

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

كلية العلوم الطبيعية و الحياة
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : Biochimie et Biologie Cellulaire et moléculaire
Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Biochimie appliquée

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :



Etude épidémiologique de la maladie de dystrophie musculaire de Duchenne



Présenté et soutenu par : Meniai Roumaïssa
Saheb Rania

Le : 20/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadrante : M^{me}.MEDOUKALI Imane (MC B - UFM Constantine1).
Examinatrice 1 : M^{lle}.MOUSSAOUI Samira (MC B - UFM Constantine1).
Examinatrice 2 : M^{lle}.GUENDOUBE Assia (MC B - UFM Constantine1).

Année universitaire
2021-2022

Remerciements

Tout travail scientifique est une réalisation communautaire et non pas l'œuvre d'un cavalier seul.

En préambule à ce mémoire, nous remercions tout d'abord le tout puissant qui, par sa grâce nous a permis d'arriver au bout de nos efforts en nous donnant la santé, la force, le courage et en nous faisant entourer des merveilleuses personnes dont nous tenons à remercier.

On souhaite adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette dernière année d'étude.

On tient à remercier en premier lieu notre encadrante Mme.Medoukali Imane pour son suivie, sa générosité et ses précieux conseils.

On remercie également Pr.Sifi Yamina neurologue au CHU de Constantine pour son aide, sa disponibilité et son orientation.

Merci aux membres de jury, Mme.Moussaoui Samira et Mme.Guendouze Assia d'avoir accepté et consacré une partie de leur temps précieux pour examiner et juger ce travail.

Un grand merci à tous les professeurs de notre faculté qui nous ont accompagné tout au long de notre parcours universitaire et partagé avec nous généreusement leurs savoirs et connaissances.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à ma famille et spécialement à mes deux cousins Islam et Riad qui sont atteints de la myopathie de ceinture.

Ainsi qu'à toute personne qui partage généreusement ses connaissances, son savoir-faire et qui contribue au développement de notre chère université et du domaine scientifique.

Rania Saheb.

Dédicaces

Je dédie entièrement ce travail à ma mère Meniai Feriel et à mon père Meniai Ahmed, mes piliers, mes exemples, mes premiers supports et ma plus grande force. Merci pour votre présence, votre soutien, votre aide financière, et surtout votre amour, merci de n'avoir jamais douté de moi. Tout ce que j'espère, c'est que vous soyez fiers de moi aujourd'hui.

À mon frère TAHAR et ma sœur GHOUZLÉN qui font de mon univers une merveille, je leur souhaite beaucoup de bonheur et de réussites.

À l'âme pure de mes grands-pères, Meniai Tahar et Lakhdar, et à l'âme pure de mon oncle, Meniai Kamal, comme j'aimerais que vous soyez avec moi le jour de ma remise des diplômes, puissiez-vous reposer en paix, que la miséricorde de Dieu soit sur vous deux.

À ma tante, le médecin, Meniai Mounira, et à ma cousine, Meniai Hayzia, merci beaucoup pour votre soutien et vos encouragements.

À toute la famille de ma mère et la famille de mon père surtout mon chère oncle Meniai Azou et mon oncle le professeur Meniai Abd esslem Hassan

À tous mes chers amis spécialement Djikrif Hako, Laraba Ali, Ramzi Chelali, Toumi Mouad, Kenza Baïche, Keriss Youssra, Sara Boukerrou, Bounakir Rayen, Lebrima Lina, Teuat marwa, Lyfia Nemmour et Djacu Oussama vraiment un grand merci pour votre soutien et vos encouragements et votre fidélité et amitié.

À tous ceux qui comptent pour moi.

À tous les malades atteints de la myopathie de Duchenne.

Reumeïssa Meniai.

SOMMAIRE

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction..... 1

Partie 1 : Revue bibliographique.

1. Définitions.....	2
1.1. Myopathie de Duchenne.....	2
1.2. Dystrophine	2
2. Aspect historique.....	3
3. Epidémiologie.....	4
3.1. Prévalence.....	4
3.2. Incidence.....	6
3.2.1. Dans le monde.....	6
3.2.2. En Algérie.....	6
4. Manifestations clinique de la myopathie de Duchenne.....	6
4.1. Manifestation musculaire.....	6
4.1.1. Caractéristique histologique.....	7
4.2. Manifestations pulmonaires.....	8
4.3. Manifestations cardiaques.....	8
4.4. Manifestations digestives.....	9
4.5. Manifestations cognitives.....	9
5. Physiopathologie de la DMD.....	9
5.1. Eléments de pathogénie.....	9
5.2. Mutations du gène DMD.....	11
6. Stratégie du diagnostic de la DMD.....	12
6.1. Examens paracliniques.....	13
6.1.1. Dosage enzymatique (prise du sang).....	13
6.1.2. Electromyogramme.....	13
6.1.3. Imagerie musculaire.....	13
6.2. Biopsie musculaire.....	14

6.3. Test génétique.....	14
6.3.1. PCR multiplex semi quantitative.....	15
6.3.2. MLPA.....	16
7. Traitements et prise en charge.....	16
7.1. Traitements fonctionnels et orthopédiques.....	16
7.1.1. Kinésithérapie.....	16
7.1.2. Autorééducation.....	16
7.1.3. Appareillage.....	17
7.2. Complications cardiaques.....	17
7.3. Complications respiratoire.....	17
7.4. Suivi psychologique.....	17
7.5. Nutrition.....	18
7.6. Médicaments spécifiques.....	18
7.6.1. Corticoïdes.....	18
7.6.2. Ataluren (Translama).....	18
8. Approches thérapeutiques et essais cliniques.....	18
8.1. Thérapie génique via la micro-dystrophine.....	19
8.2. Saut d'exon / modification d'épissage.....	22
8.3. Translecture des codons stop.....	24
8.4. Thérapie cellulaire.....	25
9. Conseil génétique et diagnostic prénatal.....	26
9.1. Conseil génétique.....	26
9.2. Diagnostic prénatal.....	26
Partie 2 : Méthodologie	
I. Description de la population et de type d'étude.....	27
II. Examen clinique.....	27
III. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	27
Partie 3 : Résultats et discussion	
I. Etude épidémiologique.....	30
1. Origine.....	30
2. Sexe.....	31
3. Age.....	31

4. Propositus.....	34
5. Consanguinité.....	35
6. Signes de début.....	36
7. Retard de marche et de langage.....	37
8. Atteintes cardiaques.....	38
9. Atteintes cognitives.....	38
10. Atteintes respiratoires.....	39
11. Atteintes musculaires.....	40
12. Déformations squelettiques.....	40
13. Examens complémentaires.....	41
14. Bilan biologique.....	42
15. Analyse moléculaire.....	43
16. Prise de traitement.....	45
II. Discussion.....	46
Conclusion et perspectives.....	48
Références bibliographiques.....	50
Résumés	

Listes des figures

Figure 1 :	Localisation du gène DMD sur le bras court du chromosome x.....	2
Figure 2 :	La dystrophine au niveau de la membrane cellulaire et le complexe DGS.....	3
Figure 3 :	Schéma des domaines structuraux de la dystrophine.....	3
Figure 4 :	Transmission récessive liée à l’X du gène DMD.....	6
Figure 5 :	Aspects clinique. Enfants atteints de maladie de Duchenne.....	7
Figure 6 :	Biopsie musculaire d’un patient atteint de myopathie de Duchenne.....	8
Figure 7 :	Schéma récapitulatif des mécanismes pathogéniques de la DMD.....	11
Figure 8 :	Exemple de mutations hors phase et en phase.....	12
Figure 9 :	Stratégie du diagnostic de la DMD.....	13
Figure 10 :	Stratégie générale d’analyse génétique.....	15
Figure 11 :	Approches thérapeutiques à l’essai de la MD.....	19
Figure 12 :	Principe de la thérapie génique.....	20
Figure 13 :	Etapes de la thérapie génique via la micro-dystrophine.....	21
Figure 14 :	Principe du saut d’exon.....	22
Figure 15 :	Schéma explicatif du saut de l’exon 52 par un Oligonucléotide anti sens spécifique, qui permet de raccorder les exons 50 et 53 qui sont compatibles.....	23
Figure 16 :	Translecture du codon stop.....	24
Figure 17 :	Réparation des patients selon leur origine.....	30
Figure 18 :	Réparation des patients selon leur sexe.....	31
Figure 19 :	Réparation des cas Propositus	34
Figure 20 :	Réparation des malades selon le caractère sporadique ou familial.....	35
Figure 21 :	Réparation des patients selon le phénomène de la consanguinité.....	35

Figure 22 :	Signes de début observés chez nos malades.....	36
Figure 23 :	Signes de Gowers.....	37
Figure 24 :	Histogramme représentant le pourcentage des malades qui ont un retard de la marche et de langage.....	37
Figure 25 :	Réparation des patients selon leur type d'atteinte cardiaque.....	38
Figure 26 :	Réparation des patients selon leur type d'atteinte cognitifs.....	38
Figure 27 :	Secteur représentant le pourcentage des atteintes respiratoires.....	39
Figure 28 :	Réparation des patients selon leurs atteintes musculaires.....	40
Figure 29 :	Réparation des patients selon leurs déformations squelettiques.....	40
Figure 30 :	Histogramme représentant les pourcentages des examens faits par les malades.....	41
Figure 31 :	Histogramme représentant le taux des CPK et LDH.....	42
Figure 32 :	Distribution des exons délétés chez nos patients.....	44
Figure 33 :	Prise du traitement chez les malades.....	45

