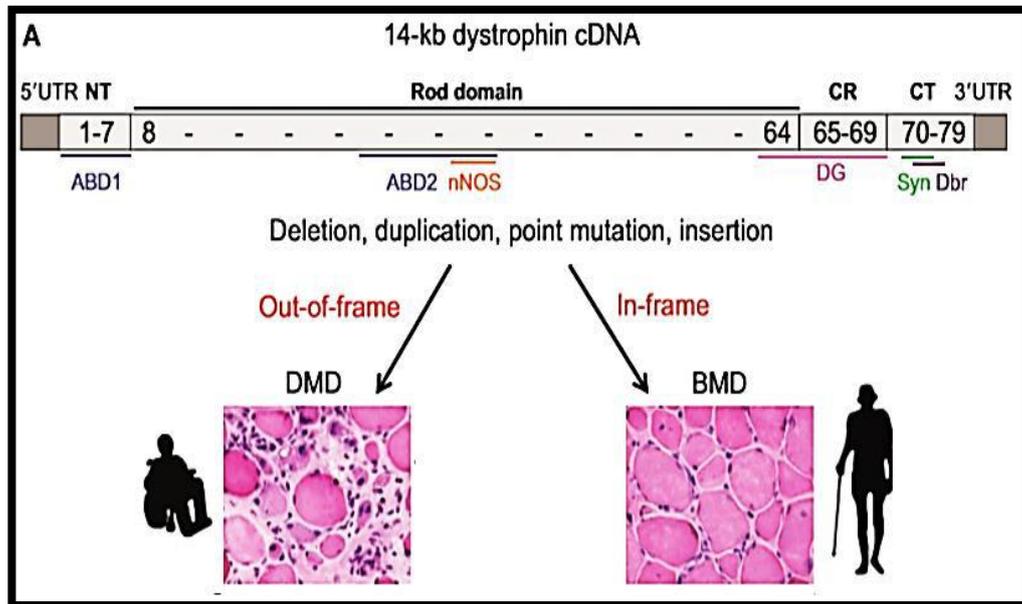
Les malades atteints de DMD peuvent également présenter des retards mentaux (30% des patients comparativement à 9% dans la population générale). L'absence de dystrophine dans le cerveau semblerait alors être incriminée (**Mehler, 2000**).

La dystrophie musculaire de Duchenne a été rarement décrite chez les femmes, quoique des patientes atteintes du syndrome de Turner (XO) ou de Turner mosaïque (X/XX ou X/XX/XXX), ou possédant un chromosome X ayant une structure anormale ou une translocation autosomique affectant le chromosome X, puissent présenter la maladie (**Boyd et al., 1986; Zatz et al., 1981**). L'inactivation du chromosome X normal survient également, ce qui peut entraîner l'expression de la dystrophine mutée codée par l'autre chromosome X (**Ferrier et al., 1965; Gomez et al., 1977; Lesca et al., 2003; Lescaut et al., 2004**).

### III-1-1-3-Mutation du gène *DMD*

En 1886, Sir William Richard Gowers remarqua qu'il y avait des cas isolés de DMD, sans antécédent familial, la fréquence de ces cas étant toute fois moins élevée que les cas avec antécédents. De plus, il constata que pour les familles touchées, les cas déclarés l'étaient toujours du côté maternel. Au début des années 1980, deux équipes de recherche démontrèrent que les patients affectés par la DMD avaient des altérations (translocations ou délétions) dans le chromosome X. À chaque fois, les erreurs chromosomiques survenaient

dans la bande 1 de la région 2 du bras court (noté Xp21) (Francke *et al.*, 1985; Verellen-Dumoulin *et al.*, 1984). Parallèlement, un autre groupe de recherche remarqua qu'il y avait des polymorphismes de séquence d'ADN dans la région Xp21 au sein des familles où la maladie survenait (Figure I-8) (Kunkel *et al.*, 1985; Monaco *et al.*, 1986).



**Figure I-8** : Les mutations du gène de la dystrophine entraînant les myopathies de Duchenne et de Becker (Francke,1985).

**ABD** : actin binding domain, **DG**: dystroglycane, **Syn** : syntrophine, **Dbr** : dystrobrevine,

Ainsi, des patients ne présentant aucune délétion ou translocation chromosomique pouvaient être touchés par la DMD (Davies *et al.*, 1983). Les groupes de Kunkel et de Monaco isolèrent un ARN messager correspondant à un gène de la région Xp21 chez les patients atteints de DMD, où des délétions étaient fréquemment rencontrées (Kunkel *et al.*, 1985; Monaco *et al.*, 1986).

L'ARNm ainsi isolé avait une taille de 14 kilobases (kb) dont la séquence nucléotidique correspondante amena à la découverte de la dystrophine, protéine qui était jusqu'alors inconnue (Hoffman *et al.*, 1988). Ainsi, la dystrophie musculaire de Duchenne se définit comme étant une maladie génétique héréditaire récessive consécutive à des altérations affectant le chromosome X dans la région Xp21. Ces altérations engendrent une absence d'expression de dystrophine au sein du tissu musculaire (Hoffman *et al.*, 1987).

### III-1-2- Dystrophie musculaire de Becker

La dystrophie musculaire de Becker (ou BMD pour "Becker Muscular Dystrophy") est, tout comme la dystrophie musculaire de Duchenne (ou DMD pour "Duchenne Muscular Dystrophy") une dystrophinopathie au sens protéique du terme. En effet, même si les manifestations cliniques de ces deux formes de dystrophie sont différentes, elles sont pourtant toutes les deux dues à des altérations moléculaires affectant un même gène, *DMD*, codant la même protéine dystrophine, une composante importante de la force musculaire. La dystrophie musculaire de Becker, contrairement à la dystrophie musculaire de Duchenne, est d'apparition plus tardive puisqu'elle débute après l'âge de 5 ans ou vers l'adolescence, voire à l'âge adulte, quoiqu'on considère généralement que la maladie survient durant les deuxièmes et troisièmes décades.

La dystrophie musculaire de Becker a en fait été décrite en 1955 par le neurologue allemand Peter Emile Becker qui avait alors attiré toute l'attention sur cette entité clinique qu'il rapportait comme une forme moins sévère de dystrophie musculaire. Tout comme la dystrophie musculaire de Duchenne, la dystrophie musculaire de Becker est transmise selon un mode de transmission récessif lié au chromosome X, qui fait que les femmes ne sont pas atteintes mais peuvent transmettre la maladie à leurs garçons, affectant ainsi en moyenne 1 sur 30.000 naissances vivantes parmi les garçons.

La dystrophie musculaire de Becker, d'apparition plus tardive que celle de Duchenne, se manifeste par une perte progressive de la force des muscles des membres et du tronc. Au début, seuls les muscles des jambes sont atteints, puis ensuite les muscles des bras sont touchés. L'évolution de la maladie est lente et très variable, l'espérance de vie étant surtout tributaire des atteintes cardiaque et/ou respiratoire. Il faut tout de même noter que l'atteinte du myocarde dans la dystrophie musculaire de Becker est assez peu rencontrée et, lorsqu'elle se présente, ne se développe pas avant l'âge de 20 ans, contrairement à la dystrophie musculaire de Duchenne où l'atteinte du muscle cardiaque est quasi-systématiquement retrouvée dès un âge précoce (**Tableau I-2**) (souvent dès 5-6 ans) (**Moser, 1984; Mostacciuolo et al., 1987; Emery, 1993; Lovering et al., 2005**).

**Tableau I-2** : Comparaison des Duchenne versus Becker

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

### III-1-3-Dystrophine

#### III-1-3-1-Localisation, identification et clonage du gène *DMD*

Les principes de la génétique classique ont permis d'incriminer le chromosome X comme support de transmission de la dystrophie musculaire de Duchenne. Les progrès de la biologie moléculaire, notamment l'avènement de la génétique inverse ont alors facilité l'identification, la localisation et la caractérisation du gène responsable de cette myopathie.

La quête du gène responsable de la dystrophie musculaire de Duchenne a débuté véritablement dans les années 1970 (**Greenstein *et al.*, 1977; Verellen-Dumoulin *et al.*, 1984**).

Ainsi, l'observation exceptionnelle de filles atteintes avait facilité le positionnement du gène dans la bande 1 de la région 2 du bras court du chromosome X (région Xp21). Chez ces patientes, il y avait transfert d'un petit fragment d'autosome sur un chromosome X : le point de cassure à l'origine de cette translocation se retrouvait toujours dans la région Xp21 (**Figure I-9**), laissant suggérer aux auteurs que le gène en cause se situait dans cette zone (**Boyd et Buckle, 1986; Boyd *et al.*, 1986; Verellen-Dumoulin *et al.*, 1984 ;Greenstein *et al.*, 1977**).

Plusieurs autres études ont alors confirmé la localisation du gène responsable de la dystrophie musculaire de Duchenne dans la région Xp21 (**Murray *et al.*, 1982; Davies *et al.*, 1983; Boyd et Buckle, 1986**). L'analyse de fragments d'ADN isolés de la région Xp21 de malades dystrophiques a donc ensuite permis aussi l'identification des polymorphismes de séquence (RFLP pour "restriction fragment length polymorphism"). Les sondes génétiques polymorphes générées ont permis enfin de localiser dans la région Xp21 des mutations associées à la dystrophie musculaire de Duchenne. Ces sondes sont d'ailleurs utilisées pour le diagnostic prénatal de cette affection (**Bakker *et al.*, 1985**).

Dans les années quatre-vingt, furent isolés des segments d'ADN à l'intérieur du gène responsable de la dystrophie musculaire de Duchenne. La stratégie utilisée consistait à cloner les fragments d'un patient ayant une translocation à la région Xp21, fragments qui se situaient au niveau des points de cassures présents dans le gène ribosomal 28S du chromosome 21. Le clone de jonction XJ apparaissait alors comme étant génétiquement lié à la dystrophie musculaire de Duchenne et a servi à l'identification de délétions chez certains patients myopathes (**Worton et al., 1984; Ray et al., 1985**).

D'autre part, l'absence d'hybridation de sondes d'ADN complémentaires provenant de la région Xp21 d'un individu normal avec les segments d'ADN isolés d'un patient ayant une délétion de cette région facilita le clonage des séquences manquantes et détermina ainsi l'emplacement exact du gène muté chez les patients atteints de DMD (**Kunkel et al., 1985; Monaco et al., 1986**).

L'hybridation soustractive et le clonage positionnel ont ainsi permis l'identification d'un ARN messager de 14 kb dans les muscles squelettiques. La séquence nucléotidique de cet ARNm correspondait à une protéine de 3685 acides aminés (**Koenig et al., 1988**), protéine appelée dystrophine par Hoffman et Kunkel en 1987 (**Hoffman et al., 1987**). Cette protéine d'environ 427 kiloDaltons (Dp 427, Dp pour "Dystrophin product") était présente dans le muscle normal mais absente dans les muscles de patients souffrant de dystrophie musculaire de Duchenne et était présente en quantités anormales chez les malades atteints de dystrophie musculaire de Becker.

Le gène responsable de la dystrophie musculaire de Duchenne est le plus grand connu à ce jour, s'étendant sur une longueur de 2,4 Mégabases d'ADN, ce qui représente environ 1% de la longueur totale du chromosome X. Il contient 79 exons séparés par de très longs introns qui couvrent 99% du gène, alors que 7 promoteurs différents ont pu être caractérisés.

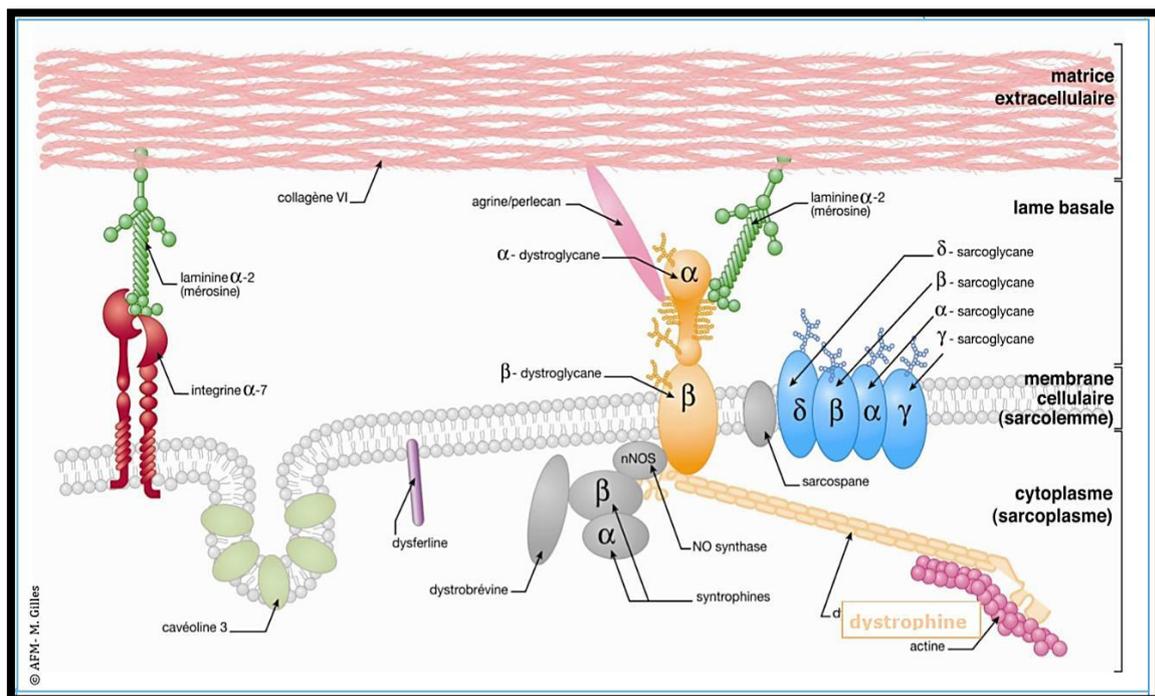
Ainsi, seulement 0,6 % du gène code pour un transcrit qui se retrouve dans le muscle cardiaque et dans les tissus musculaires squelettiques adultes et fœtaux (**Chelly et al., 1988**). Différentes isoformes de la dystrophine se retrouvent également dans certains neurones et plusieurs organes (**Lidov et al., 1995**).

### III-1-3-2-Structure et localisation de la dystrophine

Le mot "dystrophine" doit son nom au fait que l'absence de cette protéine est spécifique de la dystrophie musculaire de Duchenne ou de Becker. Le terme de "dystrophie" issu du grec *du*, *difficulté/manque* et de *trophe*, *nourriture*, introduit l'idée que cette forme de myopathie est due à un trouble de la nutrition des myofibrilles musculaires, idée pourtant erronée, quoique les appellations "dystrophie" et "dystrophine" n'aient jamais été remises en cause.

La dystrophine est une protéine localisée sous la membrane de la cellule musculaire ; elle lie l'actine du cytosquelette à des glycoprotéines du sarcolemme.

Ce complexe établit un lien entre le cytosquelette de la fibre musculaire et la matrice extracellulaire ; des anomalies moléculaires de la dystrophine provoquent une fragilisation de la membrane de la fibre musculaire (**Figure I-9**)



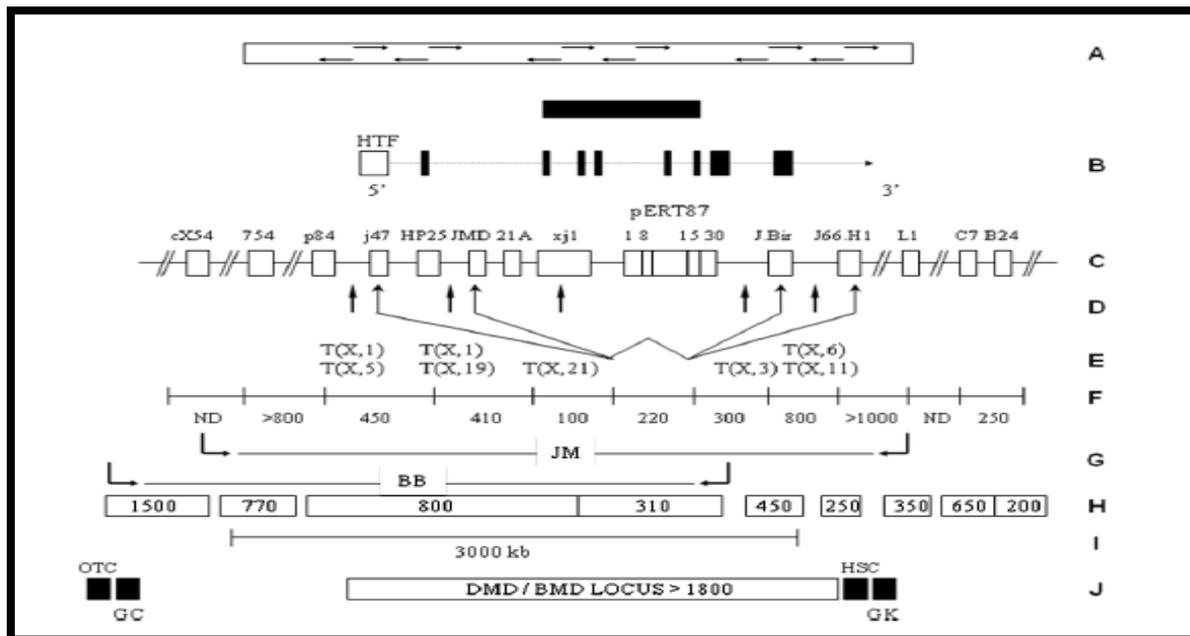
**Figure I-9** : Interactions moléculaires au sein du sarcolemme (Leger, 1991).

Sa structure et sa localisation ont été déduites de la séquence nucléotidique de l'ARNm de 14 kb qui est transcrit à partir du gène DMD (Leger *et al.*, 1991).

La dystrophine est une grosse protéine formée de l'enchaînement de 3685 acides aminés et a un poids moléculaire de 427 kDa, ce qui en fait l'une des plus grandes protéines

connues. La dystrophine est hydrophile sur toute sa longueur, environ un tiers des acides aminés qui la composent étant chargés (soit Arg, Asp, Glu, His ou Lys) (Nguyen, 2001).