Liste des tableaux

Tableau 1 :	Répartition des malades selon l'âge de début de la maladie, de la perte de la marche et l'âge actuel.....	31
--------------------	---	----

Liste des abréviations

AAV :	Vecteur viral Adéno-Associé.
ADN :	Acide désoxyribonucléique.
AFM :	Association française contre les myopathies.
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché.
AON :	Oligonucléotide anti-sens.
ARN :	acide ribonucléique.
ARNm :	Acide ribonucléique messenger.
BBA :	Bordj Bou Arreridj.
bFGF :	basic Fibroblast Growth Factor.
Ca :	Calcium.
CHUC :	Centre Hospitalier Universitaire-Constantine.
CK :	Créatine kinase.
CNO :	Compléments Nutritionnels Oraux.
CPK :	Créatine Phosphokinase.
DGC :	Dystrophine-glycoprotéine complexe.
DMD :	Dystrophie Musculaire de Duchenne.
ECG :	Electrocardiogramme.
EFR :	Explorations Fonctionnelles Respiratoire.
EMA :	Agence Européenne du Médicament.
EMG :	Electromyogramme.

FRE :	Fauteuil Roulant Electrique.
IEC :	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion.
IRM :	Imagerie par Résonance Musculaire.
LDH :	Lactases déshydrogénases.
MD :	Myopathie de Duchenne.
MDA :	Muscular Disorders Association.
MLPA :	Multiplex Ligation-dependent Prob Amplification.
nNOS :	Neuronal nitric oxide synthase.
NSAA :	North Star Ambulatory assesement.
PCR :	Polymérase Chain Réaction.
PTC Therapeutics :	société pharmaceutique Américaine spécialisée dans le développement de médicaments à petites molécules administrés par voie orale et de thérapies géniques.
PTC :	Contrôle post-transcriptionnel.
PUL :	Performance of the Upper Limb.
QMPSF :	Quantitative Multiplex PCR of Short Fluorescent Fragments.
TSA :	Troubles du Spectre Autistique.
VNI :	Ventilation Non Invasive.



INTRODUCTION



Faisant partie des maladies rares et incomprises d'étiologie génétique avec une prédominance masculine variable, la maladie de la dystrophie musculaire de Duchenne est une maladie d'origine génétique qui touche l'ensemble des muscles de l'organisme (muscles squelettiques, muscle cardiaque et certains muscles lisses) : il s'agit d'une myopathie. Elle est due à une anomalie dans le gène DMD, qui est situé sur le chromosome X. Cette anomalie entraîne l'absence d'une protéine qui est la dystrophine (Konagaya et al., 1995).

La DMD est la forme la plus grave de tous les types des myopathies musculaires, la dégénérescence progressive des cellules musculaires et autres engendre un handicap totale chez l'enfant atteint dès son enfance ce qui bascule sa vie, lui rendre dépendant des autres, lui prive de vivre une vie normale et faire des activités basiques et même de faire ses besoins minimes. Cette maladie rare a une prévalence de 7,1 cas pour 100 000 hommes et de 2,8 cas pour 100 000 dans la population générale (Crisafulli et al., 2020).

Nous avons remarqué qu'à Constantine, peu d'études ont été menées sur cette maladie et rares sont ceux qui la connaissent, ce qui a suscité notre intérêt à choisir ce thème.

Les objectifs de ce travail sont :

- décrire les principales caractéristiques de cette maladie neuromusculaire.
- faire une étude épidémiologique, statistique et descriptive au niveau de C.H.U de Constantine en englobant tous les paramètres disponibles pour faciliter les recherches sur cette maladie dans la région de l'Est Algérien et pouvoir déterminer les mesures de prise en charge qu'on en manque,
- présenter une information générale sur ce qui peut être fait sur le plan médical, psychologique, social et dans la vie quotidienne et faciliter le diagnostic lorsqu'on a une DMD.

Ce mémoire s'articule en trois parties principales :

- Une revue bibliographique qui représente des explications de tous les éléments de littérature abordés en rapport avec le thème.
- Une partie méthodologie pour expliquer notre méthode de travail et décrire la population qu'on a étudié.
- Une partie résultats et discussion où on a présenté tous les résultats obtenus accompagnés par des discussions interprétatives.



**REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE**



Cette première partie majeure dans la rédaction de ce mémoire consiste à définir les concepts fondamentaux abordés dans le cadre du thème choisis y compris une description approfondie de la DMD, ses différentes manifestations, sa physiopathologie, les diverses stratégies suivies en diagnostic ainsi que les techniques approuvées du traitement les plus récentes.

1. Définitions

1.1. Myopathie de Duchenne (MD)

Les dystrophies musculaires font référence à un groupe de maladies musculaires héréditaires (Hoffman et al, 1987). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), doit son nom au Docteur Guillaume Duchenne qui en fit sa description en 1858 (Duchenne, 1867). Est la forme la plus fréquente des dystrophies musculaires presque partout dans le monde (Topaloglu, 2013). Et la plus sévère avec une incidence estimée à une naissance sur 3500 garçons (Centers for Disease and Prevention, 2009).

C'est une maladie génétique transmise de manière récessive, lié à une mutation anormale du gène DMD situé au niveau du chromosome X dans la bande Xp21 (fig.1), codant une protéine appelée Dystrophine qui est responsable du maintien de l'architecture cellulaire des muscles (Konagaya et al., 1995).

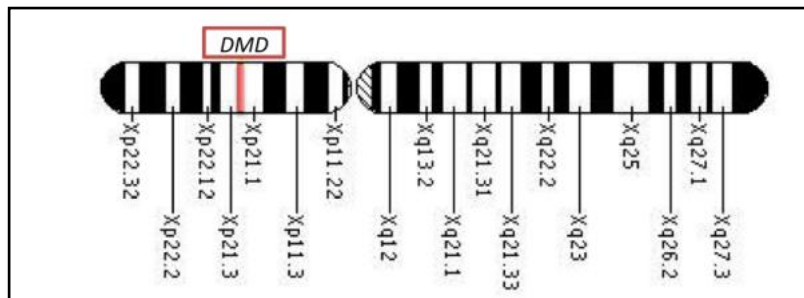


Figure 1 : Localisation du gène DMD sur le bras court du chromosome X (Nicolas, 2012)

1.2. Dystrophine

La dystrophine est une protéine normalement présente sous la membrane cellulaire, de toutes les fibres musculaires (lisse, strié, ou cardiaque) principalement, sur la face interne du sarcolemme. Et fait partie d'un grand complexe appelé dystrophine-glycoprotéine complexe (DGC) (fig.2). Avec ses 3685 acides aminés, la dystrophine est l'une des plus grandes protéines humaines, encodée par le gène DMD (2,4Mb) situé sur le chromosome X et composé de 79 exons (Nicolas, 2012).

La dystrophine est généralement décrite comme une protéine filamenteuse composée de quatre grands domaines : le domaine de liaison à l'actine (ABD), le domaine central avec ses 24 répétitions, la région riche en cystéine et le domaine C-terminal (Koenig, 1988 ; Blake, 2002). Cependant, cette description de la dystrophine est peu détaillée et ne permet pas de distinguer les domaines structuraux des domaines de liaison (fig.3).

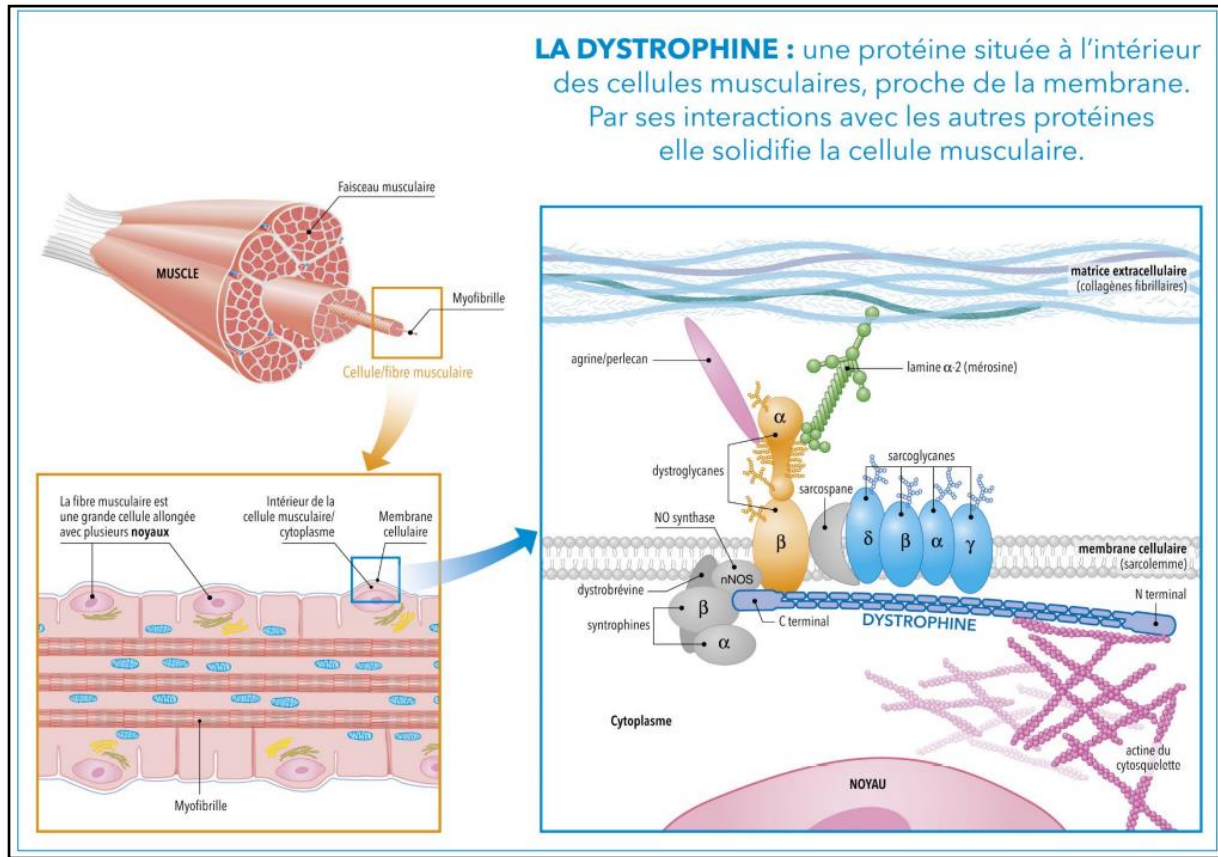


Figure 2 : La dystrophine au niveau de la membrane cellulaire et le complexe DGS (AFM-Téléthon, 2021).

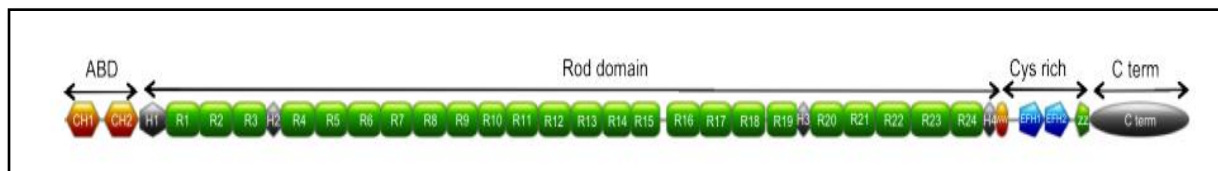


Figure 3 : Schéma des domaines structuraux de la dystrophine (Nicolas, 2012).

2. Aspects historiques

Les premières descriptions de cas de myopathie de Duchenne (DMD) remontent à la première moitié du 19^{ème} siècle (pour une revue historique cf. [Tyler 2003]). Giovanni

Semmola aurait décrit le premier cas de myopathie de Duchenne en 1829 mais son article original ayant été perdu, c'est à Charles Bell qu'est attribuée la première description en 1830. Ces premières descriptions succinctes rapportent une fatigue progressive débutant dans la petite enfance et touchant d'abord les membres inférieurs sans symptômes nerveux indiquant qu'il n'y a pas d'atteinte de la moelle épinière.

Il faudra attendre 1847 et Richard Partridge pour obtenir un premier examen pathologique à l'occasion d'un séminaire à la « Pathological Society of London ». Il examina deux frères présentant les mêmes symptômes de faiblesse commençant par les bras et les jambes. Il releva que leurs sœurs n'étaient pas atteintes et fut le premier à examiner les muscles (à l'œil nu). Cependant, la description qu'il fait de son patient est tellement brève qu'il est pratiquement impossible d'être sûr qu'il s'agit bien d'un cas de DMD.

C'est en 1851 que le premier examen clinique et pathologique non ambigu de DMD est décrit dans l'article d'Edward Meryon sous le nom de "progressive muscular weakness". Duchenne examina son premier cas de DMD en 1858 et le décrivit en 1861 dans son livre sous le nom de Paraplégie hypertrophique de l'enfance de cause cérébrale puis Paralysie pseudo-hypertrophique musculaire.

Grâce à l'emporte-pièce histologique qu'il fabriqua en 1865, Duchenne put réaliser des biopsies plus sûres et moins invasives qu'auparavant. Duchenne fut le premier à décrire les principales caractéristiques cliniques de la DMD :

- Faiblesse musculaire au début de la maladie, généralement dans les membres inférieurs.
- Lordose et marche dandinante.
- Hypertrophie des muscles (second stade).
- Aggravation progressive et généralisation de la maladie (troisième stade).
- Diminution ou absence de contractions musculaires aux stimuli électriques (stade avancé).
- Absence de fièvre, de troubles sensoriels, de problèmes de vessie et intestinaux durant la maladie (Nicolas, 2012).

3. Épidémiologie

3.1. Prévalence

Les études épidémiologiques permettent notamment de déterminer la prévalence d'une maladie, c'est-à-dire le nombre de cas (nouveaux et anciens) de la maladie à un moment donné. Elles sont importantes pour aider à la prise de décision des autorités de santé.

Dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), peu d'études épidémiologiques ont été menées jusqu'à présent et leur qualité n'a pas été évaluée. C'est pourquoi une équipe italienne a effectué une revue systématique de tous les articles médico-scientifiques publiés jusqu'au 1er octobre 2019 portant sur l'épidémiologie de la DMD dans le monde. Elle a retenu une quarantaine d'études qui lui ont permis d'estimer la prévalence mondiale de la DMD, avec :

- une prévalence de 7,1 cas pour 100 000 hommes et de 2,8 cas pour 100 000 dans la population générale.
- une prévalence à la naissance de 19,8 pour 100 000 naissances masculines vivantes (Crisafulli et al., 2020).

➤ **Influence de l'âge**

La DMD débute à la naissance, les premiers symptômes apparaissant vers 3 ans et qui consiste à un retard psychomoteur, une démarche anormale et un taux de créatine kinase sérique élevé dans les muscles (Desguerre, 2009).

Sans historique familial, la maladie est diagnostiquée aux environs de 5 ans (Zalaudek, 1999). Un patient est considéré comme myopathe de Duchenne s'il perd la marche avant 12 ans. Les patients DMD acquièrent généralement la marche plus tard que la normale (à 18 mois en moyenne) ; Ils perdent la capacité à se relever du sol aux environs de 8 ans. Tous les patients développent une scoliose entre 9 et 16 ans et ont une fonction respiratoire décroissante à partir de 10 ans (Desguerre, 2009). L'atteinte cardiaque des myopathes de Duchenne est souvent asymptomatique jusqu'à 15 ans (Connuck, 2008). Les patients DMD ont également des problèmes nutritionnels et 40% des patients présentent une obésité avant 12 ans (Willig, 1993) alors que 44% des plus de 18 ans sont dénutris (Mok, 2006).

Une étude d'Eagle (Eagle, 2007) estime l'âge moyen de décès à 27 ans, soit dix ans de plus que les premiers patients décrits au 19^{ème} siècle (Jeppesen, 2003).

➤ **Influence de sexe :**

La DMD c'est une maladie génétique à transmission récessive lié au chromosome X, seuls les garçons ayant l'anomalie génétique sur un chromosome X sont atteints. Les femmes qui ont un chromosome X porteur d'une anomalie ne présentent aucune gêne, sauf exception ; l'anomalie génétique peut se transmettre à leurs descendances (fig.4), (AFM-Téléthon, 2021).

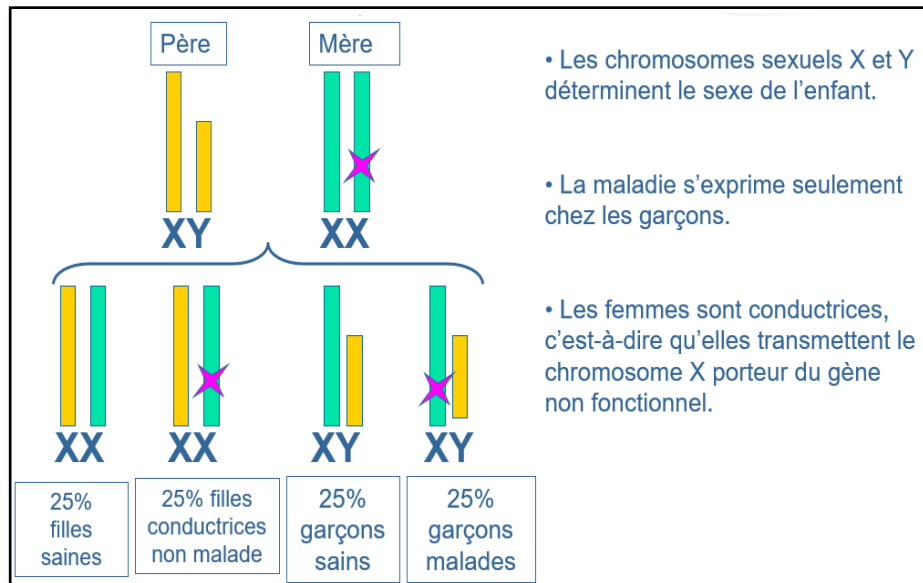


Figure 4 : Transmission Récessive liée à l'X du gène DMD (Chaussonot, 2016).