Elle a une longueur d'environ 175 nm (Pawlowicz, 2000) et a une forme allongée et articulée (Sadoulet-Puccio et Kunkel, 1996). Elle est normalement présente dans le tissu musculaire strié squelettique, en position sous-sarcolemmale (Nguyen, 2001), dans les fibres musculaires striées cardiaques, les fibres musculaires lisses et dans certains neurones (Figure I-10) (Hoffman and Kunkel, 1991; Nguyen, 2001).



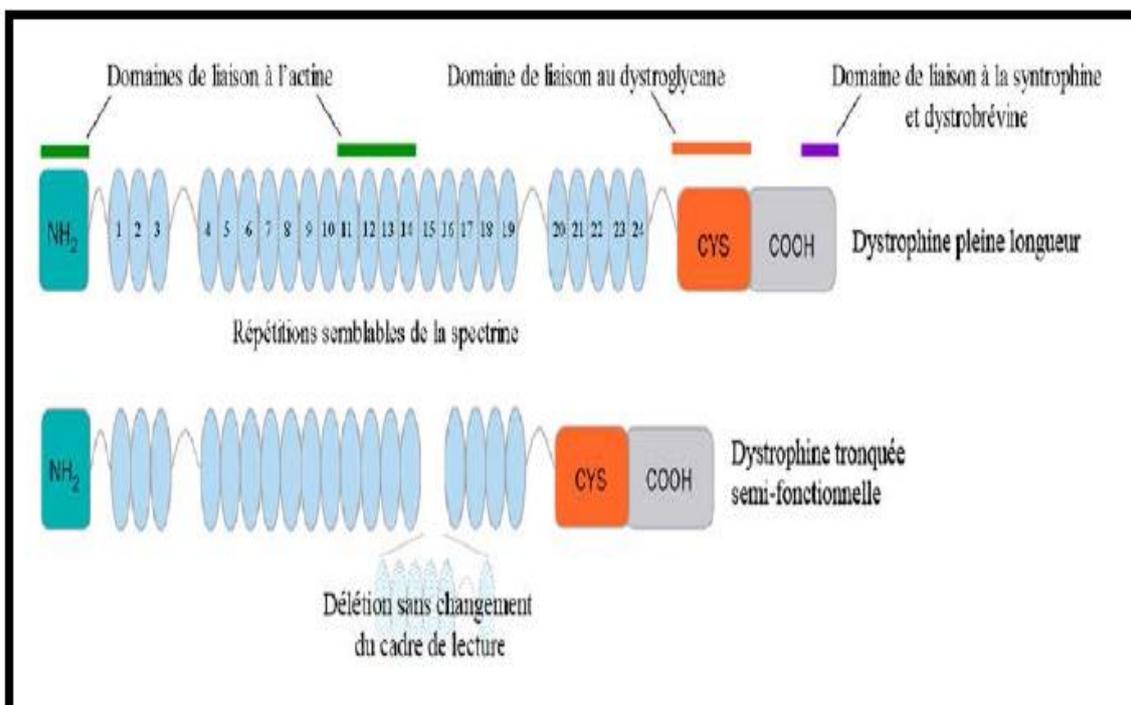
**Figure I-10 :** Représentation du locus DMD / BMD et des régions flanquantes.

(A) Le rectangle indique la région touchée par les délétions observées dans les différents cas de DMD. Les flèches indiquent l'orientation centromérique ou télomérique des délétions, l'absence de séquence commune délétée et l'hétérogénéité des points de cassure des délétions. (B) Représentation de quelques séquences (exons) qui ont hybridé avec des clones d'ADN<sub>c</sub> obtenus à partir du transcrit de 16 kb repéré dans le muscle squelettique. La boîte HTF, riche en CGD (chronic granulomatous disease), non méthylés, a été localisée entre les sondes pERT87 et j.47. Les séquences HTF ont été retrouvées dans la région 5' de plusieurs gènes domestiques. L'extrémité 5' du gène DMD serait à proximité de cette région HTF. (C) position des loci de la région Xp21 et des sondes correspondantes à chaque domaine. L'ordre des loci représenté par les sondes L1, C7 et B24 a été établi par l'analyse de délétions chez des patients atteints d'associations morbides. (D) Les loci j.47, j.MD, j.Bir et j66.H1 ont été clonés à partir de l'ADN de malades atteints de DMD avec délétions moléculaires. (E) Hétérogénéité et répartition des points de cassure. (F) Distances en kb. (G) Représentation des délétions identifiées chez JM (patient DMD+retard mental, avec délétion d'environ 4000 kb) et BB (patient DMD+granulomatose chronique+rétinite pigmentaire). (H) Ordre et taille des fragments de restriction SfiI. Répartis sur environ 5.000 kb de la bande Xp21. (I) Fragments de restriction NotI (3.000 kb). (J) Carte morbide de la région Xp21 et position relative des différents loci par rapport aux différentes sondes de la région (Gaschen et al., 1992).

En dépit de son importance, la dystrophine ne présente que 0.002% des protéines musculaires, soit 20 mg par kg de muscle ou elle constitue tout fois plus de 5% du cytosquelette associé à la membrane (**Wells, 2006**).

La séquence de la dystrophine est relativement bien conservée entre les espèces (homme, rongeurs et poulets), particulièrement dans sa partie 3' (**Franzini-Armsrong, 1994**).

D'un point de vue structural, la dystrophine peut être décrite comme un arrangement de quatre modules différents (**Figure I-11**) : un domaine N-terminal ; un large domaine central en hélice comportant 24 répétitions semblables à la spectrine ; un domaine riche en résidus cystéines et un domaine C-terminal (**Leger et al, 1991 ; Pasternak et al, 1995**).



**Figure I-11** : Représentation structurale des quatre régions principales de la dystrophine (**Muntoni et al., 2003**).

### III-1-3-3-Isoformes de la dystrophine

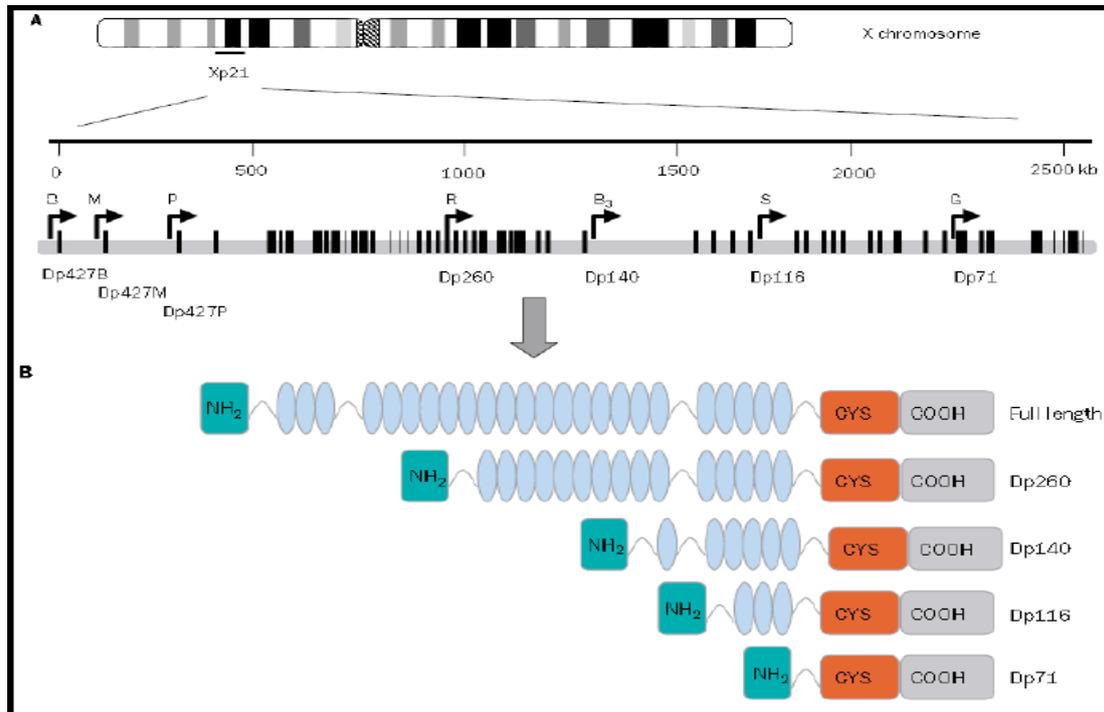
Il existe deux types d'isoformes de la dystrophine : des isoformes longues de 427 kDa et des isoformes dites courtes, de tailles inférieures à 427 kDa, représentées dans (**Tableau I - 3**) ci-dessous :

**Tableau I-3** : Isoformes de la dystrophine (Blake *et al.*, 1999).

<i>Isoforme</i>	<i>Poids moléculaire (kDa)</i>	<i>Taille du transcrit (kb)</i>	<i>Exons du gène DMD</i>	<i>Promoteurs</i>	<i>Distribution tissulaire chez l'adulte</i>
<i>Isoformes longues</i>					
<i>M-dystrophine</i>	427	14	1-79	P <sub>M</sub>	Muscles (squelettique, cardiaque et lisse)
<i>B-dystrophine</i>				P <sub>B</sub>	Encéphale
<i>P-dystrophine</i>				P <sub>P</sub>	Cervelet
<i>L-dystrophine</i>				P <sub>L</sub>	Lymphocytes
<i>Isoformes courtes</i>					
<i>Dp 260</i>	260	10,5	30-79	Intron 29	Rétine
<i>Dp 140</i>	140	7,5	45-79	Dans intron 44 du gène <i>DMD</i>	Encéphale
<i>Dp 116</i>	116	5,2	56-79	Entre exons 55 et 56 du gène <i>DMD</i>	Système nerveux périphérique et cellules de Schwann
<i>Dp 71</i>	71	4,5	62-79	Entre exons 62 et 63 du gène <i>DMD</i>	Système nerveux central, foie, cœur, reins, poumons, pancréas, testicules et estomac
<i>Dp 45</i>	45	2,2		Entre exons 62 et 63 du gène <i>DMD</i>	Muscle, cerveau, foie et poumons

L'expression du transcrit de la dystrophine Dp427, nommée ainsi en raison de sa masse moléculaire apparente de 427 kDa, est contrôlée par trois promoteurs indépendants tissus-spécifiques. De plus, l'activation de promoteurs internes, également tissus-spécifiques,

en 3' du gène *DMD* entraîne la production de produits plus courts nommés Dp260, Dp140, Dp116, Dp71 et Dp45 (Tableau I-3, Figures I-12 et 13).

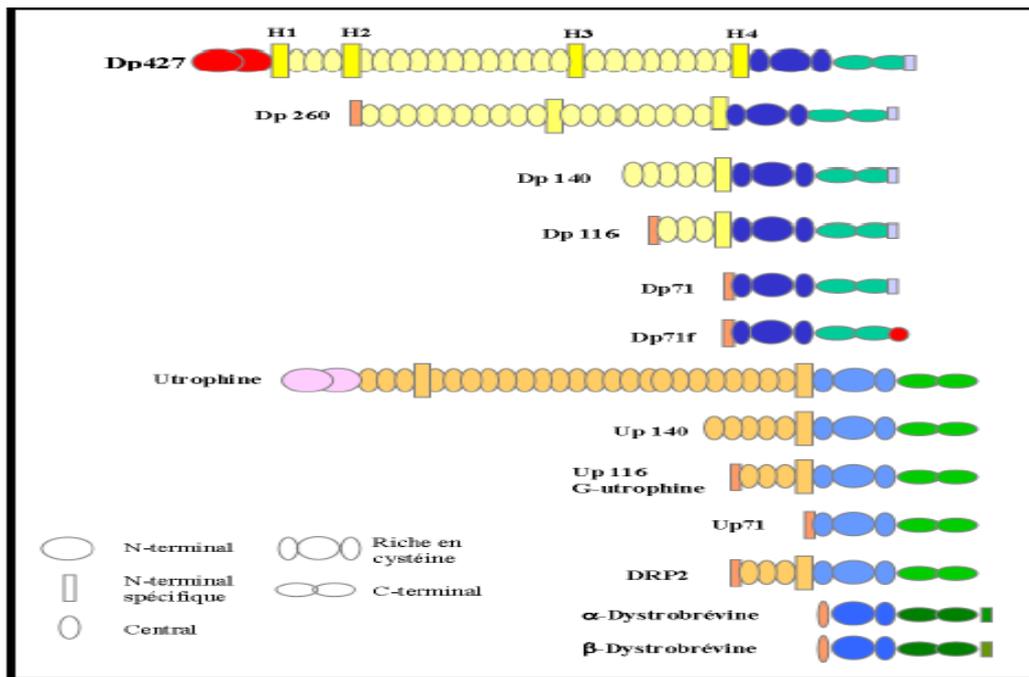


**Figure I-12 :** (A) Localisation du gène *DMD* dans la région Xp21.

Les lignes noires verticales représentent les 79 exons du gène. Les flèches noires indiquent les promoteurs : B, cerveauM, muscle et P, Purkinje. R, B<sub>3</sub>, S et G sont les promoteurs de la Dp260, Dp140, Dp116 et Dp71, respectivement. (B) Structure de la dystrophine pleine longueur et de ses isoformes courtes (Muntoni *et al.*, 2003).

Ces dystrophines, issues d'un même gène par activation d'un promoteur spécifique, ont une structure primaire identique (Ahn et Kunkel, 1993; Sadoulet-Puccio et Kunkel, 1996).

Ces différents produits ont d'abord été identifiés dans des types cellulaires ou des tissus particuliers, puis des travaux ultérieurs ont montré que leur expression était plus complexe, les différents transcrits du gène *DMD* s'exprimant à différents taux dans une large gamme de tissus (cerveau, muscles, intestin, foie, poumon, estomac, ...) (Tokarz *et al.*, 1998).



**Figure I- 13 :** Comparaison de la structure des différentes protéines constituant la superfamille des dystrophines (Muntoni *et al*, 2003).

## IV-Diagnostic des dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker

### IV-1-Analyses cliniques et para-cliniques

L'analyse clinique reste déterminante pour aboutir à un diagnostic positif et étiologique d'une myopathie. Dans la très grande majorité des cas, le diagnostic de DMD est évoqué à l'occasion de difficultés à la marche s'installant en général chez un petit garçon vers l'âge de 3 à 4 ans, plus tardivement vers l'âge de 12 ans dans le cas de BMD (De Recondo et De Recondo, 2001; Petiot et Urtizberea, 2004).

Est particulièrement évaluée la capacité de l'enfant dystrophique à se relever à partir d'une position allongée. L'enfant s'aide alors pour se lever de ses membres supérieurs d'abord en se tenant sur ses bras et genoux puis se met debout en appuyant ses mains droites sur ses jambes : cette manœuvre dite de "Gowers" permet de mettre en valeur un affaiblissement des muscles inférieurs.

Pour confirmer le diagnostic de myopathie, le médecin est pourtant parfois amené à prescrire d'autres examens complémentaires.

### **IV-1-1-Electromyographie**

Il est possible de vérifier si les muscles et les nerfs fonctionnent correctement en réalisant un électromyogramme, consistant à stimuler les muscles par de petits chocs électriques et permettant alors d'étudier l'activité électrique générée par le muscle lorsqu'il se contracte. Même s'il permet de constater l'existence d'anomalies musculaires, cet examen n'est cependant pas spécifique de DMD/BMD (**Gibertoni *et al.*, 1987; Engel et Franzini-Armstrong, 1994; Karpati *et al.*, 2001**).

### **IV-1-2-Dosage des enzymes musculaires :**

La nécrose des cellules libère des protéines dans le sang (les créatines kinases, CK) qui, ayant une concentration élevée, participent au phénotype de dystrophie musculaire, mais ce dosage n'est cependant pas différentiel. Chez un enfant atteint et parfois chez la mère porteuse de DMD/BMD, le taux de CK peut ainsi atteindre 50-100 fois les valeurs d'un sujet normal (comprise entre 10 et 200 UI/l) (**Bradley *et al.*, 1993; Engel et Franzini-Armstrong, 1994; Karpati *et al.*, 2001; Lankester *et al.*, 2007**).

### **IV-2-Analyses histologiques, immunohistochimiques et western blotting**

Bien que certaines techniques nécessitent de disposer d'une biopsie musculaire, acte médical invasif parfois traumatisant, dans certains cas, l'analyse histologique et immunohistochimique peuvent être nécessaires pour établir un diagnostic rapide et précis (**Anderson et Davison, 1999; Petiot et Urtizbera, 2004; Fernandez *et al.*, 2008; Bushby *et al.*, 2009; Abbs *et al.*, 2010; Soltanzadeh *et al.*, 2010**).

#### **IV-2-1-Analyse histologique**

Un petit échantillon de muscle est prélevé et examiné par microscopie, montrant, en cas de dystrophie musculaire, la présence dans le muscle de nombreuses fibres musculaires mortes et de dimensions anormalement grandes. À mesure que la maladie progresse, le tissu musculaire nécrosé se trouve également remplacé par du tissu gras ou d'autres types de tissus.

#### **IV-2-2-Analyse immunohistochimique**

L'immunofluorescence indirecte sur des coupes congelées de muscle fournit des données importantes pour l'analyse de la dystrophine, puisque chez les individus normaux,

l'immuno-marquage de la dystrophine est détecté comme un anneau homogène autour de la périphérie de toutes les fibres musculaires.

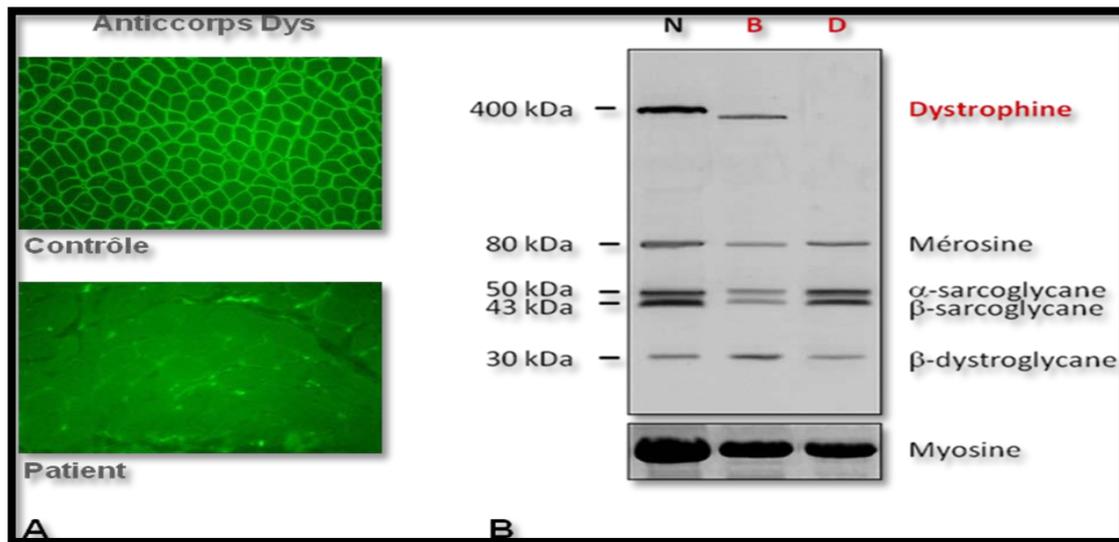
Chez un patient DMD l'anneau n'est pas détecté, mais chez un patient BMD, la coloration varie de légère à presque normale. Bien que très utile chez les hommes, le test est plus utile pour détecter les femmes porteuses DMD qui ont souvent des plaques de fibres négatives parmi les fibres positives en raison de l'inactivation du chromosome X. L'immunofluorescence ne semble toutefois pas bien appropriée pour détecter les porteurs de BMD.

#### IV-2-2-1-Western Blotting

Le tissu musculaire approprié (musculaire, squelettique, ou lisse) doit d'abord être obtenu et immédiatement conservés à -70°C pour une détection directe de la dystrophine après une extraction des protéines totales suivie de l'utilisation d'une batterie d'anticorps anti-dystrophine reconnaissant cette protéine en C-terminal, N-terminal et domaine central.

L'analyse d'une biopsie musculaire est alors en mesure d'évaluer les altérations qui siègent au niveau du muscle, notamment suite à l'examen du profil protéique par western blotting après biopsie musculaire, mettant en évidence l'absence, la présence ou la diminution quantitative de dystrophine, offrant ainsi notamment un moyen de distinguer entre les deux types de dystrophies, celle de Becker étant caractérisée par une abondance réduite de protéine dystrophine (>95% de précision) alors que celle de Duchenne est individualisée par une absence de dystrophine (>99% de précision).

D'autre part, le même type d'analyse permet de mettre en évidence si la protéine dystrophine a la taille attendue ou si, au contraire, elle est mutée et a une taille plus petite, suggérant que c'est donc une protéine tronquée et que le phénotype BMD serait le plus probable. La dystrophine  $\gamma$  est en effet représentée sous forme d'une bande spécifique correspondant à un poids moléculaire de 427 kDa. Chez les patients DMD, cette bande est absente ou très faiblement exprimée (<3%), alors que chez les patients BMD, cette bande est d'intensité plus ou moins diminuée et peut correspondre à une taille normale, augmentée ou réduite selon le type de lésion moléculaire en cause (mutation ponctuelle, duplication, délétion) (**Figure I-14**) (**Bulman *et al.*, 1991; Anderson et Davison, 1999**).



**Figure I-14 :** Mise en évidence d'altérations et déficits affectant la protéine dystrophine par immunohistochimie (A.) et par western blot (B.).

(A) Marquage de coupes histologiques réalisées à partir de muscles avec un anticorps spécifique reconnaissant la protéine dystrophine (Dys), mettant ainsi en évidence (comparativement à un individu contrôle) un déficit de cette protéine chez le patient analysé. (B) Western blot montrant deux types d'altérations rencontrées chez les patients présentant une dystrophie musculaire de Becker/Duchenne: Patient B, présentant une dystrophie musculaire de Becker, avec présence d'une protéine tronquée et d'expression très légèrement diminuée, Patient D, présentant une dystrophie musculaire de Duchenne, avec absence de dystrophine, comparativement à un individu contrôle N. Myosine, protéine contrôle (Kaplan *et al.*, 1996; Anderson et Davison, 1999; Ehmsen *et al.*, 2002).

## V-Myopathies des ceintures

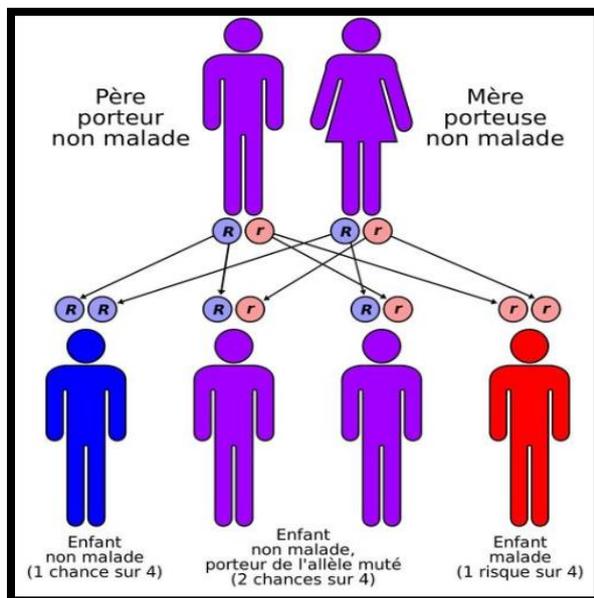
Les myopathies des ceintures (ou dystrophies musculaires des ceintures) constituent un ensemble hétérogène de maladies neuromusculaires. Elles touchent environ 5 personnes sur 1000.000 (Emery, 2002).

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 (Bushby and Beckmann, 1995).

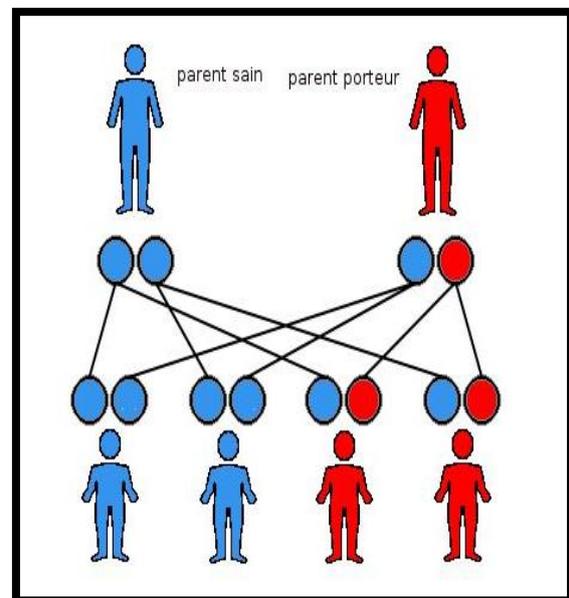
Elles sont caractérisées par un déficit et une atrophie progressive des muscles des ceintures pelvienne et scapulaire. Les formes sont très variables, allant d'une simple fatigabilité jusqu'à la perte de la marche, avec ou sans complications cardiaques et/ou respiratoires (Poppe, Bourke *et al.*, 2004).

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 (Emery, 2002).

A partir des années 90, les nouvelles méthodes de la génétique moléculaire ont permis de distinguer les locus et d'identifier les gènes mutés, ce qui a permis de classer les syndromes cliniques en fonction du locus chromosomique en causes. Les généticiens ont regroupé toutes les myopathies autosomiques récessives sous le terme de LGMD2 (2 pour indiquer la transmission autosomique récessive et LGMD1 pour les myopathies à transmission autosomique dominante). (Figure I-15, I-16)



**Figure I-15 :** mode de transmission du myopathie de ceinture LGMD2 . (autosomique récessive)



**Figure I-16 :** mode de transmission du myopathie de ceinture LGMD1.( autosomique dominante)

## VI- Maladie de Pompe

La maladie de Pompe porte le nom du médecin hollandais J.C. Pompe qui a été le premier, en 1932, à décrire cette maladie chez un nourrisson, C'est une maladie génétique rare et invalidante qui touche à la fois les enfants et les adultes. Bien que l'âge d'apparition et la sévérité des symptômes soient variables, la plupart des patients présentent un affaiblissement musculaire progressif et des difficultés respiratoires dues à une diminution de la force du diaphragme, le muscle principal de la respiration. Les nourrissons atteints de cette maladie présentent par ailleurs des problèmes cardiaques dus à un affaiblissement du muscle du coeur, le myocarde (**Hagemans, Hop et al. 2006**).

Cette atteinte est due à une mutation anormale du gène GAA, qui code l'Alpha-glucosidase, également connue comme acide maltase, située dans le chromosome 17q25 (**Schoer, Hill et al. 2008**), La maladie de Pompe est considérée comme une maladie transmise sur le mode autosomique récessif.

Même si la maladie de Pompe est présente dès la naissance, les symptômes ne se manifestent pas toujours immédiatement. De ce fait, les patients atteints de la maladie de Pompe sont classés en deux grandes catégories, sur la base de l'âge d'apparition des symptômes : la forme infantile du nourrisson et les formes tardives. On estime qu'un tiers environ des enfants qui naissent avec la maladie de Pompe présentent la forme infantile, tandis que les deux autres tiers présentent une forme tardive et ne développent les signes et symptômes de la maladie que plus tard au cours de leur vie.

### VI-1-Diagnostic et traitement

Le diagnostic est évoqué à partir des manifestations qui sont différentes en fonction de l'âge : atteintes cardiaques, respiratoires et musculaires pour la forme infantile, atteintes musculaires et/ou respiratoires pour les formes tardives.

La confirmation du diagnostic se fait par la mesure de l'activité enzymatique de l'alpha-glucosidase acide, le plus souvent, et le plus simplement, sur un prélèvement de sang, mais il peut aussi se faire sur un pré- lèvement d'échantillons de peau (biopsie cutanée) ou de muscle (biopsie musculaire), et par une analyse génétique pour confirmer le diagnostic. A priori, les biopsies, quand elles ne sont pas nécessaires, sont évitées, notamment chez l'enfant.

A côté des traitements symptomatiques (traitements qui consistent à soulager au mieux les manifestations de la maladie, un traitement de remplacement (substitution) de l'enzyme ou thérapie enzymatique substitutive (TES, ou enzymothérapie substitutive) est disponible : l'α-glucosidase alfa a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe et aux Etats-Unis en 2006. ([www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Pompe-FRfrPub14v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Pompe-FRfrPub14v01.pdf) **Décembre 2010**).

Au départ, elle a été utilisée seulement chez les nourrissons atteints de la forme infantile, mais elle est aujourd'hui utilisée pour traiter toutes les formes de la maladie. Cette thérapie vise à remplacer l'enzyme alpha-glucosidase acide altérée dans les cellules de la personne malade, par une enzyme de substitution qui, elle, fonctionne bien. Le remplacement se fait en injectant dans une veine (perfusion) une solution contenant l'enzyme de substitution.

Comme la durée de vie de la protéine est courte dans l'organisme (elle reste peu de temps intègre dans l'organisme), la perfusion est répétée toutes les deux semaines.

## VII-Dystrophies musculaires congénitales (DMC)

Il s'agit d'un groupe très hétérogène, la prévalence globale est de 0.68 à 2.5 pour 100000, fortement sous-estimée du fait des difficultés diagnostiques. Elles sont classées selon leur origine moléculaire, et avec ou sans atteinte du système nerveux central (**Labouret, 2015**).

Les DMC sans signe d'atteinte du système nerveux central à transmission autosomique récessive dans la très grande majorité des cas :

- DMC de type 1 A, due à un déficit en mérosine appelé aussi laminine  $\alpha 2$  (gène LAMA2 sur le chromosome 6),
- DMC de type 1 B, due à une anomalie génétique localisée sur le chromosome 1 et entraînant un déficit secondaire en mérosine (**Figure I-17**).

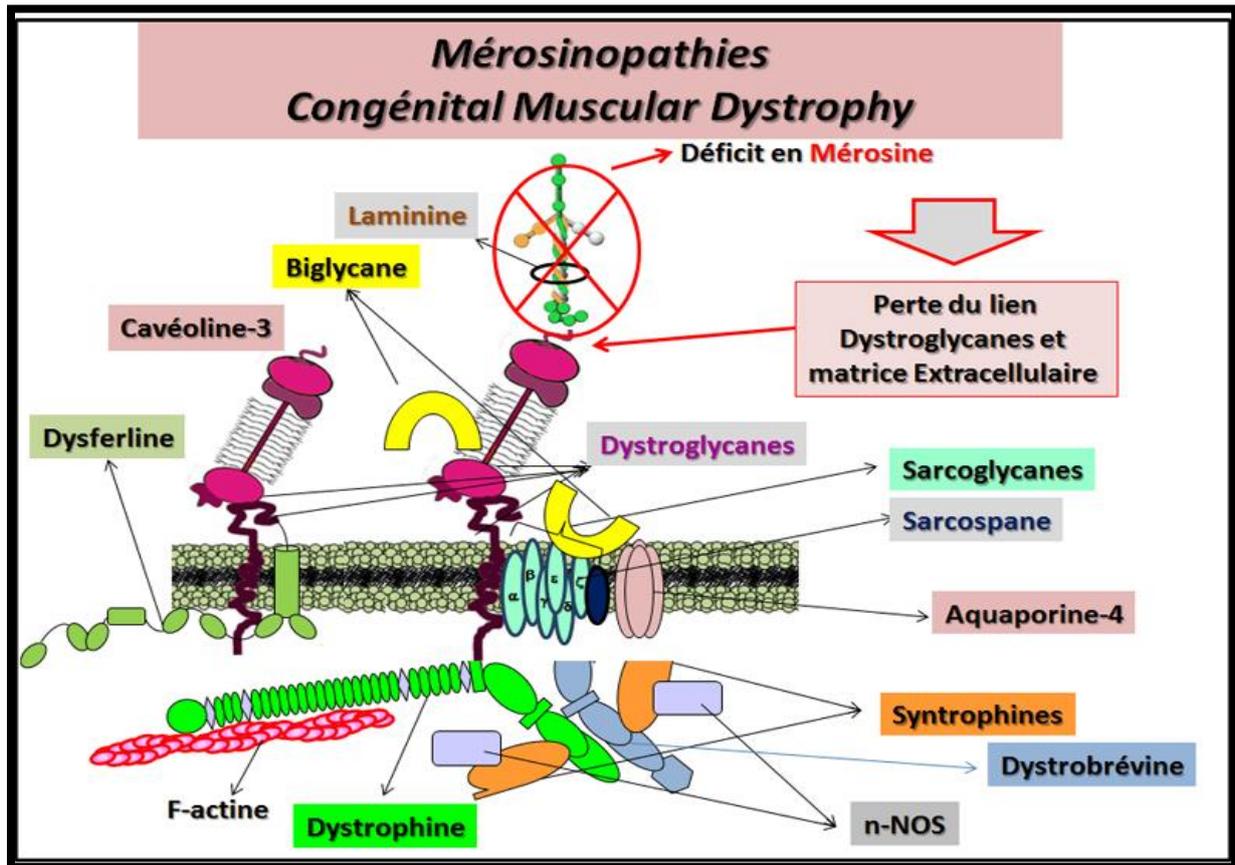


Figure I-17 : Dystrophie musculaire congénitale (Mérosinopathies) (Labouret, 2015).

## VIII-Epidémiologie

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

Il en ressort une estimation de la fréquence pour la DMD de 4,78 pour 100 000 hommes et pour la BMD de 1,53 pour 100 000 hommes. Dans la population pédiatrique, la fréquence est pour la DMD de 12,57 pour 100 000 garçons et pour la BMD de 1,35 pour 100 000 garçons. (Belghiti, 2014).

Il est difficile de connaître la fréquence de l'ensemble des dystrophies. Par ailleurs, on sait qu'environ 1 garçon sur 3 500 est atteint de la myopathie de Duchenne. Les autres dystrophies sont plus rares. La dystrophie musculaire de Becker concerne 1 garçon sur 18 000, tandis que la dystrophie facio-scapulo-humérale atteint 1 personne sur 20 000. (Belghiti, 2014).

Certaines dystrophies musculaires sont plus fréquentes dans certaines régions du monde. Au Québec, la dystrophie musculaire oculo-pharyngée est des myopathies les plus fréquentes (1 cas pour 1 000 rare dans les autres pays (1 cas pour 100 000 en moyenne). De même, la maladie de Steinert est très répandue dans la région du Saguenay-Lac St-Jean, où elle touche environ 1 personne sur 500. **(Belghiti, 2014).**



*MATRIELS*  
*ET*  
*METHODES*

### I-L'objectif de l'étude

Notre objectif consiste à recenser d'une part le nombre des myopathes dans le nord de la willaya de Tébessa et d'autre part, comparer un groupe des personnes atteint d'une myopathie avec un groupe témoin dans le nord de la willaya de Tébessa et finalement faire une étude génétique des patients ayant une histoire familiale de la maladie par la réalisation des arbres généalogiques.