3.2. Incidence

3.2.1. Dans le monde

Une incidence de 1 sur 3500 nouveau-nés de sexe masculin (Emery, 1991) et une médiane de survie de 24 ans (Rall et al., 2012).

3.2.2. En Algérie

Le docteur Abdelkader Bouras (PDT de l'association SHIFA) a déclaré qu'il a été répertorié entre 30 000 et 50 000 malades neuromusculaires dont un taux important de ceux atteints de la myopathie de Duchenne (Le courrier d'Algérie, 2019).

4. Manifestations cliniques de la myopathie de Duchenne

4.1. Manifestations musculaires

La maladie se manifeste rarement avant l'âge de 3 ans. Le garçon commence à tomber et a des difficultés à se relever. Une faiblesse musculaire symétrique touchant plus les muscles proximaux que distaux due à une dégénérescence du tissu musculaire, gagne progressivement les membres inférieurs (bassin et haut de la cuisse), entraînant des difficultés pour courir et monter les escaliers, ainsi que des chutes fréquentes. Elle touche ensuite les muscles du dos et les membres supérieurs (omoplate et épaule), avec des difficultés pour attraper des objets en hauteur et lever les bras. Les muscles du dos étant situés le long de la colonne vertébrale, leur affaiblissement entraîne une scoliose (fig.5), (INSERM, 2017).



Figure 5 : Aspects cliniques. Enfant atteint de maladie de Duchenne (Fernandez, 2010).

A. Attitude en hyperlordose.

B. Marche sur la pointe des pieds et légère hypertrophie des mollets.

C. Adulte de phénotype Duchenne : présence d'une hypertrophie des mollets.

4.1.1. Caractéristiques histologiques

Les biopsies musculaires des patients atteints de myopathie de Duchenne montrent des amas de fibres musculaires nécrosées ou dégénérées. Ces fibres musculaires sont souvent entourées de macrophages et de lymphocytes CD4+. De petites fibres immatures avec un noyau central sont également observées indiquant une régénération des myoblastes (fig.6), (Schmalbruch, 1984 ; McDougall, 1990 ; Deconinck ,2007).

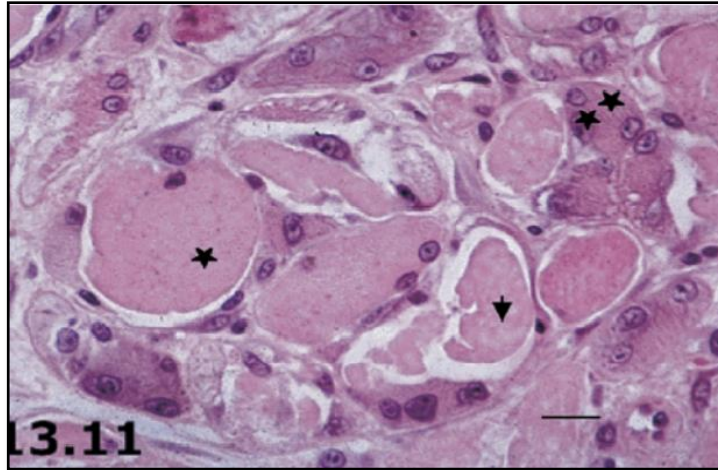


Figure 6 : Biopsie musculaire d'un patient atteint de myopathie de Duchenne (Nicolas, 2012).

Les fibres musculaires dégénérées ou nécrotiques (flèches) sont souvent observées en clusters entourées par des macrophages et des lymphocytes CD4+ (étoiles).

De petites fibres immatures avec un noyau central sont présentes (étoile double) (Deconinck, 2007).

Les causes de cette modification des cellules musculaires des patients sont encore méconnues. Cependant plusieurs hypothèses, maintenant admises, permettent d'en comprendre certains aspects.

4.2. Manifestations pulmonaires

Les muscles respiratoires sont également touchés par la maladie, leur atteinte s'exprime tardivement, après l'âge de 12 ans en moyenne (PNDS, 2019).

L'altération de leur fonction est accentuée par la survenue d'une déformation de la colonne vertébrale qui gêne la respiration. Cela entraîne des difficultés à expectorer, un encombrement, une impression de souffle court et la survenue fréquente d'infections (bronchites, pneumonies). En outre, l'atteinte des muscles abdominaux rend la toux moins efficace pour dégager les voies respiratoires (INSERM, 2017).

4.3. Manifestations cardiaques

La maladie s'accompagne également d'une atteinte du muscle cardiaque qui se contracte moins efficacement. Cette atteinte survient à un âge variable et souvent de façon silencieuse. Elle peut se manifester par un essoufflement anormal et des palpitations. Mais le plus souvent, elle est découverte au cours d'examens de contrôle (pratiqués au moins une fois par an). Il s'agit de l'une des complications majeures de la maladie, conduisant à une insuffisance cardiaque (INSERM, 2017).

Cette atteinte conditionne le pronostic vital même si elle est parfois masquée par la sévérité clinique de l'atteinte musculaire ou respiratoire. Des anomalies électrophysiologiques et une dysfonction ventriculaire gauche sont observées, respectivement en rapport avec une fibrose du tissu de conduction et du muscle myocardique. La dysfonction ventriculaire gauche aboutit à une cardiomyopathie dilatée qui, chez les patients de type Duchenne, est quasi constante après l'âge de 20 ans (Fernandez et al., 2010).

4.4. Manifestations digestives

La maladie entraîne enfin une atteinte des muscles du tube digestif associée à des troubles du transit intestinal qui sont accrus par l'immobilisation et le manque de verticalisation. Le muscle lisse de l'intestin peine à faire progresser les aliments, avec une tendance à la constipation. Ces troubles peuvent aller de simples ballonnements à des douleurs abdominales, voire à des complications graves comme une occlusion intestinale. Une alimentation équilibrée et riche en fibres est nécessaire dès le plus jeune âge 5 (INSERM, 2017).

4.5. Manifestations cognitives

L'atteinte cognitive dans la DMD est classique et peut être dans 10 % des cas le mode de révélation de la myopathie de Duchenne. L'absence ou la diminution des transcrits de la dystrophine dans le système nerveux principalement dans les dendrites des cellules pyramidales du cortex et de l'hippocampe, ainsi que dans les cellules de Purkinje du cervelet conduit à des déficits cognitifs variables (Muntoni et al., 2003 et Mehler, 2000).

Depuis la description initiale de Duchenne en 1868, un déficit cognitif a été mis en évidence avec un QI moyen de 85 chez les patients avec 30 % des patients présentant un QI inférieur à 70. Il existe une dissociation des QI verbal et performance en faveur du QI performance, contrairement à ce qui pourrait être attendu (différentielle de 5 à 8 points). Il existe une prévalence plus élevée des troubles envahissants du développement chez les patients DMD avec une prévalence de 4/100 vs 1,6/1000 dans la population générale et un taux estimé à 18 % de TSA (troubles du spectre autistique) dans la dernière étude (Ricotti et al., 2015).

5. Physiopathologie de la DMD

5.1. Éléments de pathogénie

La DMD est causée par l'absence de dystrophine secondaire à une mutation sur le gène DMD qui entraîne l'apparition prématurée d'un codon stop. Les ARNm résultant de sa traduction sont par conséquent en très grande partie éliminés par les mécanismes de régulation cellulaire (dégradation des ARNm non-sens) (Muntoni et al, 2003). Ainsi il n'y a pas ou très peu de traduction, et la dystrophine est donc absente (on peut parfois détecter une très faible quantité de protéine tronquée).

▪ Phase I

L'absence de dystrophine entraîne la désorganisation du complexe dystrophine-glycoprotéines et conséquemment celle des costamères, qui sont des structures cytosquelettiques auxquelles il prend part et qui relie le sarcolemme au disque Z des myofibrilles (Ervasti, 2007).

Il s'ensuit une instabilité membranaire avec augmentation de la perméabilité du sarcolemme, ce qui a pour conséquence la fuite dans le milieu extracellulaire de composants intracellulaires, notamment d'enzymes comme la créatine kinase (d'où les concentrations sériques élevées rencontrées chez les patients) (Allen et Whitehead, 2011) et de composants profibrotiques.

L'instabilité membranaire se traduirait également par une perturbation du fonctionnement de canaux membranaires (notamment de canaux calcium activés par étirement (Allen et Whitehead, 2011), et possiblement de récepteurs à l'acétylcholine via des interactions anormales avec le cytosquelette dont la résultante est un afflux important de calcium après une contraction musculaire (des concentrations élevées sont détectables en région sous-sarcolemmale). Cet influx de calcium initie la dégénérescence myocytaire, principalement via la rupture de myofibrilles suite à une hypercontraction (fibres hyalines), la perturbation du fonctionnement mitochondrial et l'activation de protéases calcium-dépendantes, qui aboutissent à la mort cellulaire (Emery, 2002). On assiste souvent à des phénomènes de nécrose groupée des fibres adjacentes.

Des phénomènes compensateurs physiologiques activent la régénération musculaire via le recrutement de cellules de réserve, cellules satellites en particulier, et il s'ensuit ainsi des cycles de nécrose-régénération qui caractérisent la phase I de la DMD (Hoffman et Gorospe, 1991).