### II-Lieu de l'étude

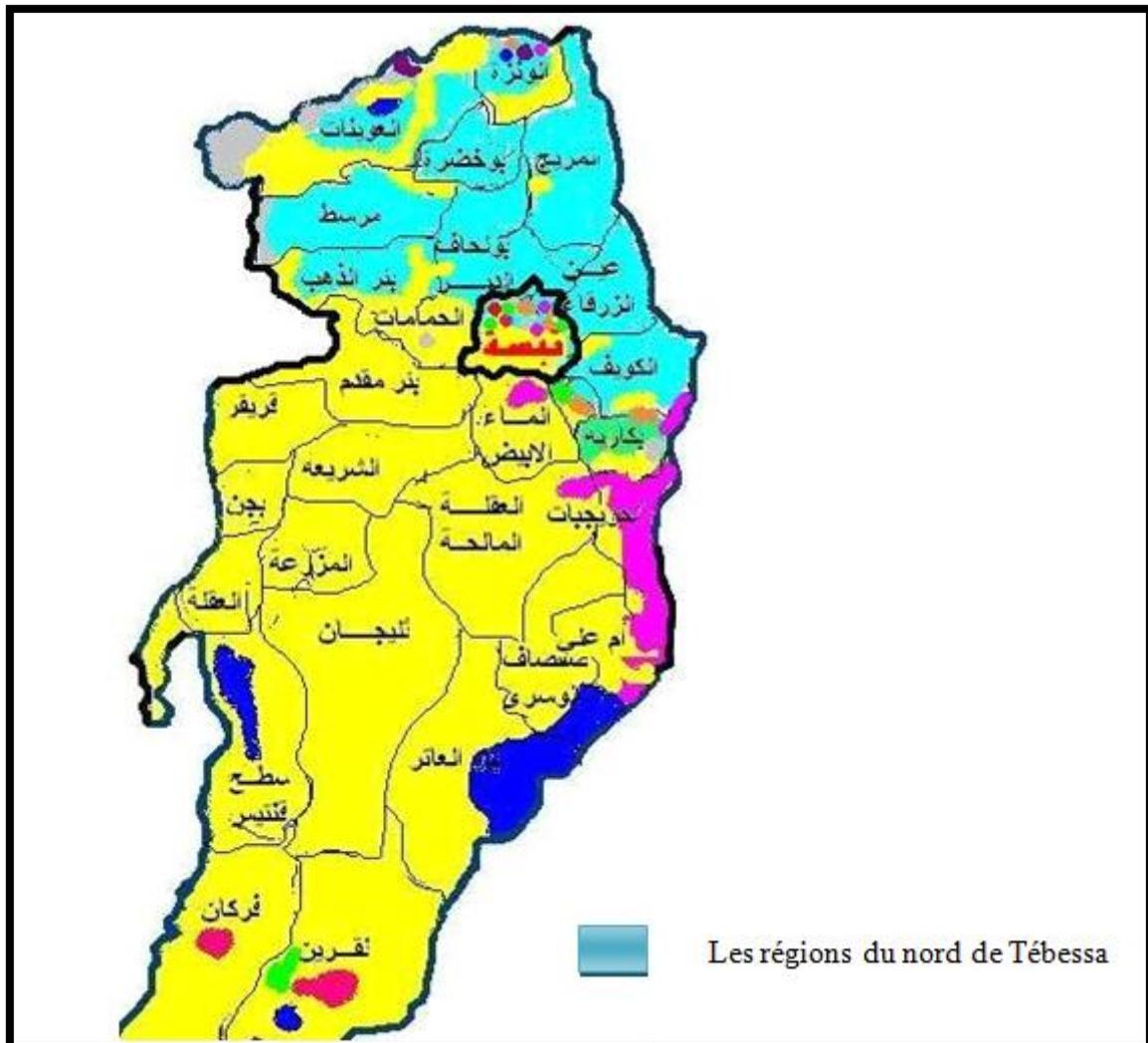


Figure II-1 : Lieux de la réalisation de l'enquête

- Une enquête descriptive et analytique a été réalisée au niveau du nord de la wilaya de Tébessa.
- Les analyses ont été effectuées aux niveaux du laboratoire d'analyse de L'établissement public hospitalier **BOUGUERRA-BOULARES** de **Bekkaria**.

### **III-Durée de l'étude**

Notre stage s'est étalé sur une période d'environ trois mois, du 02 février 2018 au 15 Mai 2018.

### **IV- Population d'enquête**

Compte tenu de la diversité des informations à recueillir, nous avons considéré comme population d'étude, 21 patients myopathes et 21 témoins sains de la région du nord de Tébessa.

#### **IV-1- Population cible**

Notre travail a concerné les patients qui souffrent d'une myopathie à la région nord de Tébessa. Ce groupe a été comparé à un groupe constitué des personnes saines.

#### **IV-2- Taille de l'échantillon**

Notre échantillon est constitué de deux groupes : un groupe de **21** malades atteints de Myopathie et 21 personnes saines comme groupe témoin.

#### **IV-3- 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 des myopathes de différentes régions de nord de la wilaya de Tébessa.
- **Pour la population saine** : Nous avons inclus des hommes femmes sains qui ne souffrent pas de la myopathie ou des autres maladies neuromusculaires.

#### **IV-4-Critères d'exclusion**

- **Pour la population cible** : Nous avons exclu de cette étude toute personne atteintes secondaires musculaires (toxiques, endocriniennes, médicamenteuses...). Sont également

exclues des maladies neuromusculaires les tableaux où les atteintes du système nerveux central sont au premier plan et sont symptomatiques.

➤ **Pour la population saine** : Nous avons exclu de notre population témoin les sujets, ayant une pathologie concomitante pouvant influencer leurs paramètres hépatiques, hématologiques ou rénal (néphropathie, anémie, thrombopénie, déficience immunitaire, hépatite...).

#### **IV-5- Déroulement de l'enquête**

L'enquête s'est déroulée du 02/02/2018 au 15/05/2018. Après les démarches administratives pour l'obtention de l'autorisation d'accès aux établissements, nous nous sommes présentées et expliquées notre travail aux directeurs et au personnel des établissements concernés. Chaque sujet a été interrogé durant 15 à 30 minutes. Les patients qui ont accepté d'être enquêtés ont fait l'objet d'un prélèvement de sang veineux, des mesures anthropométrique (poids, taille.).

#### **IV-6- Questionnaire**

Il s'agit d'un questionnaire d'enquête par entretien, qui a subi des modifications sur certaines questions tandis que d'autres questions ont été supprimées, selon la richesse des dossiers médicaux.

Les accords suivants ont été recueillies : âge ; poids; taille ; profession du malade si adulte ou ses parents si mineur.

### **V- Les données sociodémographiques :**

#### **V-1-Age**

la distribution de la population a été réalisée en fonction des tranches d'âge suivantes : [5-10] , [ 11-15] , [16 – 20] et 20< .

#### **V-2-Niveau d'instruction**

##### **V-2-1-Niveau d'instruction des malades ou des parents des malades**

Selon les données de l'ONS ( office national statistique ) suivant le niveau d'étude, ils sont classés en 3 groupes :

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

### V-3-Résidence

L'origine de notre échantillon a été noté, selon qu'il soit rural ou urbain.

## VI- Caractéristique clinique

### VI-1- Formule de Numération Sanguine (FNS)

#### ✓ Définition

- FNS (Formule Numération Sanguine) est l'analyse des composants du sang. Elle est demandée couramment comme un outil permettant le diagnostic ou l'orientation de celui-ci. Elle procure le médecin de très précieuses données sur l'état général du malade.
- La FNS donc renseigne sur la quantité (concentration en hémoglobine et les hématocrites, etc..) et la qualité (VGM « Volume Globulaire Moyen » etc..) de ces dernières.
- Parmi les diagnostics d'orientation que permet la FNS: l'anémie, l'inflammation et l'infection, le déficit immunitaire, et certaines maladies héréditaires du sang.
- ❖ **Les hématies ou globules rouges** : (3.5 à 5.5 millions). Cet examen isolé oriente vers une anémie (pas assez de globules) ou une polyglobulie (trop de globules). Il permet aussi de voir s'il y a des formes anormales.
- ❖ **L'hémoglobine** : (11 à 16g) une hémoglobine trop basse (inférieure à 10.5g) permet d'établir un diagnostic d'anémie.
- ❖ **L'hématocrite** : (37 à 47%) elle donne la concentration en hémoglobine dans le sang, elle est abaissée dans les anémies.
- ❖ **Le VGM ou volume globulaire moyen** : (80 à 95). Il mesure la taille moyenne du globule rouge. Ce volume diminue dans les anémies chroniques par saignement ou manque de fer. Il augmente dans les anémies par carence en vitamine, par mauvaise absorption alimentaire du tube digestif. Il augmente aussi dans la consommation chronique de tabac ou d'alcool.

- ❖ **Les CCMH et TCMH** respectivement "concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine" et "taux corpusculaire moyen en hémoglobine" n'ont pas d'intérêt diagnostique sinon que le CCMH bas confirme une hypochromie (manque de fer).
- ❖ **Les leucocytes ou globules blancs.** : (1000 à 3500) Leur mesure sert à s'assurer comme les globules rouges, d'un nombre anormal de leucocytes, ou de formes anormales. Trop de leucocytes peut correspondre à une inflammation ou à une maladie de type leucémie (beaucoup plus rare). Les formes anormales que l'on appelle des blastes font craindre une leucémie, mais toutes les leucémies ne sont pas graves.

✓ **Principe**

- On Prélève le sang qu'on met dans un tube contenant l'EDTA .
- On Numérote les tubes puis on les classe dans le portoir .
- On prend le tube et on l'agite un peu .
- On ouvre ce dernier, et on le fait entrer dans le colter.
- Colter va nous donner plusieurs chiffres des éléments qui constituent le sang humain.

✓ **Valeurs usuelles**

	<b>Enfant</b>	<b>Femme</b>	<b>Homme</b>
<b>L'hémoglobine</b>	11,5 - 13,5 g/dl	12- 16 g/dl	13 - 18 g/dl
<b>globules rouges</b>	4,0 - 5,2 millions / $\mu\text{L}$	4,0 -5,3 millions / $\text{mm}^3$	4,2 -5,7 millions/ $\text{mm}^3$
<b>plaquettes</b>	175 - 500 /L	150 000 - 450000 / $\text{mm}^3$	150 000 - 450 000/ $\text{mm}^3$
<b>globules blanc</b>	4000 - 10000/ $\text{mm}^3$	4000 – 10000 / $\text{mm}^3$ .	4000 – 10000/ $\text{mm}^3$ .

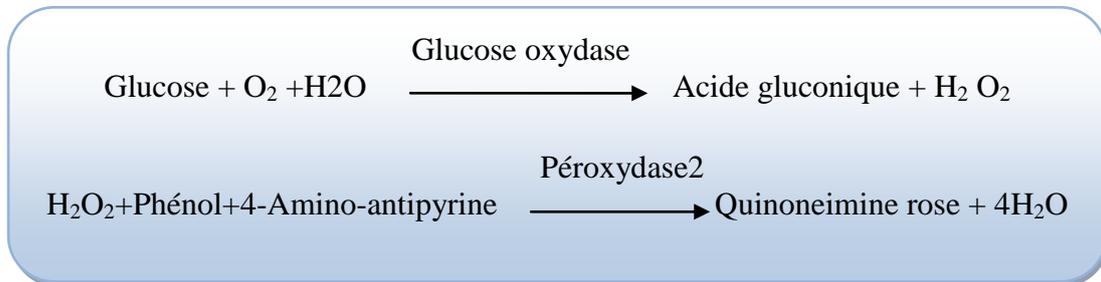
## VI-2- Glycémie

✓ **Définition :**

La glycémie représente le taux de glucose dans le sang. Elle varie chez un individu en fonction du moment de la journée, de ses prises alimentaires, de la distance par rapport au repas, des efforts réalisés, de l'influence de diverses hormones.

✓ **Principe**

Détermination enzymatique du glucose selon les réactions suivantes :



	<b>Blanc</b>	<b>Standard</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Standard</b>	--	10 µl	--
<b>Echantillon</b>	--	--	10 µl
<b>Réactif de travail</b>	1 ml	1 ml	1 ml

- Le patient doit être à jeun avant de faire un prélèvement sanguin.
- On prend trois tubes après centrifugation : le blanc, contient 1CC de réactif Glycol, deux étalons, et le sujet.
- On prend le portoir qui contient des tubes blancs et on les remplit de 1CC de réactif de Glucose.
- On ajoute 10 ul d'étalon standard + 1CC de réactif de glucose.
- On prend les tubes des sujets, et on leur ajoute 10 ul de sérum + 1CC de réactif de glucose.
- Après heure, on procède a une lecture par le spectrophotomètre, les valeurs normales de la glycémie étant de 0.60 à 1.10 g/L .
- Mélanger, lire les DO après une incubation de 10 minutes à 37 °C à longueur d'onde 505nm à 25 °C.
- Après la lecture des résultats par l'appareil, on termine par un rinçage à l'eau distillé.

✓ **Valeurs usuelles**

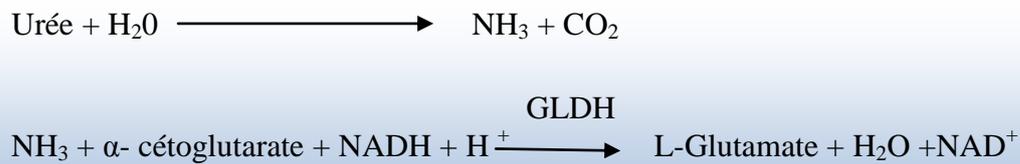
- A jeun : 0,70 -1,05 g/L soit 3,9 - 5,8 mmol/L

**VI-3- Urée sanguine**✓ **Définition**

L'urée est un déchet azoté provenant de la dégradation des protéines par le foie, filtré par reins et éliminé par les urines. Un taux élevé d'urée dans le sang peut être le signe d'une altération rénale.

✓ **Principe**

L'acide urique est dosé selon les réactions suivantes:

✓ **Valeurs usuelles**

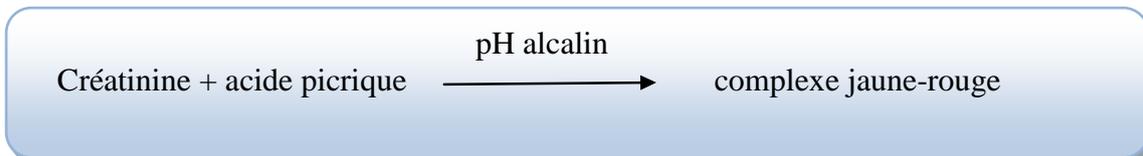
	<b>Hommes g/l</b>	<b>Femmes g/l</b>
<b>1-3 ans</b>	0,10 – 0,35	0,10 – 0,35
<b>4-18 ans</b>	0,15 – 0,40	0,12 – 0,38
<b>18-55 ans</b>	0,18 – 0,45	0,15 – 0,42
<b>Plus de 55 ans</b>	0,20 -0,50	0,20 -0,50

**VI-4- Créatinine**✓ **Définition**

La créatinine est issue de la dégradation de la créatine, elle-même synthétisée par le foie et stockée dans les muscles où elle joue un rôle important dans la production d'énergie. L'utilisation de créatine par les muscles produit des déchets, le plus notable étant la

créatinine. Celle-ci est transportée par le sang, filtrée par les reins et éliminée dans les urines. Ainsi, comparer le niveau de créatinine dans le sang à la quantité de créatinine évacuée par les urines permet d'évaluer l'activité des reins.

✓ **Principe**



✓ **Valeurs usuelles**

	mg/L	μmol/L
<b>Enfant</b>	4 – 10	40-90
<b>Femme</b>	6 - 11	50-100
<b>Homme</b>	7 - 13	65-120

### VI-5- Transaminases - SGOT, SGPT

✓ **Définition**

Le dosage sanguin des transaminases est un des plus fréquemment effectué au cours d'une prise de sang, après le dosage de la NFS VS CRP. Les transaminases sont des enzymes ayant une activité métabolique à l'intérieur des cellules. Ces enzymes sont présentes dans plusieurs tissus (foie, cœur, reins, muscles.) reflétant ainsi l'activité du foie et du cœur.

Il existe deux types de transaminases : les SGPT, signifiant Sérum Glutamopyruvate Transférase (appelées aussi ALAT, Alanine-Aminotransférase) et les SGOT, pour Sérum Glutamooxaloacétate Transférase (dénommées également ASAT, pour Aspartate-Aminotransférase). Leur augmentation témoigne d'une lésion cellulaire dans le foie, le cœur, les muscles ou les reins.

✓ **Principe**

Détermination colorimétrique de l'activité TGO ou TGP selon les réactions suivantes :



Le pyruvate ou l'oxaloacétate formés sont dosés sous forme de leurs dérivés 2,4 dinitrophénylhydrazones.

Pour chaque sérum, préparer les tubes suivants:

	<b>TGO</b>	<b>TGP</b>
<b>Réactif 1</b>	1 ml	-
<b>Réactif 2</b>	-	1 ml
	Incuber 5 min à 37°C	
<b>Sérum</b>	0,2 ml	0,2 ml
<b>Mélanger et mettre à 37°C</b>	exactement 1 heure	exactement 30 min
<b>Réactif 3</b>	1 ml	1 ml
Mélanger. Laisser 20 min à température ambiante.		

✓ **Valeurs usuelles**

**TGO** : < 40 unités/ml.

**TGP** : < 45 unités/ml.

**VI-6- La créatine phosphokinase**

La créatine phosphokinase ou CPK (ou créatine kinase ou CK) est une enzyme importante dans le métabolisme de l'énergie. On la retrouve dans de nombreux tissus et organes (cerveau, cœur, muscles...). Son dosage dans le sang permet de soupçonner une atteinte musculaire, cardiaque ou cérébrale.



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité lactate deshydrogenase dans l'échantillon.

D'abord il faut prendre 1ml R1 et 3ml R2 dans des tubes secs , puis mélangé. Pipeter 20 µl de l'échantillon sur le mélange R1+R2 mélanger et incubé pendant un minute à 37°C. Mesurer la diminution de la densité optique par minute pendant 1 à 3 minutes.

✓ Valeurs usuelles : 230 à 430 U/l.

### VII-Arbres généalogiques

La distribution familiale de la myopathie et la présence ou non de l'aspect génétique de la maladie, chez les patients étudiés, ont été déterminé en étudiant l'arbre généalogique de la famille de chaque patient.

- Les arbres ont été tracées a l'aide du logiciel Power point 2007.
- Les degré de parenté ont été établis a l'aide du tableau suivant :

**Tableau II-1** : degrés de parenté D'après (Etienne, 2008).

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

## VIII-Traitements des données

On a testé la normalité de notre population. Puis, l'analyse des résultats a été effectuée à l'aide des logiciels suivants :

- MINITAB dans sa version française 18.0.
- Graph- pad prism 7.

Les données ont été comparées par un test de Mann et Whitney pour la comparaison de deux groupes de données quand la distribution n'est pas normale .Alors que , on a utilisé le test de Student pour les paramètres a distribution normale. L'analyse des variables qualitatives a été fait au moyen du test de  $\chi^2$  ainsi que test de Fisher, avec un seuil de signification  $p$  inférieur à 0.05.

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

---

# *Résultats*

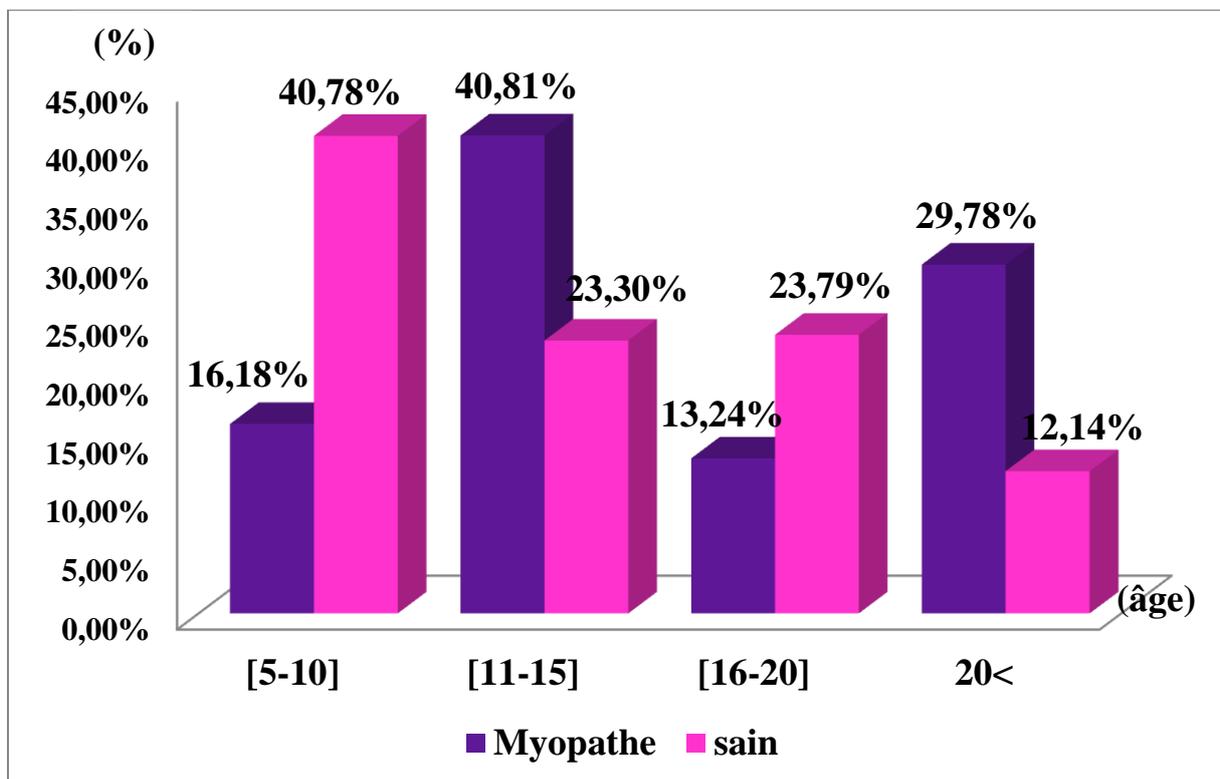
## Comparaison des caractéristiques des patients atteints de myopathie et des témoins

### I-Comparaison des caractéristiques sociodémographiques

#### I-1-L'âge

La fréquence des 2 groupes enquêtés a été étudiée en fonction de l'âge qui a été subdivisé en tranches suivantes : [5 à 10], [11 à 15], [16 à 20] et 20< ans (**Figure III-1**).

D'après le test W de Mann-Whitney, l'âge moyen pour le groupe des myopathes est de  $16.87 \pm 1.9$  ans, et l'âge moyen pour le groupe sains est de  $15.76 \pm 1.7$  ans. Il n'y a pas une différence significative entre les deux groupes ( $P = 0.668$ ).



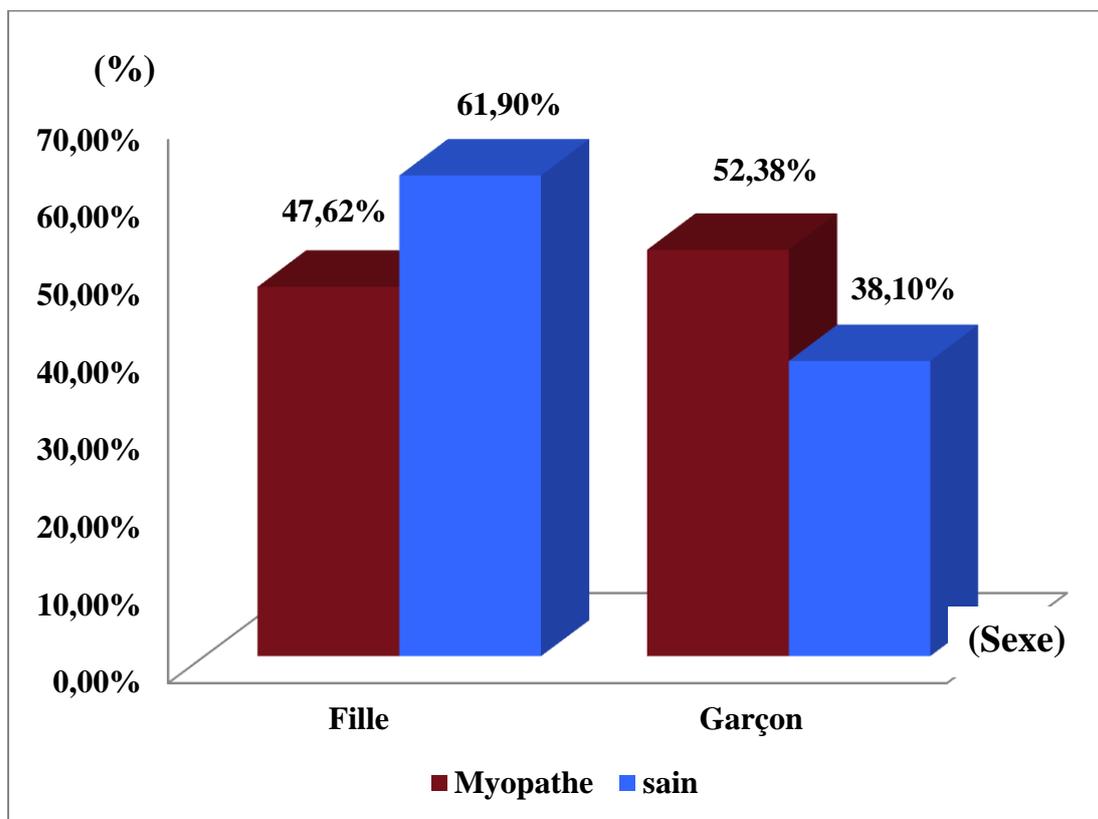
**Figure III-1** : Répartition de la population par classe d'âge.

En ce qui concerne les 21 malades atteints de myopathie, les tranches d'âge les plus touchées sont [11-15] ans avec un pourcentage de 40. 81% suivie par la tranche d'âge supérieur à 20ans avec un pourcentage de 29.78%, suivie par la tranche d'âge [5-10] ans

(16.18%). La tranche d'âge la moins touchée et celle [16-20] avec un pourcentage de (13.24%).

### I-2-Sexe

La répartition de la population selon le sexe (**Figure III-2**) montre une prédominance féminine pour le groupe sain avec 61.90 % de filles et 38.10 % de garçons, tandis que pour le groupe des myopathes, on observe une prédominance masculine avec 52.38% et de 47.62 % de fille avec un sexe ratio de 1.33 en faveur du sexe masculin.



**Figure III-2:** Répartition de la population selon le sexe.

### I-3-Résidence

La comparaison des deux groupes des personnes, révèle qu'il n'y a pas une liaison entre le milieu de résidence ; urbain ou rural et la maladie avec un ( $P=0,7$ ) (**Tableau III-1**).

**Tableau III.1:** La répartition des patients selon leur résidence

L'origine	Sain	%	Malade	%
Urbain	6	28.57%	4	19.05%
Rural	15	71.43%	17	80.95%
<b>F</b>	11.629			
<b>P</b>	0.7			

La fréquence de groupe myopathe d'origine rurale est supérieure à celle de groupe sain de la même origine 80.95% vs 71.43%. mais cette différence n'est pas significative.

#### I-4-Les antécédents

##### I-4-1-La consanguinité

Chez nos patients on a noté que 11 cas soit 52.4% étaient issus de mariages consanguins soit de 1er degré ou de 2ème degré (**Tableau III-2**) .

**Tableau III-2 :** Répartition de la population selon leurs relation consanguin (**Test Fisher**)

	Relation consanguin	
	Sain%	Malade%
<b>Oui</b>	9.52%	52.4%
<b>non</b>	90.48%	47.62%
<b>P</b>	<0.0001	

La fréquence des antécédents de mariage consanguin est significativement plus élevée dans le groupe des malades avec 52.4% vs 9.52% pour le groupe témoin avec un  $p < 0,0001$ .

##### I-4-2- Les antécédents familiaux

Le nombre de patients qui avaient des antécédents familiaux de premier degré était de 6 cas soit 28.58%. 9.52% des myopathes ont des antécédents de deuxième degré (**Tableau III-3**) .

**Tableau III-3** : Répartition de la population selon les antécédents familiaux (Test  $X^2$ )

	Présence d'apparentés malades	
	Sain	Malade
(apparenté 1 <sup>er</sup> degré)	00	28.58
(apparenté 2 <sup>ème</sup> degré)	00	9.52
Absence d'antécédents	100	61.91
$X^2$	46.43	
<b>P</b>	<0.0001	

Pour les patients avaient des cas similaires chez la famille, nous avons constaté une différence significative entre les deux groupes ( $P < 0.0001$ )

### I-5-Niveau d'instruction

#### I-5-1- Patients

La comparaison des personnes saines et malades selon le niveau d'instruction est représentée dans le (Tableau III-4). Les résultats indiquent une différence hautement significative ( $p = 0.001$ ).

**Tableau III-4** : La répartition des Patients selon leur niveau d'instruction.

Niveau d'instruction	Sain	%	Malade	%
Elevé	2	9.52	0	00
Moyen	8	38.09	0	00
Bas	11	52.38	21	100
$X^2$	13.125			
<b>P</b>	0.001			

Pour le niveau d'instruction bas, les personnes malades représentent 100% vs 52.38% des personnes sains. Pour le niveau moyen, 38.09% de personnes sains versus 00% des personnes sains. Enfin pour le niveau élevé (niveau universitaire), le pourcentage des personnes sains est supérieur à celui des personnes malades (9.52%. vs 00%).

**I-5-2-Pères**

La comparaison des pères des personnes sains et malades selon le niveau d’instruction est représentée dans le **Tableau III-5** Les résultats ne révèlent pas une différence significative.

**Tableau III-5** : La répartition des pères des Patients selon leur niveau d’instruction.

Niveau d’instruction	Sain	%	Malade	%
<b>Elevé</b>	2	9.52	0	00
<b>Moyen</b>	6	28.57	6	28.57
<b>Bas</b>	13	61.90	15	71.43
<b>X<sup>2</sup></b>	2.143			
<b>P</b>	0.343			

Pour le niveau d’instruction bas, les pères des personnes malades représentent 71.43% vs 61.90% des Pères des personnes sains. Pour le niveau moyen, est celle 28.57 pour les deux groupes malades et sains. Enfin pour le niveau élevé (niveau universitaire), le pourcentage des pères des personnes sains est supérieur à celui des pères des personnes malades (9.52% vs 00%).

**I-5-3-Mères**

La comparaison des mères des personnes saines et malades selon le niveau d’instruction est représentée dans le **Tableau III-6** Les résultats ne révèlent pas une différence significative.

**Tableau III-6** : La répartition des mères des Patients selon leur niveau d’instruction

Niveau d’instruction	Sain	%	Malade	%
<b>Elevé</b>	2	9.52	1	4.76
<b>Moyen</b>	9	42.86	5	23.81
<b>Bas</b>	10	47.62	15	71.43
<b>X<sup>2</sup></b>	2.476			
<b>P</b>	0.290			

Pour le niveau d’instruction bas, les mères des personnes malades représentent 71.43% vs 47.62. % des mères des personnes sains. Pour le niveau moyen, 42.86% des mères des personnes sains versus 23.81% des mères des personnes malades.

Enfin pour le niveau élevé (niveau universitaire), le pourcentage des mères des personnes saines est supérieur à celui des mères des personnes malades (9.52% vs 4.76%).

## II-Comparaison des patients selon les analyses biologiques

### II-1-Formule Numération Sanguine (FNS)

La répartition de l’échantillon en fonction de leur FNS est représenté dans le **Tableau III-7**.

**Tableau III-7** : Répartition des patients selon quelques paramètres hématologiques

	PLT		HB		GR		GB	
	Sain %	Malade %						
<b>Hyper</b>	4.76	19.05	19.05	33.33	4.76	14.29	14.29	4.76
<b>Normal</b>	90.48	76.19	80.95	66.67	76.19	85.71	80.95	90.48
<b>Hypo</b>	4.76	4.76			19.05	0	4.76	4.76
$\chi^2$	10.46				25.06		6.14	
<b>P</b>	0.0042		0.0352		0.0001		0.04	

La comparaison de l’ensemble de ces paramètres hématologiques indiquent une différence significative pour les PLT et GR .Pas de différence significative entre le groupe myopathe et le group sain pour HB et GB .

### II-2-Glycémie

La comparaison par le test de Fisher de bilan glycémique donne les résultats présentés dans le **Tableau III-8** et qui n’indique pas de différence significative avec P = 0,487.

**Tableau III-8** : Répartition des patients selon le dosage de la glycémie.

	Sain	%	Malade	%
<b>Hyper</b>	2	9.52	0	0
<b>Normal</b>	19	90.48	21	100
<b>P</b>	0.487			

La fréquence des personnes ayant un taux de glycémie normale est plus élevée dans le groupe malade avec 100%. Alors que la fréquence des personnes ayant une hyperglycémie est de 9.52% dans le groupe témoin.

### II-3-Les Transaminases

Les résultats de comparaison des transaminases (TGO, TGP) sont présentés dans le **Tableau III-9**. Il existe une différence hautement significative entre les deux groupes ( $P = 0.000$  pour le TGO;  $P = 0,015$  pour le TGP).

**Tableau III-9** : Répartition des patients selon le dosage de la transaminase

	TGO				TGP			
	sain	%	Malade	%	sain	%	Malade	%
<b>Bas</b>	0	0%	5	23.81%	0	0%	2	9.52%
<b>Normal</b>	21	100%	9	42.86%	21	100%	14	66.67%
<b>Elevé</b>	0	0%	7	33.33%	0	0%	5	23.81%
$\chi^2$	16.800				8.400			
<b>P</b>	0.000				0.015			

On observe que le nombre des patients malades ayant des taux bas et élevés des transaminases est supérieur au nombre des patients sains représentant la même catégorie.

## II-4-Créatinine

Le dosage de la créatinine a été comparé entre les deux groupes sain et atteint, d'après le test statistique la différence est très hautement significative ( $p= 0.004$ ).

**Tableau III-10** : Répartition des patients selon le dosage de la créatinine

	Sain	%	Malade	%
<b>Hypo</b>	7	33.34	1	4.76
<b>Normal</b>	12	57.14	9	42.86
<b>Hyper</b>	2	9.52	11	52.38
$\chi^2$	11.159			
<b>P</b>	0.004			

Nos résultats montrent que la plupart des personnes saines ont un taux normal 57.14% vs 42.86% de myopathes. Alors que 4.76% des patientes ont un taux bas et 52.38% ont un taux élevé.

## II-5-Urée

Les résultats de comparaison du taux de l'urée chez les saines et malades montrent différence hautement significative ( $p= 0.023$ ) (**Tableau III-11**)

**Tableau III-11** : Répartition des patients selon le dosage de l'urée.

	Sain	%	Malade	%
<b>Hypo</b>	6	28.57	3	14.28
<b>Normal</b>	13	61.91	8	38.10
<b>Hyper</b>	2	9.52	10	47.62
$\chi^2$	7.524			
<b>P</b>	0.023			

La grande majorité des personnes saines (61.91%) ont un taux d'urée normal comparé avec les myopathes (38.10 %). 14.28 % des myopathes ont un taux d'urée bas versus 28.57%, des personnes saines. Enfin 47.62% des myopathes souffrent d'un taux d'urée élevé versus seulement 9.52% des personnes saines.

**II-6-CPK :**

La comparaison par le test du  $\chi^2$  de la créatinine phosphokinase donne les résultats présentés dans le **Tableau III-12** qui indiquent une différence très hautement significative ( P = 0,000.)

**Tableau III-12:** Répartition des patients selon le dosage de la CPK

	Sain	%	Malade	%
<b>Bas</b>	1	4.76	02	9.52
<b>Normal</b>	20	95.24	00	00
<b>Elevé</b>	0	00	19	90.48
$\chi^2$	39.333			
<b>P</b>	0.000			

Le dosage de la créatinine kinase était pratiqué chez tous nos patients revenant élevé dans 90.48% des cas et bas chez 9.52% des cas présentant une myopathie.

**II-7-LDH**

La comparaison de LDH dans les deux groupes (**Tableau III-13**) indiquent une différence très hautement significative avec p = 0.000.

**Tableau III-13 :** Répartition des patients selon le dosage de l'LDH

	Sain	%	Malade	%
<b>Bas</b>	1	4.76	2	9.52
<b>Normal</b>	19	90.84	1	4.76
<b>Elevé</b>	1	4.76	18	85.72
$\chi^2$	31.744			
<b>P</b>	0.000			

La fréquence des myopathes ayant un taux élevé d'LDH avec un pourcentage 85.72% et bas chez 9.52% des cas présentant une myopathie.