▪ Phase II

La phase II correspond à l'évolution délétère de la maladie, et consiste essentiellement en deux mécanismes (Hoffman et Gorospe, 1991) :

- d'une part la prolifération active et extensive de tissu conjonctif endomysial et périmysial.
- d'autre part l'épuisement progressif des capacités de régénération du muscle, qui aboutissent à une perte de fibres.

La fibrose résulterait à la fois d'un phénomène physiologique de cicatrisation du muscle en réponse à la nécrose, activé par des cytokines inflammatoires, et d'un phénomène actif provoqué par la libération dans le milieu extracellulaire de molécules profibrotiques telles

que le bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) suite à l'augmentation de la perméabilité membranaire.

De plus, la prolifération de tissu conjonctif au sein du muscle rendrait plus difficile la bonne vascularisation du tissu musculaire et favoriserait ainsi les phénomènes de nécrose par 30 ischémie, entretenant ainsi un cercle vicieux qui conduit progressivement au remplacement du tissu musculaire qui ne se régénère plus par du tissu fibro-adipeux, et donc à l'installation d'une faiblesse musculaire caractéristique de la DMD (fig.7).

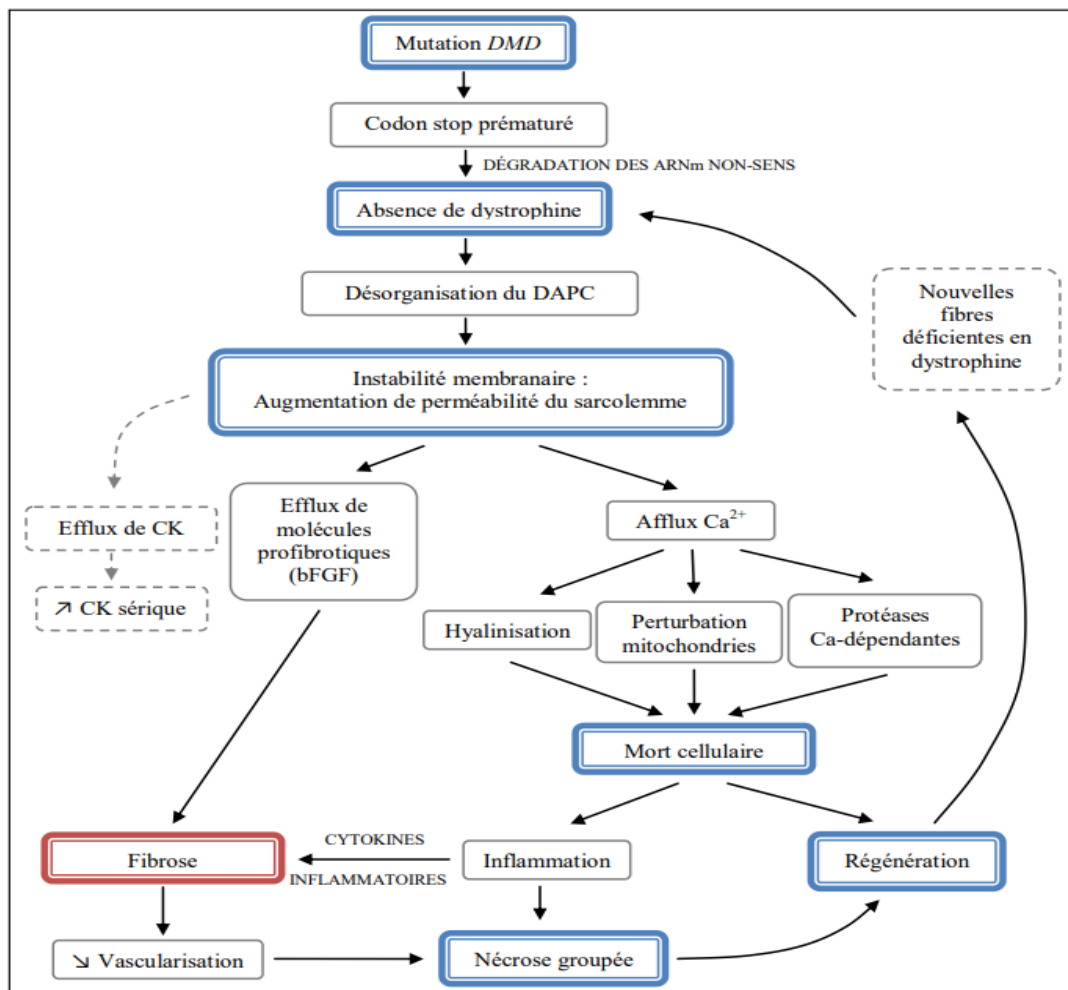


Figure 7 : Schéma récapitulatif des mécanismes pathogéniques de la DMD (Giniaux, 2015).

5.2. Mutations du gène DMD

Les mutations les plus courantes sont des délétions intragéniques d'un ou plusieurs exons (~70%). Une région hautement mutagène (point chaud) a été identifiée entre les exons 45 et 53. Les petites mutations (petites délétions, insertions et mutations ponctuelles) représentent 20% des cas répertoriés. Plus rarement, des duplications d'un ou plusieurs exons ont été rapportées (~10%).

Les mutations sont classées dans deux catégories :

- **Les mutations en phase (in-frame)**

La séquence codante du gène présente dans les exons est lue par codon (triplet de nucléotides) lors de la traduction de l'ARN messager en protéine, chaque codon correspondant à un acide aminé. Si une délétion d'exons entraîne la suppression d'un nombre entier de codons, la traduction de la protéine se fera sans décalage du cadre de lecture.

- **Les mutations hors-phase (out-of-frame)**

La protéine produite sera écourtée et présente dans les cellules. Dans le cas contraire, c'est-à-dire lorsque les exons supprimés contiennent un codon incomplet, le cadre de lecture est décalé et la traduction de la dystrophine sera interrompue par un codon stop (mutation hors phase) et entraînera la production d'une dystrophine tronquée dans sa partie C-terminale et qui sera rapidement dégradée (fig.8).

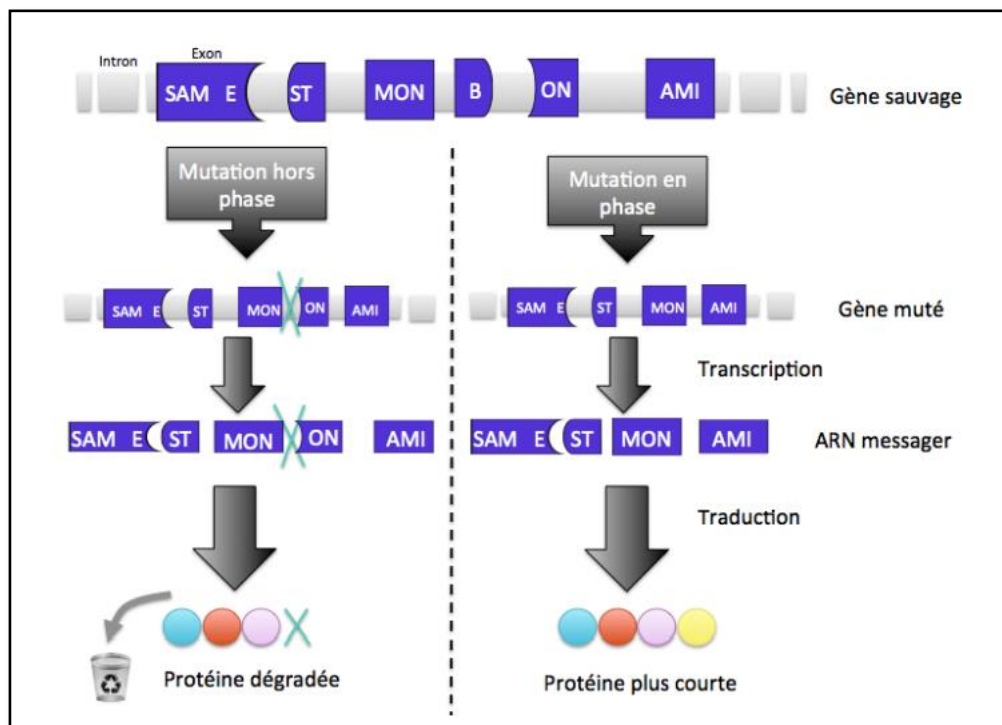


Figure 8 : Exemple de mutations hors phase et en phase (AFM, 2009).

6. Stratégie du diagnostic de la DMD

Toute la stratégie suivie pour accomplir le diagnostic de la MD récapitulée dans le schéma suivant :

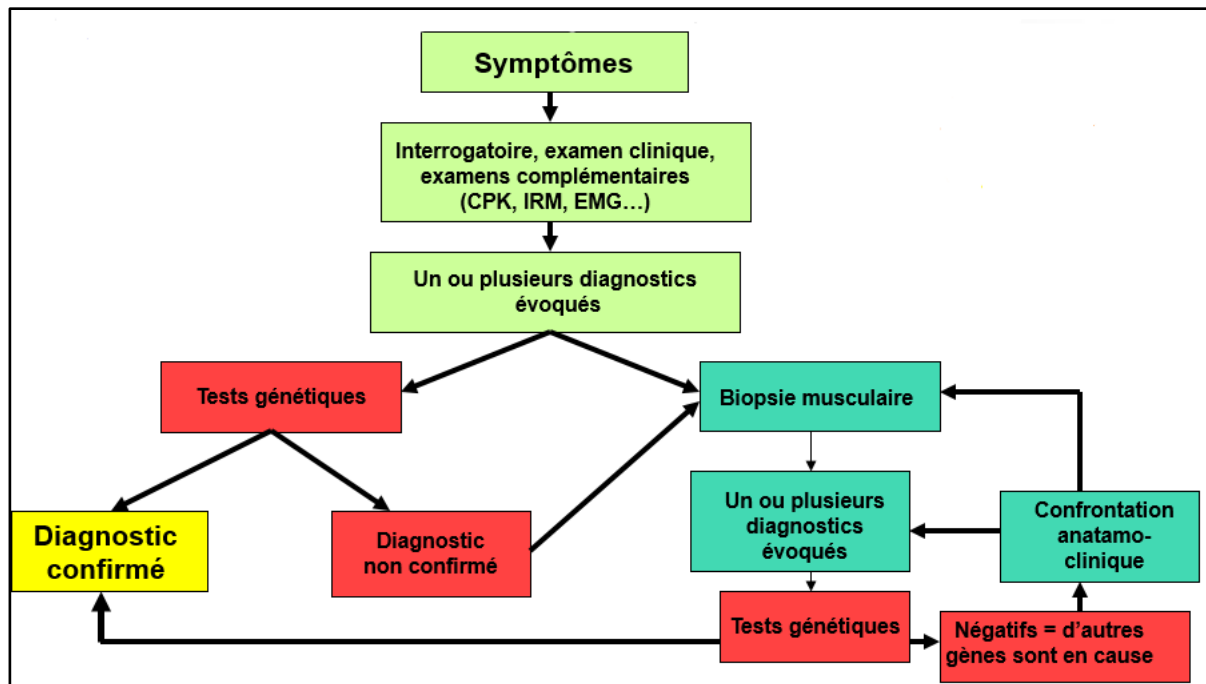


Figure 9 : Stratégie du diagnostic de la DMD (Chaussonot, 2016).

6.1. Examens paracliniques

6.1.1. Dosage enzymatique (prise du sang)

La prise de sang permet de doser certaines enzymes musculaires, les créatines phosphatases ou CPK. Cette enzyme reflète l'état du muscle. Quand le muscle est abîmé, il libère des CPK, et le taux de cette enzyme est donc très fortement augmenté dans le sang chez les enfants atteints de DMD et parfois aussi chez la mère porteuse de l'anomalie génétique, leur taux est donc très augmenté (AFM, 2009).

6.1.2. Electromyogramme

Il est très utilisé chez l'adulte à la recherche d'anomalies myogènes dans les muscles proximaux. Il est aussi très intéressant pour le diagnostic différentiel avec les affections neurogènes et en particulier les formes adultes d'amyotrophie spinale.

Aux stades précoces, on observe des potentiels polyphasiques, tandis que l'aspect franchement myogène apparaît plus tardivement. La présence d'une activité spontanée est fréquente (Fernandez et al, 2010).

6.1.3. Imagerie musculaire

Scanner musculaire et plus récemment imagerie par résonance magnétique [IRM] est également plus utilisée chez l'adulte où les tableaux cliniques sont moins évocateurs. Le scanner musculaire confirme que l'on est face à une pathologie dystrophique, en montrant une

hypodensité sélective de certains muscles, en particulier le grand fessier et le quadriceps qui sont précocement et sévèrement touchés.

L'IRM musculaire est préférentiellement utilisée chez l'enfant. Si elle n'est pas vraiment utile pour le diagnostic, elle a l'avantage de permettre de suivre l'évolution de la maladie. Aux stades précoces, elle est le plus souvent normale. Progressivement, on observe une involution adipeuse des muscles (Fernandez et al., 2010).

6.2. Biopsie musculaire

La biopsie musculaire est réalisée au cours d'une petite intervention chirurgicale sous anesthésie locale. Depuis la découverte de la dystrophine en 1987, le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une absence complète ou quasi complète de dystrophine sur la biopsie musculaire ainsi que d'une anomalie, d'importance et de taille variables, au niveau du gène DMD codant la dystrophine (analyse génétique) (AFM, 2009).

➤ Biopsie du trophoblaste

En cas de grossesse d'une mère transmettrice, l'étude du liquide amniotique permet l'identification du sexe. S'il s'agit d'un garçon, la biopsie de trophoblaste permet de savoir s'il est ou non porteur de l'anomalie génique (Lavent, 2016).

6.3. Test génétique

L'analyse génétique en pratique nécessite une prise de sang à partir de laquelle l'ADN des cellules sanguines (globules blancs) est extrait puis étudié en laboratoire de génétique moléculaire (AFM, 2009).

L'analyse génétique est la méthode de référence et implique l'amplification multiplex de sondes dépendant de ligation permette d'identifier des délétions et duplications d'exon(s) et le séquençage complet des gènes visant à détecter des petites délétions et duplication et des mutations non-sens ou ponctuelles (Pula et al., 2020).

Voici un schéma explicatif de la stratégie générale suivie dans l'analyse génétique :

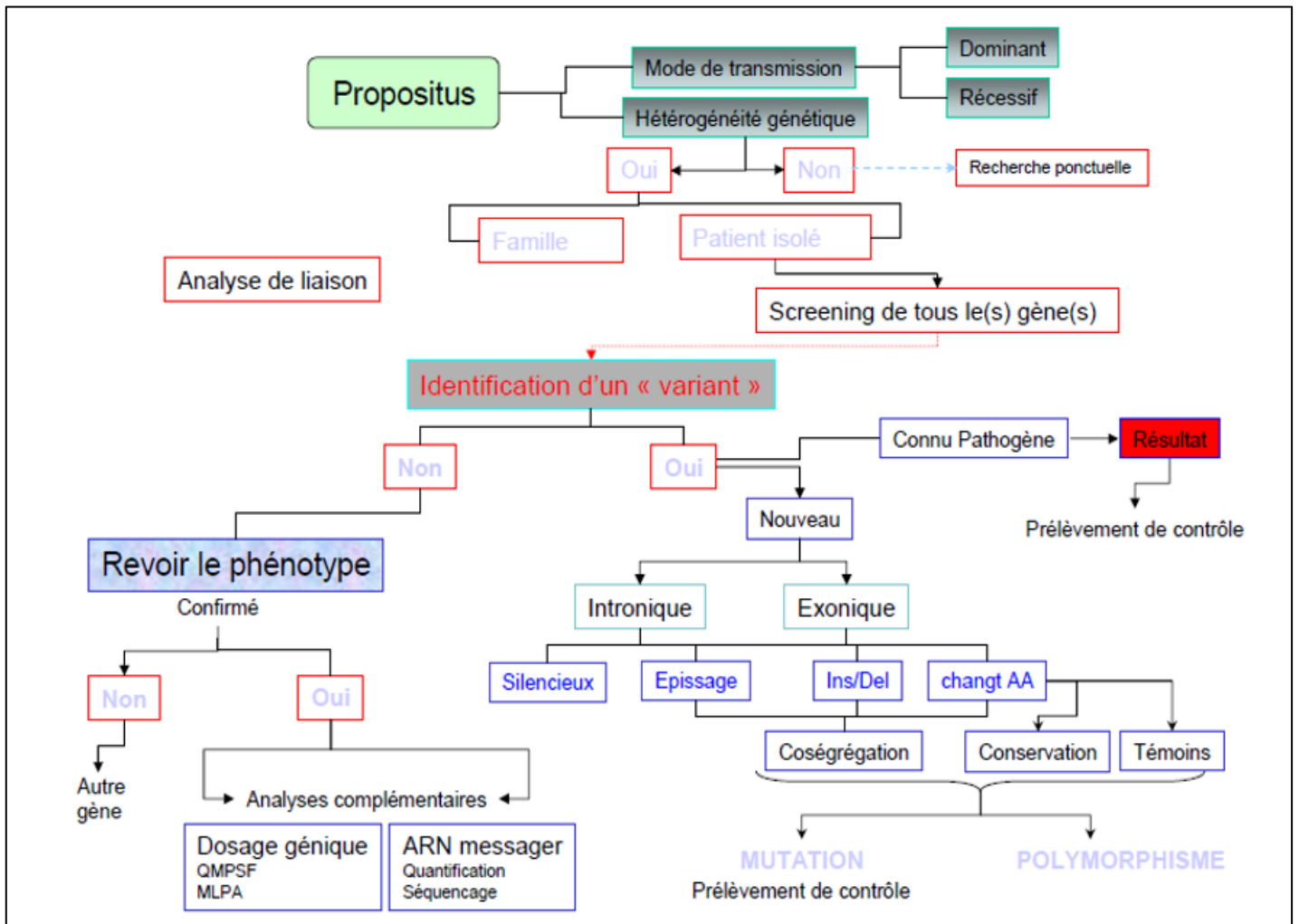


Figure 10 : Stratégie générale d'analyse génétique (Chaussonot, 2016).