## II-8- Arbres généalogiques

- Les arbres généalogiques sont réalisés en utilisant le questionnaire d'enquête (Annexe1)

### II-8-1- La légende

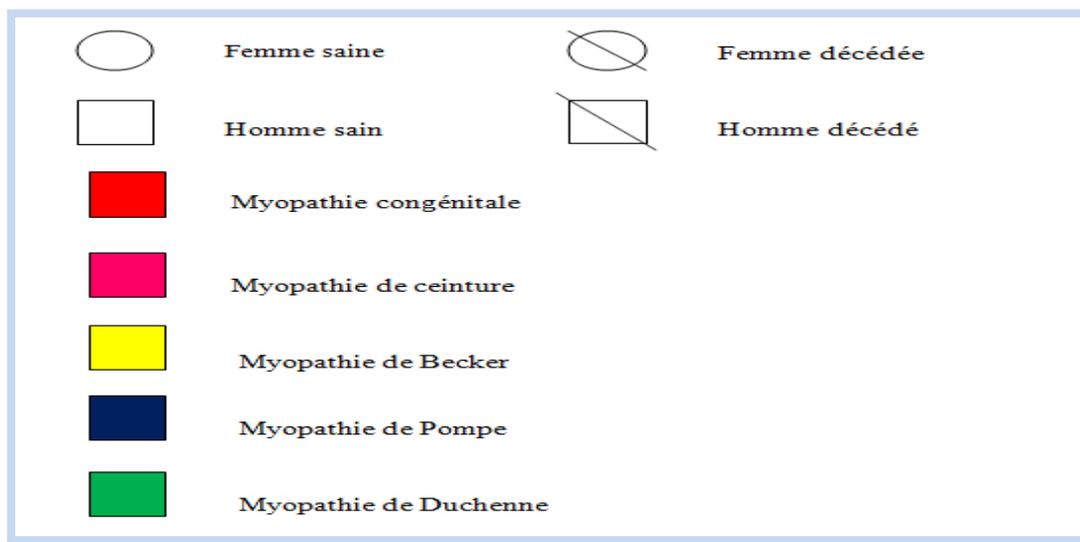


Figure III-3: la légende des arbres pédigrées.

### Famille N°1 :

Tableau 01 : information générale du patient –P01-

Code de patient	L'âge	Sexe	Diagnostique
P : 01	20 ans	Garçon	Duchenne

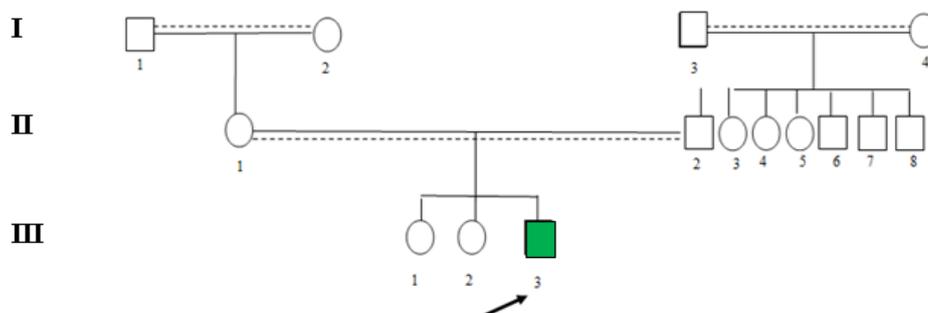


Figure III-4 : Arbre généalogique du patient myopathique – P01.

A partir de l'arbre ci- dessus on constate que :

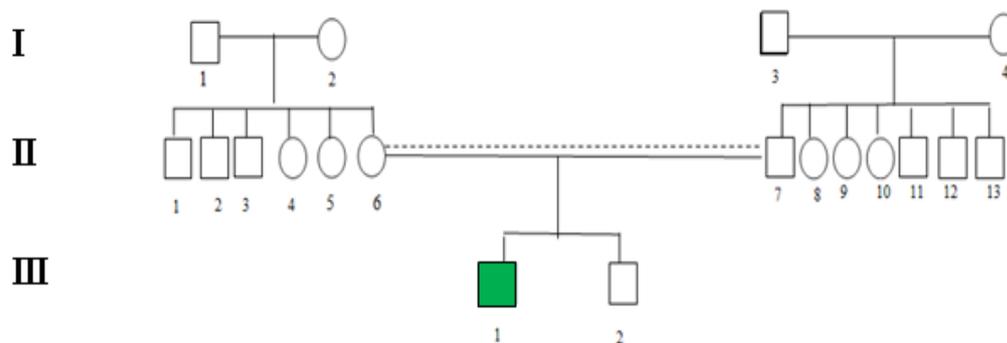
- Dans cette famille seul un homme est atteint (III-3)
- Dans la première génération une femme conductrice hétérozygote (I-2) qui a transmis le chromosome x portant l'allèle qui cause la maladie à leur fille (III-1)
- La femme hétérozygote conductrice (II-1) a transmis le chromosome x portant l'allèle de la maladie à son enfant (III- 3).
- Les deux filles de la 3<sup>ème</sup> génération ont un risque de 50 % d'être conductrices.

Ces observations sont conformes au mode récessif lié à l'X. Donc le diagnostic médical est adéquat avec ce mode de transmission.

**Famille N°2**

**Tableau 02** : information générale du patient –P02-

Code de patient	L'âge	Sexe	diagnostique
P : 02	5 ans	Garçon	Duchenne



**Figure III-5** : Arbre généalogique du patient myopathique –P02.

A partir de l'arbre ci- dessus on constate que :

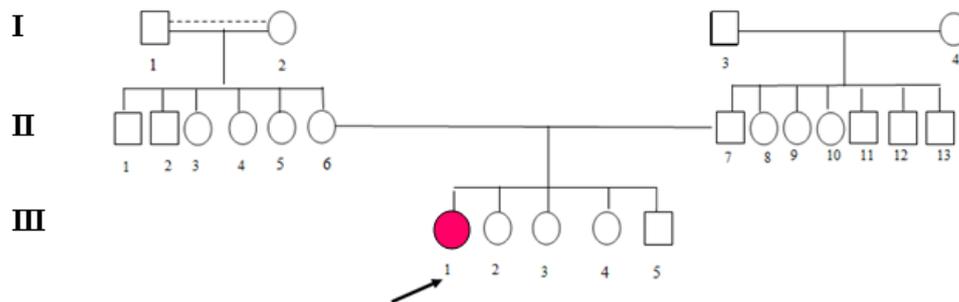
- Dans cette famille, on constate que seul homme est atteint (III-1).
- Il n'y a aucune transmission père-fils.
- Une femme hétérozygote conductrice (II- 6) a transmis son chromosome X portant l'allèle cause la maladie à chacun de ses enfants.

Ces observations sont conformes au mode récessif lié à l'X. Donc le diagnostic médical est adéquat avec le mode de transmission de la maladie.

**Famille N°3**

**Tableau 03** : information générale du patient –P03-

Code de patient	L'âge	Sexe	diagnostique
P : 03	20 ans	Fille	Non diagnostiqué



**Figure III-6** : Arbre généalogique du patient myopathique –P03.

A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

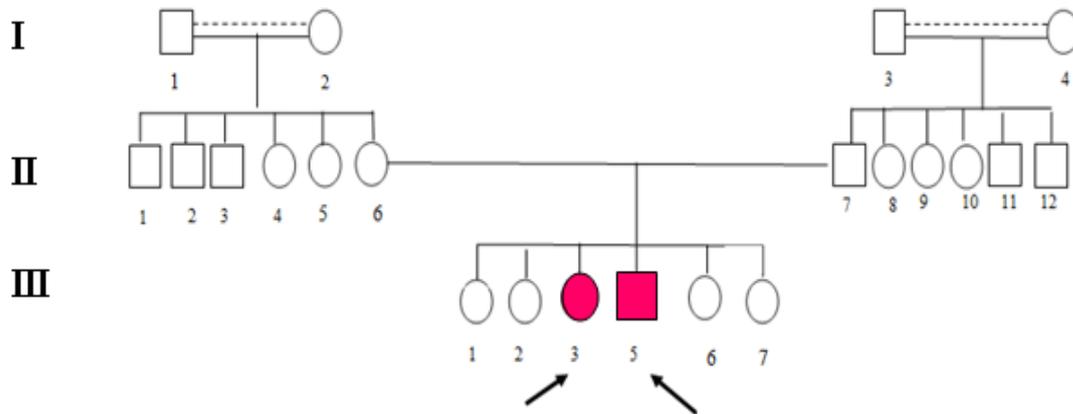
- Les parents ne présentent aucun signe de la maladie.
- Les grands-parents, oncles, cousins, cousines sont tous bien-portants.
- On en déduit qu'une néomutation s'est produite dans les cellules sexuelles du père (II-6) ou de la mère (II-7).

Ces observations sont conformes au mode autosomique dominant. ca peut aussi être autosomique récessif donc nous proposons toutes les myopathies qui sont sous es deux modes comme la DMC ou LGMD.

**Famille N°4 :**

**Tableau 4** : information générale du patient –P04 et P05 -

Code de patient	L'âge	Sexe	Diagnostique
P : 04	14 ans	Garçon	LGMD
P : 05	12 ans	Fille	LGMD



**Figure III-7:** Arbre généalogique du patient myopathique –P04 –P05.

A partir de l'arbre ci- dessus on constate que :

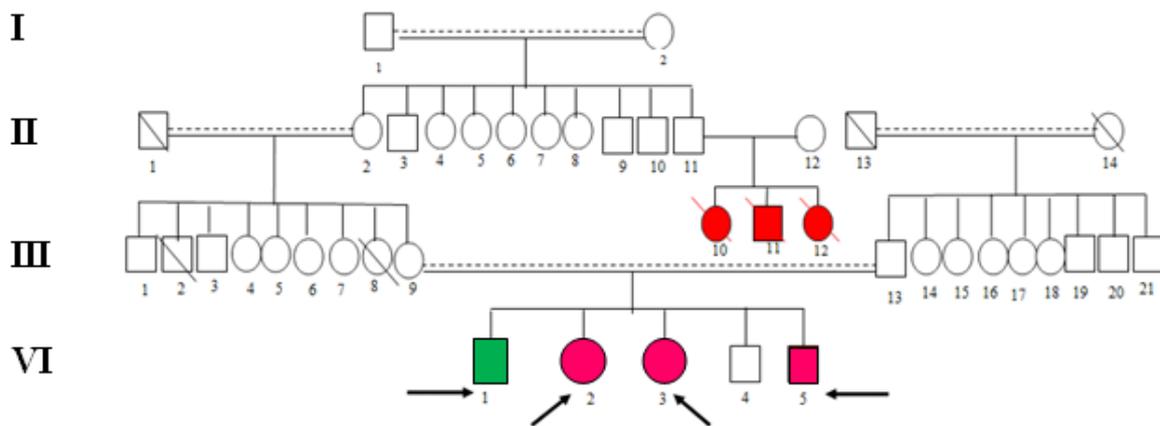
- Dans cette famille aucun des parents d'un malade n'est atteint par la maladie.
- Il n'y a pas de personnes malades à toutes les générations.
- Dans la 3<sup>ème</sup> génération les sujets atteints (III-3 et III-4) naissent de parents hétérozygotes, porteurs sains (A/a) (II-6 et II-7).
- Les hommes et les femmes sont également atteints.

Ces observations sont conformes au mode autosomique récessif donc le diagnostic médical est adéquat avec le mode de transmission de la maladie.

**Famille N°5 :**

**Tableau 05 :** information générale des patients –P06 ; P07 ; P08 et P09 -

Code de patient	L'âge	Sexe	diagnostique
<b>P : 06</b>	24	Garçon	Duchenne
<b>P : 07</b>	21	Fille	Non diagnostiqué
<b>P : 08</b>	17 ans	Fille	Non diagnostiqué
<b>P : 09</b>	12 ans	Garçon	Non diagnostiqué



**Figure III-8 :** Arbre généalogique des patients myopathique **P06-P07-P08 et P09**

A partir de l'arbre ci- dessus on constate que :

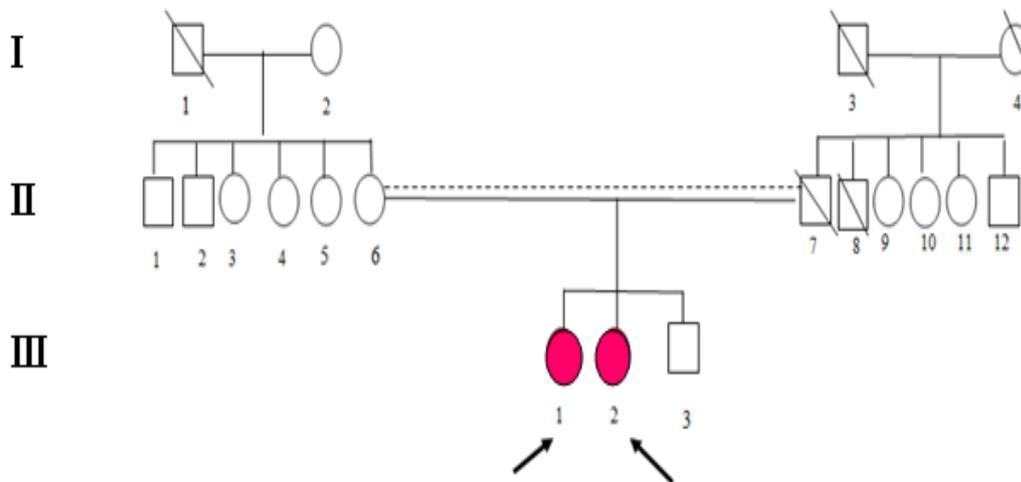
- Dans la 1<sup>ère</sup> génération Les parents ne présentent aucun signe de la maladie.
- Dans la 2<sup>ème</sup> génération (II-11) et (II - 12) ne sont pas malades, mais il se trouve qu'ils sont tous les deux hétérozygotes (ayant reçu chacun un allèle muté de leur grand-père) et qu'ils ont transmis cette maladie neuromusculaire à 3 leurs enfants (III-10) (III-11) (III-12).
- Aussi dans la 3<sup>ème</sup> génération (III- 9 ) et (III - 13) ne sont pas malades, mais il se trouve qu'ils sont tous les deux hétérozygotes (ayant reçu chacun un allèle muté de leur grand-père ) et qu'ils ont transmis cette maladie neuromusculaire à leurs enfants (VI-1 ) (VI-2 ) (VI-3) et (VI-3) .
- Les hommes et les femmes sont également atteints.

Ces observations sont conformes au mode autosomique récessif, donc le diagnostique médical est n'est pas adéquat avec le mode de transmission proposé pour le patient P6.

**Famille N°6 :**

**Tableau 06 :** information générale du patient –**P10 et P11 -**

Code de patient	L'âge	Sexe	diagnostique
<b>P : 10</b>	12 ans	Fille	LGMD
<b>P : 11</b>	5 ans	Fille	LGMD



**Figure III-9 :** Arbre généalogique des patients myopathique **P1-P2**

A partir de l'arbre ci- dessus on constate que :

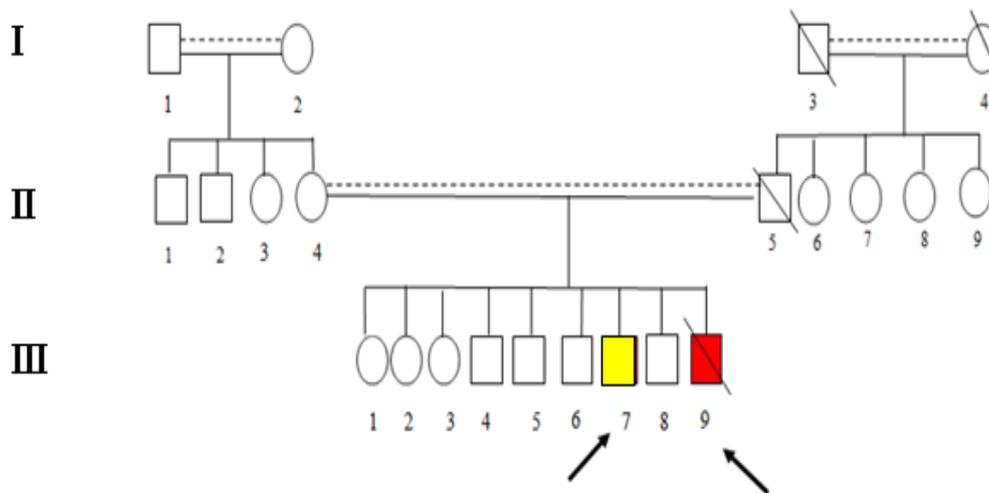
- Les individus (III-1) et (III-2) sont des filles malades.
- Il n'y a pas de personnes malades à toutes les générations.
- Dans la 2<sup>ème</sup> génération (II-6) et (II – 7) ne sont pas malades, mais il se trouve qu'ils sont tous les deux hétérozygotes (ayant reçu chacun un allèle muté de leur grand-père) et qu'ils ont transmis cette maladie neuromusculaire à 2 leurs filles (III-1) (III-2).

Ces observations sont conformes au mode autosomique récessif donc le diagnostique médical est adéquat avec le mode de transmission de la maladie.

**Famille N°7 :**

**Tableau 07 :** information générale du patient –**P12**–

Code de patient	L'âge	Sexe	diagnostique
P : 12	26 ans	Garçon	Becker



**Figure III-10 :** Arbre généalogique du patient myopathique -P12.

A partir de l’arbre ci- dessus on constate que :

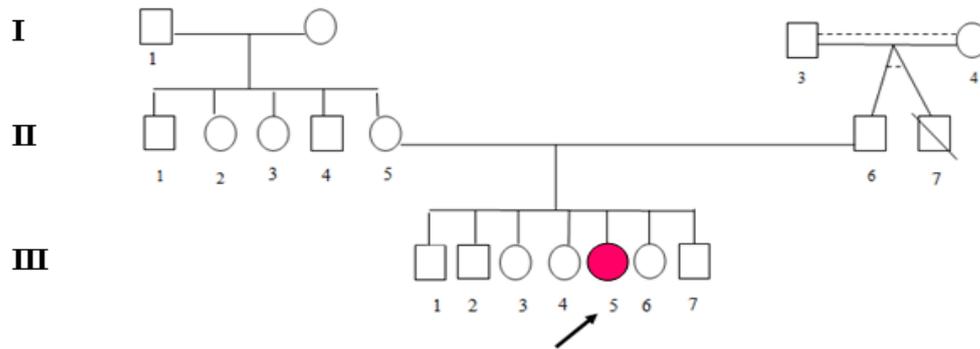
- L’individu (III-7) est un homme malade Sa grand- mère maternel (I-2) est hétérozygote conductrice transmis son chromosome X portant l’allèle qui a rendu sa fille (II-4) conductrice.
- La femme hétérozygote conductrice transmis son chromosome X (II-4) à ses enfants (III-7) et (III-9).

Ces observations sont conformes au mode récessif lié à l’X. Donc le diagnostique médical est adéquat au mode de transmission de la maladie.