Les méthodes les plus couramment utilisées actuellement sont les PCR multiplex semi quantitatives et la MLPA (Multiplex Ligation-dependent Prob Amplification). Elles permettent donc de détecter tous les grands remaniements (délétion ou duplication d'un ou plusieurs exons).

6.3.1. PCR multiplex semi quantitative

La PCR semi-quantitative est une PCR multiplex qui étudie en deux jeux d'amorces 44 exons du gène de la dystrophine à partir de l'acide désoxyribonucléique (ADN) extrait des leucocytes du patient. Cette technique est basée sur l'interruption de la PCR en phase exponentielle. Deux jeux de fragments de tailles différentes marqués par un fluorochrome sont obtenus et analysés sur le séquenceur automatique. Les aires de chaque pic sont comparées entre elles et avec un ADN témoin. Cette technique est la version moderne de la PCR multiplex élaborée en 1988 par Chamberlain qui a mis au point cette technique rapide pour

détecter les délétions en co-amplifiant au cours d'une même réaction les exons les plus fréquemment délétés dans la DMD.

6.3.2. MLPA

La MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) est une nouvelle technique à haute résolution qui permet de détecter des variations dans le nombre de copies de séquences génomiques. Elle permet la détection de remaniements génétiques par l'amplification simultanée d'environ 40 séquences cibles. La quantité relative de chaque produit de PCR est proportionnelle au nombre de copies de la séquence cible dans la matrice initiale. Les différences de taille des produits permettent leur séparation sur un séquenceur automatique, et les aires et tailles des pics sont quantifiées. Étant donné qu'il existe une sonde par exon et que le gène de la dystrophine contient 79 exons et un promoteur, il faut réaliser deux lots de sondes différentes de MLPA et donc faire deux fois la technique pour chaque patient pour couvrir l'ensemble des exons (Fernandez et al, 2010).

7. Traitements et prise en charge

Actuellement les recherches ont mené à des résultats positifs concernant les techniques de traitement mises en essais cliniques, mais avant qu'elles seront disponibles pour tout le monde il existe uniquement des traitements symptomatiques ne permettant pas de prolonger la vie des patients au-delà de 30 ans

Le traitement est avant tout palliatif : prévention des rétractions, apport des aides techniques, kinésithérapie, surveillance cardiaque, orthopédie. Cette prise en charge pluridisciplinaire est indispensable : elle permet à l'enfant de conserver sa qualité de vie en limitant les conséquences de la maladie. On parle aussi de traitements freinateurs (ils permettent de ralentir la progression de la maladie) (PNDS, 2019).

7.1. Traitements fonctionnels et orthopédiques

7.1.1. Kinésithérapie

Elle comporte une mobilisation passive et un travail actif-aidé, ciblés sur les muscles les plus déficitaires. Le nombre de séances hebdomadaires est un compromis et peut être associée à des séances de balnéothérapie (Faure, 2001).

7.1.2. Autorééducation

Guidée par la kinésithérapie, l'autorééducation est réalisée par les parents et par l'enfant. Elle comporte des étirements musculaires à réaliser au quotidien, le soir au moment du coucher ou à la sortie du bain. Il faut encourager une activité physique sportive adaptée (Faure, 2001).

7.1.3. Appareillage

L'appareillage sera discuté selon l'évolution motrice, en particulier des orthèses de posture de nuit pour les membres inférieurs sont préconisées pour limiter l'équin. Une verticalisation quotidienne peut être mise en place. Elle sera proposée même après l'arrêt de la marche, le meilleur compromis chez l'enfant DMD étant la verticalisation intégrée au fauteuil roulant électrique (FRE) (Faure, 2001).

7.2. Complications cardiaques

Le traitement préventif de la cardiomyopathie repose sur les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) aujourd'hui recommandés à titre systématique dès l'âge de 10 ans. La prescription de bêtabloquants peut être proposée chez les patients avec des palpitations, dans un contexte de tachycardie sinusale ou devant une extrasystolie ventriculaire. Le traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque n'est pas spécifique de la DMD. Il associe β -bloquants, IEC et diurétiques (PNDS, 2019).

7.3. Complications respiratoires

La prise en charge respiratoire doit commencer dès l'enfance, pour se poursuivre à l'âge adulte. Elle repose sur des interventions préventives et sur la ventilation mécanique (relaxateur de pression, VNI), sans oublier la prise en charge du déficit de la toux et des troubles de la déglutition. Les vaccinations contre la grippe (annuelle) et contre le pneumocoque sont recommandées (cf. calendrier vaccinal), de même qu'un traitement antibiotique énergique en cas d'infections des voies aériennes. Ventilation mécanique. La mise en œuvre d'une assistance ventilatoire a pour objectif de corriger l'hypoventilation alvéolaire et d'améliorer la qualité du sommeil, la fatigabilité. Une ventilation non invasive (VNI) par voie nasale nocturne, puis diurne et nocturne, est utilisée en première intention, jusqu'à la dépendance totale qui finit par poser la question de la ventilation invasive (trachéotomie). L'usage de la VNI chez les patients atteints de DMD a amélioré leur survie de plus de 10 ans, et même davantage si le patient a bénéficié d'une arthrodeèse, ce qui a été confirmé par une revue Cochrane actualisée parue en 2014, (PNDS, 2019).

7.4. Suivi psychologique

Un psychologue spécialisé en neuropsychologie, un psychologue clinicien ou encore un psychiatre sont en charge d'assurer un suivi psychologique indispensable en présence d'une telle pathologie, en accompagnant l'enfant et ses parents dans la recherche de sens et leurs questionnement face à la maladie, par exemple en réalisant un travail de psychoéducation chez ces derniers ou encore à travers de la remédiation cognitive (PNDS, 2019).

7.5. Nutrition

La prise en charge nutritionnelle doit laisser une large place à l'alimentation orale. Pendant la phase à risque d'obésité, les conseils délivrés porteront sur l'équilibre des repas. Lors de la phase à risque de dénutrition, la prise en charge s'attache à identifier et à traiter les différents facteurs favorisants. Des compléments nutritionnels oraux (CNO) peuvent être proposés lorsqu'une augmentation de l'apport calorique devient nécessaire (PNDS, 2019).

7.6. Médicaments spécifiques

7.6.1. Corticoïdes

Le traitement par corticoïdes améliore, à moyen terme (deux ans) la forme musculaire (Manzur et al, 2008). Il réduit le risque de survenue d'une atteinte cardiaque ainsi que la mortalité globale (Schram et al, 2013).

A ce jour, Aux États-Unis, 15 experts, médecins spécialistes de la DMD, s'accordent sur l'efficacité des corticoïdes pour freiner la progression de l'atteinte musculaire (perte de la marche repoussée de 1 à 3 ans) et pour retarder les complications de la maladie. Parmi ces 15 experts, 14 pensent que la prednisone et le déflazacort sont aussi efficaces. Mais les avis sont moins unanimes concernant leurs effets indésirables respectifs : le bénéfice sur la force motrice serait équivalent, mais la prise de poids plus importante avec la prednisolone et la survenue de cataracte plus fréquente avec le déflazacort (Rivera et al, 2020).

7.6.2. Ataluren (Translarna®)

L'ataluren (Translarna®) est le premier médicament à bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la DMD âgé de plus de 5 ans ambulant. Il concerne les 10% de patients environ dont la maladie résulte de mutations non-sens (ou « stop ») du gène de la dystrophine. Cette prescription ainsi que le suivi du patient doit être réalisés dans un centre référent labellisé.

L'AMM définitive dépendra des résultats supplémentaires à fournir à l'Agence Européenne du médicament (EMA) par le laboratoire PTC Therapeutics, d'ici septembre 2022. (Téléthon, 2021).

8. Approches thérapeutiques et essais cliniques

Actuellement et depuis plusieurs années, de nombreuses pistes de recherche sont suivies pour tenter de mettre au point un traitement curatif de la DMD, avec trois axes de recherche prioritaires (fig.11) :

- Produire de la dystrophine, c'est l'objectif des thérapies innovantes. Thérapie génique, saut d'exon et translecture des codons stop fournissent aux cellules musculaires les outils génétiques pour qu'elles puissent fabriquer de la dystrophine.
- Favoriser la régénération des muscles : c'est le but des thérapies cellulaires qui permettent, grâce à des cellules souches non malades, de reconstituer du muscle.
- Limiter les conséquences de l'absence de dystrophine sur l'organisme : c'est tout l'enjeu des médicaments plus classiques. Ils agissent à différents niveaux des tissus (musculaires, cardiaques, digestifs...) afin de limiter la fragilité des cellules musculaires qui ont perdu leur dystrophine : agir sur l'inflammation, la fibrose, l'oxygénation du muscle, augmenter la masse musculaire...etc.

D'autres approches comme l'édition du génome (genome editing) avec la technique CRISPR-cas9 sont en développement préclinique. CRISPR-cas9 permet de réparer directement la région défectueuse du gène sur l'ADN (Téléthon, 2021).