**Famille N°8 :**

**Tableau 08 :** information générale du patient –P13 –

Code de patient	L’âge	Sexe	Diagnostique
P : 13	34 ans	Fille	LGMD



**Figure III-11 :** Arbre généalogique du patient myopathique - P13.

A partir de l'arbre ci- dessus on constate que :

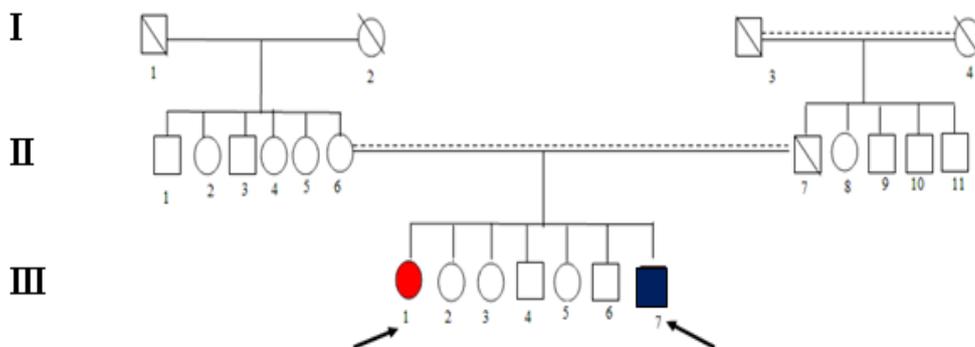
- Les parents (II-5) et (II-6) sont hétérozygotes porteurs sains.
- Il n'y a pas de personnes malades à toutes les générations.
- La femme (III-5) est porteuse de deux allèles pathologiques donc malade

Ces observations sont conformes au mode autosomique récessif. Donc le diagnostique médical est adéquat avec le mode de transmission de la maladie.

**Famille N°9 :**

**Tableau 09 :** information générale du patient –P14–

Code de patient	L'âge	Sexe	diagnostique
P : 14	35 ans	Garçon	Maladie de Pompe



**Figure III-12:** Arbre généalogique du patient myopathique - P14.

A partir de l'arbre ci- dessus on constate que :

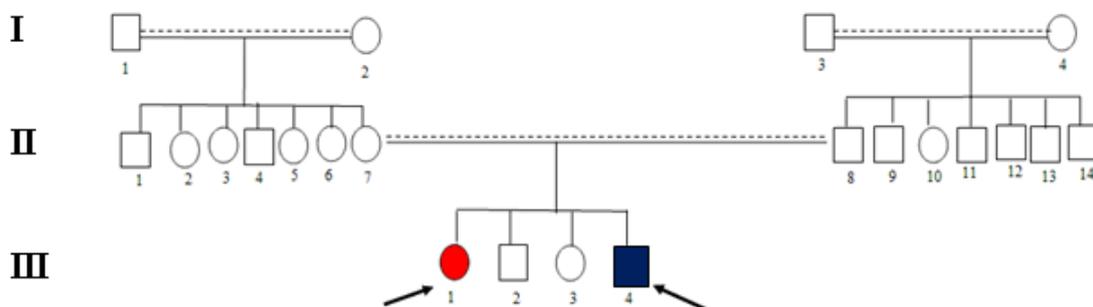
- Les deux parents portent le gène muté mais ils ne sont pas malades (on dit qu'ils sont hétérozygotes).
- personnes malades (III- 1) et (III – 7) sont reçu les deux gènes mutés de leurs père et de leur mère, ils sont donc malades homozygotes.
- La maladie apparaît aussi bien chez un garçon que chez une fille.

Ces observations sont conformes au mode autosomique récessif. Donc le diagnostique médical est adéquat avec le mode de transmission de la maladie de pompe.

**Famille N°10 :**

**Tableau 10 :** information générale du patient –P15–

Code de patient	L'âge	Sexe	diagnostique
P : 15	9 ans	Garçon	Maladie de Pompe



**Figure III-13 :** Arbre généalogique du patient myopathique – P15.

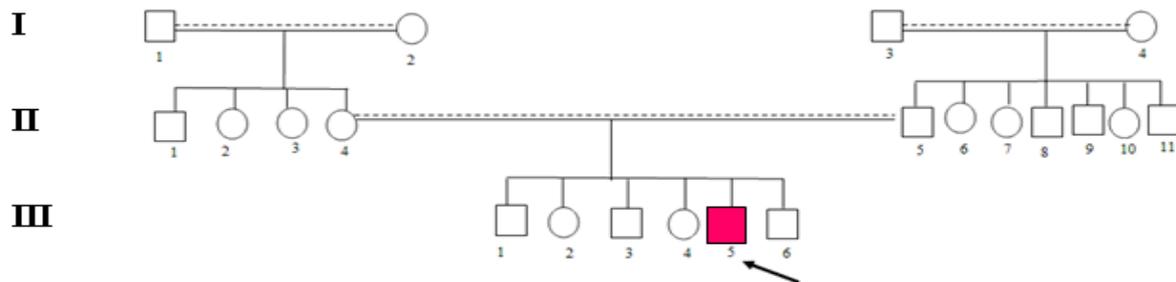
A partir de l'arbre ci- dessus on constate que :

- n'y a aucun antécédent familial de la maladie.
- Les deux parents (II-7) et (2-8) portent le gène muté mais ils ne sont pas malades (on dit qu'ils sont hétérozygotes).
- Il personnes malades (III- 1) et (III- 4) sont reçu les deux gènes mutés de leurs père et de leur mère, ils sont donc malades homozygotes.

Ces observations sont conformes au mode autosomique récessif. Donc le diagnostique médical est adéquat avec le mode de transmission de la maladie de pompe.

**Famille N°11 :****Tableau 11** : information générale du patient –P16–

Code de patient	L'âge	Sexe	diagnostique
P : 16	16 ans	Garçon	LGMD

**Figure III-14** : Arbre généalogique du patient myopathique –P16.

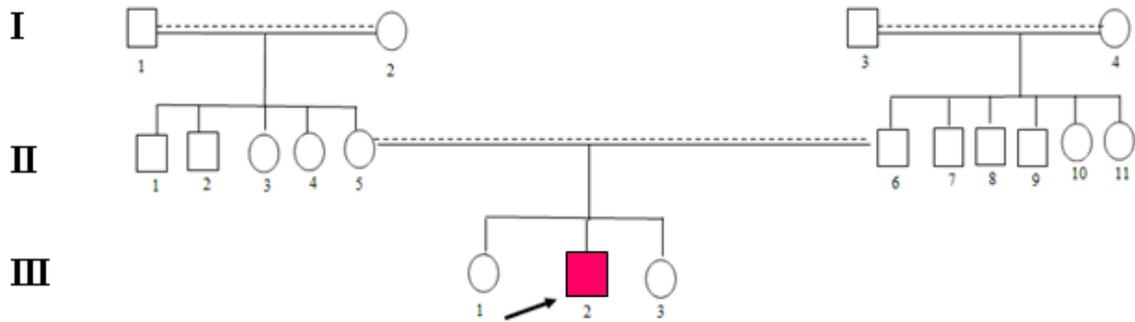
A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- les parents (III-4) et (III-5) ne sont pas malades, mais il se trouve qu'ils sont tous les deux hétérozygotes ils sont transmis cette maladie neuromusculaire à leurs enfant (III 5).

Ces observations sont conformes au mode autosomique récessif, donc le diagnostique médical est adéquat au mode de transmission de la maladie.

**Famille N°12 :****Tableau 12** : information générale du patient –P17–

Code de patient	L'âge	Sexe	Diagnostique
P : 17	10 ans	Garçon	LGMD



**Figure III-15 :** Arbre généalogique du patient myopathique –P17.

A partir de l’arbre ci- dessus on constate que :

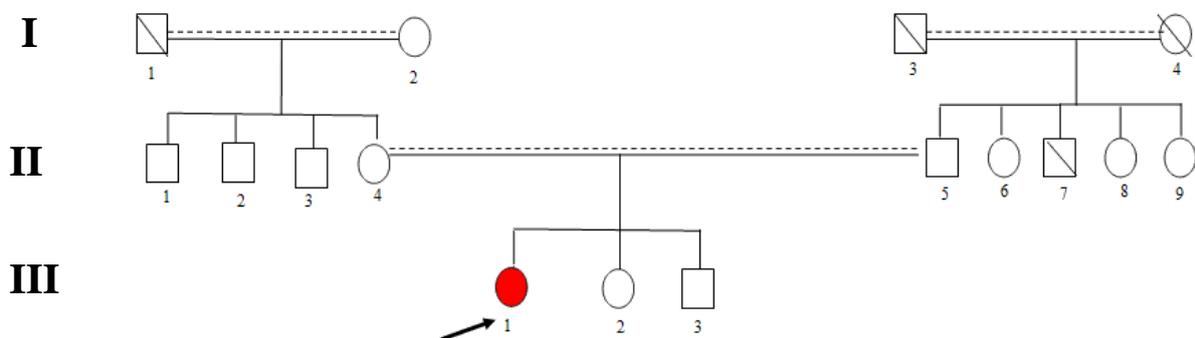
- les parents (II-5) et (II-6) ne sont pas malades, mais il se trouve qu'ils sont tous les deux hétérozygotes ils sont transmis cette maladie neuromusculaire à leurs enfant (III-2).

Ces observations sont conformes au mode autosomique récessif Donc le diagnostique médical est adéquat avec le mode de transmission de la maladie.

**Famille N°13 :**

**Tableau 13 :** information générale du patient –P18–

Code de patient	L'âge	Sexe	Diagnostique
P : 18	6 ans	Fille	Non diagnostiqué



**Figure III-16 :** Arbre généalogique du patient myopathique-P18.

A partir de l'arbre ci- dessus on constate que :

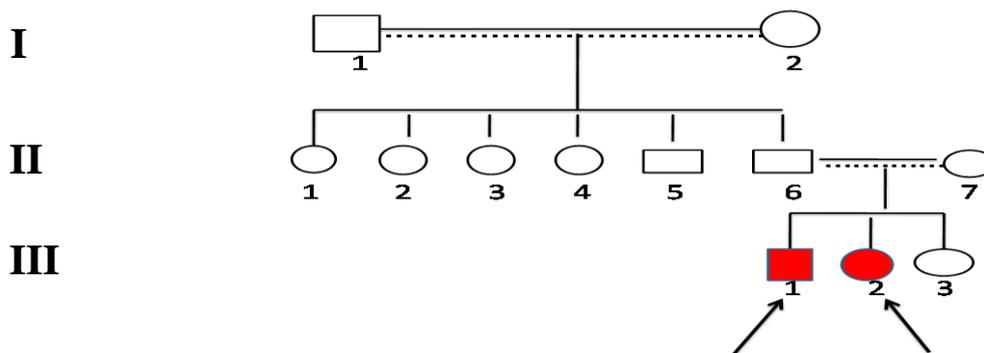
- Il n'y a aucun antécédent familial de la maladie.
- On pourrait penser à une néo-mutation chez l'un de ses parents.
- Aussi On pourrait penser que cette maladie c'est une maladie dominante ou récessive.

Ces observations sont conformes au mode autosomique dominant. ca peut aussi être autosomique récessif donc nous proposons toutes les myopathies qui sont sous es deux modes comme la DMC ou LGMD.

**Famille N°15 :**

**Tableau 15 :** information générale du patient –P19– et –P20–

Code de patient	L'âge	Sexe	L'âge de diagnostique
P : 19	14 ans	Fille	DMC
P : 20	12 ans	Garçon	DMC



**Figure III-17 :** Arbre généalogique du patient myopathique –P19-P20.

A partir de l'arbre ci- dessus on constate que :

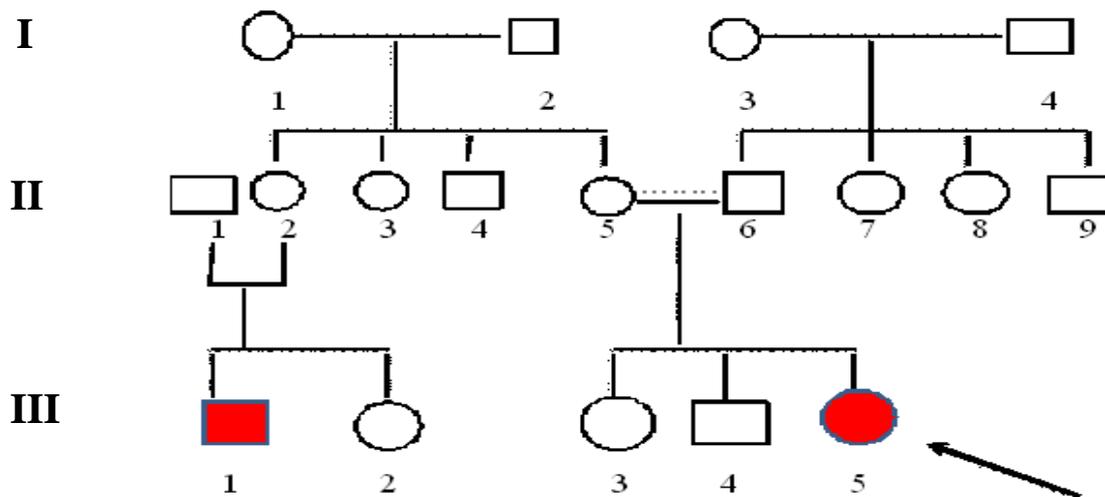
- les parents (II-6) et (II-7) ne sont pas malades, mais il se trouve qu'ils sont tous les deux hétérozygotes ils sont transmis cette maladie neuromusculaire à leurs enfant (III-2 ) et ( III-1 )
- Il n'y a pas de personnes malades à toutes les générations.

Ces observations sont conformes au mode autosomique récessif. Donc le diagnostic médical est adéquat avec le mode de transmission de la maladie.

**Famille N°16 :**

**Tableau 16 :** information générale du patient –P21–

Code de patient	L'âge	Sexe	L'âge de diagnostique
P : 19	07ans	Fille	DMC



**Figure III-18 :** Arbre généalogique du patient myopathique –P21.

A partir de l'arbre ci-dessus on constate que :

- les parents (II-5) et (II-6) ne sont pas malades, mais il se trouve qu'ils sont tous les deux hétérozygotes ils sont transmis cette maladie neuromusculaire à leur fille (III-5).
- Il n'y a pas de personnes malades à toutes les générations.

Ces observations sont conformes au mode autosomique récessif. Donc le diagnostic médical est adéquat avec le mode de transmission de la maladie.



# *Discussion*

## **I-Discussion des caractéristiques sociodémographiques des patients myopathique**

### **I-1-L'âge**

Dans notre étude, la tranche d'âge la plus touchée est celle de 11 à 15, suivi par celle de 5 à 10, ce peut être expliqué par la présence de plusieurs formes familiales de myopathie dans notre échantillon. Les formes familiales reflètent l'existence potentiel de myopathie héréditaire ainsi que la plus part des myopathies se manifestent à un jeune âge.

Absence des pourcentages de malades âgés peut être expliquée par l'absence d'une histoire familiale de ce malade. De plus en plus inclure le facteur de l'espérance de vie assez limité pour plusieurs types de myopathies.

### **I-2-Sexe**

La répartition de la population selon le sexe montre une prédominance masculine pour le groupe des myopathes avec pourcentage 52.38% et de 47.62 % de fille.

Peut-être dû que la plus part des patients sains étudiés sont des filles alors que pour les patients myopathies le nombre des garçons étudiés est le plus important.

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une dystrophie héréditaire très sévère qui se transmet selon un mode récessif lié au chromosome X, ce qui veut dire qu'elle touche majoritairement les garçons et que les mères de ces enfants atteints sont porteuses du gène de la maladie. Quelques cas exceptionnels de jeunes filles présentant des mutations dans du gène DMD sur les deux chromosomes X ont été rapportés. Elles ont alors développé la maladie. Ce phénomène extrêmement rare ne concerne qu'une dizaine de patientes dans le monde. (Ferrier *et al.*, 1965; Gomez *et al.*, 1977; Lesca *et al.*, 2003; Lescaut *et al.*, 2004).

## II-Discussion du bilan biochimique

### II-1-Les transaminases

L'analyse de la composition biochimique du sang permet de vérifier le fonctionnement de certains organes et de détecter des anomalies. Concernant la fonction hépatique, les résultats biochimiques enzymatiques ont montré une altération fonctionnelle du foie chez 33.33% des patientes.

Son augmentation sérique témoigne d'une lésion cellulaire : hépatique, myocardique, musculaire ou rénale SGOT pour Sérum Glutamo-oxalo-acétate Transférase, prédominant dans les muscles (notamment le cœur). Leur taux sérique est normalement inférieur à 40 UI/L [VIGNAUD, 2013].

### II-2-urée

La toxicité urémique comporte de multiples désordres cliniques, biologiques plus ou moins proportionnels à la réduction du débit de filtration glomérulaire. L'insuffisance rénale sévère, non traitée par dialyse, entraîne des anomalies du système nerveux central, cliniques et électroencéphalographiques et une neuropathie périphérique, accompagnée de signes de myopathie. (Meyrier, 1997)

Les complications rénales des patients explique la différence significative.

### II-3-La créatinine phosphokinase

La CPK était réalisée chez tous les patients et était supérieure à 3 fois la normale dans 90.48%.

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

En cas de destruction musculaire, ou après un effort musculaire intense, on retrouve de la créatine kinase dans le sang. Cette enzyme catalyse la réaction :

De plus sur les 21 patients, 2 seulement a une valeur de CPK normalisée (cas 3) en contre partie 19 patients n'ont plus eu de suivi alors que les taux de CPK étaient encore anormalement élevés.

La CPK est fréquemment élevée dans les formes à début précoce, alors qu'elle est habituellement normale dans les autres cas, même s'il existe des signes patents de la maladie ; pouvant atteindre 50 à 200 fois la normale dans la DMD. **(Alaoui Belghiti, 2014)**

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

#### **II-4-LDH**

Nos résultats montrent que 85.72% des patientes ont un taux élevé d'LDH , et bas chez 9.52% des cas présentant une myopathie. Une augmentation importante du taux de LDH est le signe d'une souffrance cellulaire sans indication à elle seule de l'organe atteint. Son dosage est donc couramment associé à d'autres évaluations. Ses valeurs normales se situent entre 190 et 430 UI/L. **[Vignaud, 2013]**

### **III - Les aspects génétiques**

La myopathie de Duchenne/Becker en est la plus fréquente et la plus grave. Cette affection évolutive héréditaire est transmise selon un mode récessif lié au sexe (chromosome X), par les mères aux garçons. Elle prend deux formes essentielles : une forme à évolution rapide (Duchenne de Boulogne, DDB) et une forme à évolution lente (Becker).

Elle débute en moyenne à trois ans pour les formes rapides (DDB), à treize ans pour les formes lentes, le plus souvent par des troubles de la marche dûs au déficit de la force musculaire. Puis ces troubles s'aggravent de façon progressive, provoquant l'abandon de la marche vers dix ans (DDB) ou entre vingt et trente ans (Becker).

### III-1 La consanguinité

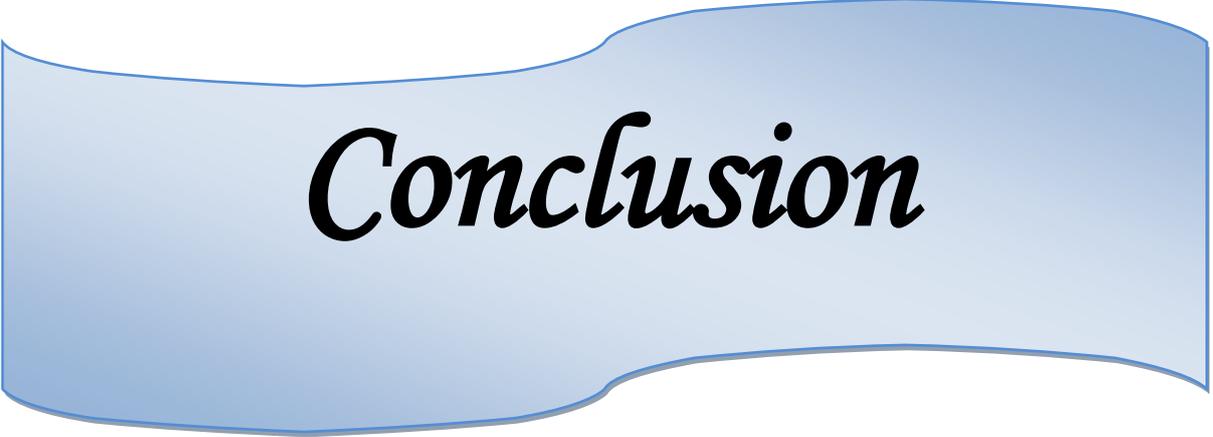
La consanguinité augmente le risque des maladies génétiques. Pourquoi le fait d'être cousin majore-t-il ce risque? Quelques explications sont nécessaires pour le comprendre. Chacune de nos cellules renferme 46 chromosomes répartis en 23 paires. Dans chaque paire, un chromosome vient du père et l'autre de la mère. Chacun possède donc tous les gènes en deux exemplaires, les uns d'origine paternelle, les autres maternelles.

Or de nombreuses maladies génétiques (comme la myopathie, par exemple), liée à un gène défectueux, n'apparaissent que si le gène défectueux est présent en double exemplaire, dans la copie venant du père et dans celle de la mère. Ainsi, si le gène défectueux de la myopathie est peu répandu dans la population générale, au sein d'une famille concernée, il est sans doute présent chez plusieurs de ses membres. Mais il ne s'exprimera pas tant qu'un individu n'aura pas les deux copies du gène.

Dans le cadre d'un mariage entre deux cousins dans une famille concernée par ce gène défectueux, leurs enfants ont un risque nettement accru de recevoir ce gène muté en deux copies et donc d'être frappé par cette maladie. En clair, quand un gène responsable d'une maladie génétique existe dans une famille, le mariage entre cousins facilite l'éclosion de cette maladie.

### III-2 Mutation de novo

La maladie étant dans 30 % des cas due à une néomutation sans anomalie familiale connue (**Alaoui Belghiti, 2014**), se produise dans une cellule sexuelle d'un des deux parents. Si cette mutation est à l'origine d'un allèle pathologique dominant, bien qu'aucun des parents ne soit atteint, un ou plusieurs de leurs enfants peuvent être malades et transmettre la mutation à leur descendance. Dans ce cas Chacun des individus malades a un risque 1/2 de "transmettre" la maladie à chaque nouvelle grossesse. Les individus sains n'ont aucun risque de "transmettre" la maladie (**OrphaSchool**).



*Conclusion*

### Conclusion

Les myopathies constituent un groupe hétérogène de maladies génétiques recouvrant les affections dégénératives primitives de la fibre musculaire striée, excluant d'une part les anomalies du développement embryonnaires du muscle, d'autre part les lésions dégénératives musculaires secondaires à des lésions du système nerveux central ou périphérique.

Les données recueillies de notre étude ont permis de mettre en lumière un ensemble des facteurs de risque prédictifs de la myopathie tels que l'âge, sexe ainsi que de la consanguinité. Ensuite, le risque de myopathie est associé à une susceptibilité génétique des gènes majeurs. A travers l'analyse des résultats de notre série nous avons observé que les patients de la myopathie ont un taux très élevé de CPK et LDH. Ce qui constitue la base pour le diagnostic d'une dystrophie musculaire.

Dans notre pays, où ces affections sont relativement fréquentes du fait du taux élevé de consanguinité est estimé à 38.30% , il varie d'une wilaya à une autre. Le taux le plus élevé a été enregistré dans la wilaya de Tébessa ,avec 88%.

En conclusion, ces précieux résultats, même s'ils méritent encore d'être approfondis, que ce soit par d'autres approches moléculaires ou par leur élargissement à un nombre plus important de malades, permettent en outre de poser les jalons d'une meilleure prise en charge des malades, mais également d'entrevoir la mise en place d'un diagnostic prénatal et d'un conseil génétique fiable et précis à l'attention des familles qui en sont demandeuses.

1. **Ahn A.H, and Kunkel L.M. (1993)** .The structural and functional diversity of dystrophin.
2. **Alaoui Belghiti. (2014)**. Les dystrophies musculaires progressives de l'enfant.Thèse du doctorat en médecine, Faculté du médecine et de pharmacie, Université Sidi mohammed ben abdellah du Maroc , 06 pp.
3. **Anderson L.V, et Davison K. (1999)** .Multiplex Western blotting system for the analysis of muscular dystrophy proteins. Am. J. Pathol. 154: 1017-1022.
4. **Barohn R.J, Levine E.J, Olson J.O, and Mendell J.R. (1988)** .Gastric hypomotility in Duchenne's muscular dystrophy. N. Engl. J. Med. 319: 15-18.
5. **Biggar W.D, Klamut H.J, Demacio P.C, Stevens D.J, and Ray P.N. (2002)**. Duchenne muscular dystrophy: current knowledge, treatment, and future prospects. Clin. Orthop. Relat. Res. 401: 88-106.
6. **Blake D.J, Hawkes R, Benson M.A, and Beesley P.W. (1999)**. Different dystrophin-like complexes are expressed in neurons and glia. J. Cell. Biol.147: 645-658.
7. **Boyd et Buckle, 1986; Boyd, Holt S, Munro E, Hunter D, Craig I. (1986); Greenstein, MeitingerT.(1977); Verellen-Dumoulin.**Cytogenetic heterogeneity of translocations associated with Duchenne muscular dystrophy. Clin. Genet. 29: 108-115.
8. **Bradley D.M, Parsons E.P, and Clarke A.J. (1993)** .Experience with screening newborns for Duchenne muscular dystrophy in Wales. B.M.J. 306: 357-360.
9. **Bulman D.E , Gangopadhyay S.B , Bebchuck K.G, Worton R.G, and Ray, P.N. (1991)** .Point mutation in the human dystrophin gene: identification through Western blot analysis. Genomics 10: 457-460.
10. **Burke w ,David L, 1971; Wakeling , Kaya M, Temple GK, Johnston IA, Herzog W. (2002)** . Determining patterns of motor recruitment during locomotion; 205: 359–369 .

11. **Bushby K.M, Gardner-Medwin D, Nicholson L.V, Johnson M.A, Haggerty I.D, Cleghorn N.J, Harris J.B, and Bhattacharya S.S. (1993)** .The clinical, genetic and dystrophin characteristics of Becker muscular dystrophy. II. Correlation of phenotype with genetic and protein abnormalities. *J. Neurol* .240: 105-112.
12. **Bushby, Tan JH, Shih E. (2009)** . Recent developments in the treatment of Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy ; 6(3): 147–160
13. **Chelly J, et Kaplan J.C. (1988)**. La myopathie de Duchenne : du gène DMD à la dystrophine.*Médecine/Sciences* 4: 141-150.
14. **Chelly J, Kaplan J.C, Maire P, Gautron S, and Kahn A. (1988)**. Transcription of the dystrophin gene in human muscle and non-muscle tissues. *Nature* 333: 858-860.
15. **Davies K.E, Pearson P.L, Harper P.S, Murray J.M, O'Brien T, Sarfarazi M, and Williamson R. (1983)** Linkage analysis of two cloned DNA sequences flanking the Duchenne muscular dystrophy locus on the short arm of the human X chromosome. *Nucleic Acids Res.* 11: 2303-2312.
16. **De Recondo J, et De Recondo A.M. (2001)**. Pathologie du muscle strié. De la biologie cellulaire à la thérapie. Ed. Flammarion Médecine-Sciences, Paris.
17. **Dilworth et Blais. (2011)**. Epigenetic regulation of satellite cell activation during muscle regeneration; 2(2): 18.
18. **El Makssoud. (2005)**. Modélisation et Identification des Muscles Squelettiques sous Stimulation Electrique Fonctionnelle Automatique / Robotique. Université Montpellier II - Sciences et Techniques du Languedoc, 45-47pp.
19. **Emery. (1991); Emery. (1993); Emery. (2002); Blake ,Harper.(2002); Dalkilic et Kunkel. (2003); Leturcq et Kaplan. (2005); Bennett. (2009); Romitti . (2009) ; Emery.( 2002) ; Lovering . (2005) ;Laforêt .(2008)** . The muscular dystrophies. *Lancet* 359: 687-695.
20. **Fardeau M, Braun S, Romero N.B, Hogrel J.Y, Rouche A, OrtegaV, Mourot, B.Squiban P, Benveniste O, and Herson S. (1996)** About a phase I gene therapy clinical trial with a full-length dystrophin gene-plasmid in Duchenne/Becker

muscular dystrophy. *J. Soc. Biol.* 199: 29-32.

21. **Ferrier P, Bamatter F, and Klein D. (1965)** .Muscular dystrophy (Duchenne) in a girl with Turner's syndrome. *J. Med. Genet.* 42: 38-46.
22. **Francke U, Ochs H.D, de Martinville B, Giacalone J, Lindgren V, Distèche C, Pagon R.A, Hofker M.H, van Ommen, G.J.B, Pearson P.L, and Wedgwood R.J. (1985)** Minor Xp21 chromosome deletion in a male associated with expression of Duchenne muscular dystrophy, chronic granulomatous disease, retinitis pigmentosa, and McLeod syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 37: 250-267. *Nat. Genet.* 3:283-291.
23. **Franzini-Armsrong, A.G.E. (1994).** *Myology : Basic and clinical.* Ed. McGraw-Hill, New York, p.1937.
24. **Gibertoni M, Colombo A, Schoenhuber R., Galassi, G, Calò M, Crisi G, and Martinelli C.A. (1987).** Muscle CT, biopsy and EMG in diagnosis of neuromuscular diseases. *Ital. J. Neurol. Sci.* 8: 51-53
25. **Greenstein R.M, Reardon M.P, and Chan T.S. (1977)** An X/autosome translocation in a girl with Duchenne muscular dystrophy (DMD): evidence for DMD gene localization. *Pediatr. Res.* 11: 457
26. **Grounds , Ono Y, Gnocchi VF, Zammit PS. (.1992); Zammit, Nagatomi R.(2006)** . All muscle satellite cells are equal, but are some more equal than others?; 21, 2975-2982.
27. **Hagemans, Hop, Johnson M, Medori R. (2006).** The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases; 252(8):875-84
28. **Hoffman E.P, Brown R.H, and Kunkel L.M. (1987)** .Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 51: 919-928
29. **Hoffman E.P, Fischbeck K.H, Brown R.H, JohnsonM, Medori R, Loire J.D, Harris J.B, Waterston R, Brooke M, Specht L, Kupsky W, Chamberlain J, Caskey C.T, Shapiro F, and Kunkel L.M. (1988)** .Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *N. Engl. J. Med.* 318: 1363-1368

30. **Hoffman E.P, and Kunkel L.M. (1991).** Dystrophin Abnormalities in Duchenne/Becker Muscular Dystrophy. *Neuron* 2: 1019-1029
31. **Jay V, and Vajsar J. (2001)** .The dystrophy of Duchenne. *Lancet* 357: 550-552.
32. **Kaplan J.C, Jean-Pierre M, Urtizbera J.A, et Beckmann J.S. (1996)** .Bases moléculaires des dystrophies moléculaires progressives à transmission autosomique récessive. *Ann. Institut Pasteur* 7: 157-171.
33. **Koenig M, Monaco A.P, and Kunkel L.M. (1988).** The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. *Cell* 53: 219-226.
34. **Kunkel L.M, Monaco A.P, Middlesworth W, Ochs H.D, and Latt S.A. (1985)** .Specific cloning of DNA fragments absent from the DNA of a male patient with an X chromosome deletion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82: 4778-4782
35. **Lankester B.J.A, Whitehouseb M.R, and Garganc M.F. (2007)** .Duchenne muscular dystrophy. *Current Orthopaedics* 21: 298-300.
36. **Laure. (2008).** Etude du complexe CARP--Titine--Calpaïne 3 : de la fonction vers la thérapeutique. Thèse de doctorat en sciences école doctorale : *des génomes aux organismes* université d'avery val d' essonne ,14-16 pp.
37. **Leger J.J, Augier N, Leger J, Mornet D, et Pons F. (1991)** .La ou les dystrophine(s), trois années après leur découverte. *Médecine/Science* 7: 805-819.
38. **Lidov H.G, Selig S, and KunkelL.M. (1995)** .Dp140: a novel 140 kDa CNS transcript from the dystrophin locus. *Hum. Mol. Gen.* 4: 329-335.
39. **Light and Champion. (1984)** . Characterization of muscle epimysium, perimysium and endomysium collagens ; *219(3):* 1017–1026.
40. **McKinley et collaborateurs. (2013).** *Anatomy & Physiology: An Integrative Approach* Edition: 2,453pp.
41. **Mehler M.F. (2000).** Brain dystrophin, neurogenetics and mental retardation. *Brain Res. Rev.* 32: 277-307.
42. **Moser H. (1984)** .Duchenne muscular dystrophy: pathogenetic aspects and genetic

prevention. Hum. Genet. 66: 17-40.

43. **Muntoni F, Torelli S, and Ferlini A.S. (2003).**Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. Lancet Neurol. 2: 731-740.
44. **Murray J.M, Davies K.E, Harper P.S, Meredith L, Mueller C.R, and Williamson R. (1982)** Linkage relationship of a cloned DNA sequence on the short arm of the X chromosome to Duchenne muscular dystrophy. Nature 300: 69-71.
45. **Nguyen F. (2001)** .La dystrophie musculaire du chien Golden Retriever (GRMD) : Etude histologique de la forme néonatale fulminante et contribution à l'étude de la pathogénie des lésions. Thèse Méd.Vét., Nantes..
46. **Pawlowicz S. (2000)** .Contribution à l'étude clinique de la myopathie dystrophique du Golden Retriever. Thèse Méd.Vét., Alfort.
47. **Poppe, Bourke, Sylvester J.E. (2004)** . Cardiac and respiratory failure in limb-girdle muscular dystrophy 2I; 56(5):738-41
48. **Reitter et Goebel .(1996) ;Bougeaon.(2008) ;Guis.(2010).** Dystrophinopathie Semin.Pediatr. Neurol. 3: 99-109.
49. **Relaix F, Rocancourt D, Mansouri A, et BuckinghamM. (2005).** A Pax3/Pax7-dependent population of skeletal muscle progenitor cells. Nature 435: 948-953.
50. **Sadoulet-Puccio, H.M, and Kunkel L.M. (1996).** Dystrophin and its isoforms. Brain Pathol.6: 25-35.
51. **Schoser, Hill, Dewan A.K, Sylvester J.E. (2008).**Muscle:fundamental biology and mechanisms of disease;(1):945-1095 pp.
52. **Tokarz S.A, Duncan N.M, Rash S.M, Sadeghi A, Dewan A.K, and Pillers D.A. (1998).** Redefinition of dystrophin isoform distribution in mouse tissue by RT-PCR implies role in nonmuscle manifestations of duchenne muscular dystrophy. Mol. Genet. Metab. 65: 272- 281.
53. **Tortora et Grabowski. (1994).** Principes d'anatomie et de physiologie. 1204pp.
54. **Wells D.J. (2006).** Therapeutic restoration of dystrophin expression in Duchenne

muscular dystrophy. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 27: 387-398.

55. **Worton R.G, Duff C, Sylvester J.E, Schmickel R.D, and Willard H.F. (1984)**  
.Duchenne muscular dystrophy involving translocation of the DMD gene next to  
ribosomal RNA genes. *Science* 224: 1447-1449.
56. **Site 01:**[www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Pompe-FRfrPub14v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Pompe-FRfrPub14v01.pdf) | **Décembre**  
**(2010).**



-  
-  
-

• Niveau socio-économique :

malade	père	mère

• Niveau d'instruction :

malade	père	mère

• Profession :

-

Examens cliniques	
FNS	
Bilan hépatique	
Bilan lipidique	
Bilan rénal	
Bilan hormonal	
ionogramme	

<b>Installation de la maladie</b>	
Aiguë :	<b>Oui</b> <b>Non</b> Si oui, date des poussées :
Progressive :	<b>Oui</b> <b>Non</b>

**Arbre généalogique**

<b>existence des mariages consanguins dans la famille</b>	<b>Oui</b> <b>Non</b>
Si oui, quel est le degré de parenté ?	

•Antécédent familial :