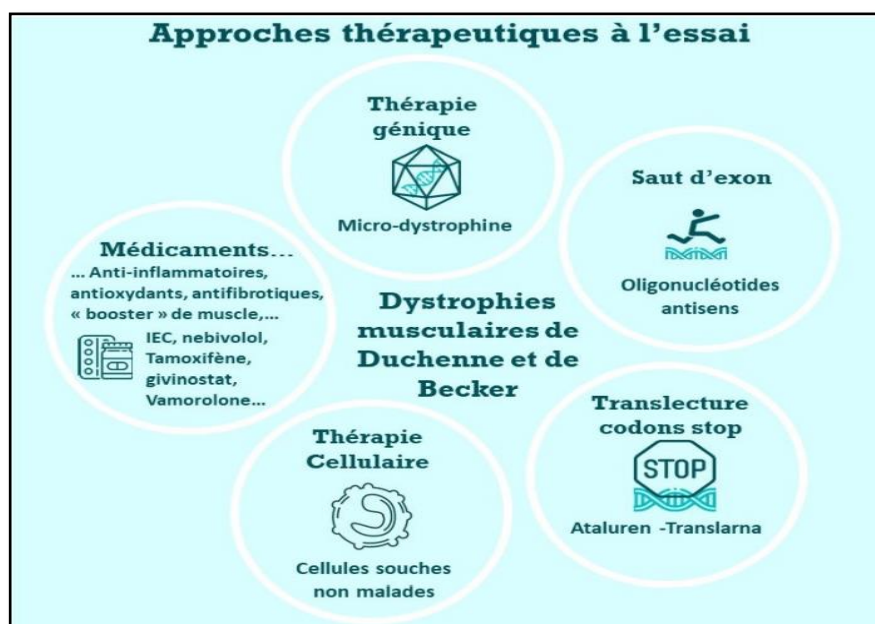


Figure 11 : Approches thérapeutiques à l'essai de la MD (Téléthon, 2021).

8.1. Thérapie génique via la micro-dystrophine

La thérapie génique consiste à administrer à l'organisme un gène thérapeutique qui permet la fabrication d'une protéine fonctionnelle dans les cellules cibles. Elle vise à apporter un gène thérapeutique (ou gène-médicament) dans des cellules où le gène est défectueux ou manquant, grâce à un vecteur viral adéno-associé (AAV) (Fig.12, 13).

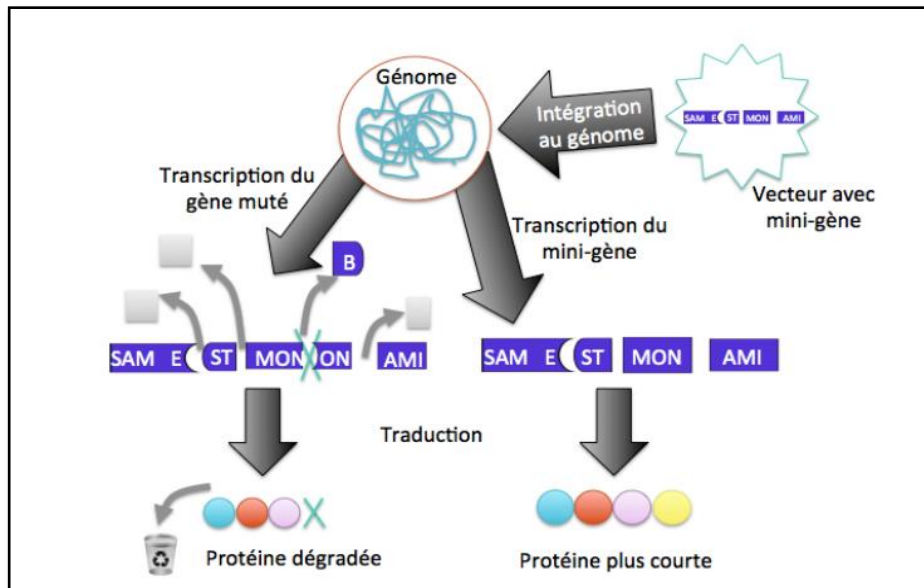


Figure 12 : Principe de la thérapie génique (Nicolas, 2012).

- Un mini-gène est encapsulé dans un vecteur et injecté dans l'organisme. Ce mini-gène s'intègre au génome et est transcrit puis traduit en une protéine plus courte. La traduction de ce mini-gène se fait en complément de la traduction du gène muté du patient (Nicolas, 2012).
- Dans la DMD : on utilise une version raccourcie du gène DMD codant la dystrophine, une micro ou mini-dystrophine, car le gène entier trop grand ne peut être transféré dans les vecteurs actuels. La protéine obtenue contient les zones fonctionnelles importantes pour se lier avec les protéines de la membrane des cellules musculaires et l'actine du cytosquelette (Téléthon, 2021).

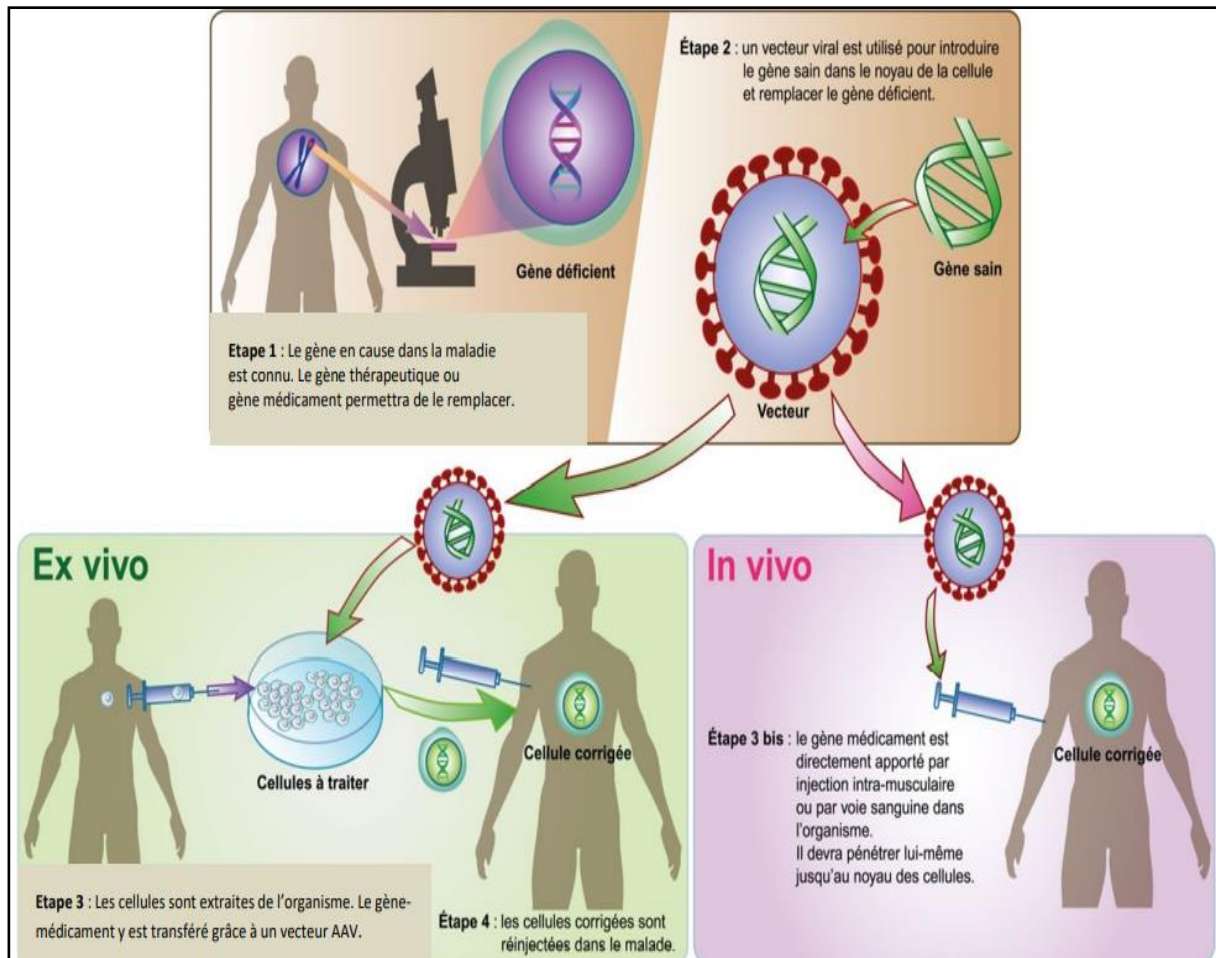


Figure 13 : Les étapes de la thérapie génique via la micro-dystrophine (Téléthon, 2021).

▪ Résultats récents

- Un meilleur maintien des performances fonctionnelles avec le traitement à forte dose (score de l'échelle NSAA augmenté de 3 à 3,7 points) comparés au déclin de 4 points de ce score chez les enfants contrôles. Les 3 enfants traités à faible dose améliorent leur score de 1 point.
- Une amélioration des performances à la marche avec le traitement : 37 versus 50 mètres parcourus en plus pour le faible versus la forte dose, (test de 6 minutes de marche). La cohorte contrôle perd 8,5 mètres de marche en 1 an.
- Une amélioration des capacités respiratoires (capacité vitale) avec le traitement : de 3,9 % avec la faible dose à 16,7% avec la forte dose. Celle-ci décline de 10,7% en moyenne, chez les contrôles.
- Une production de micro-dystrophine dans les muscles 3 mois après le traitement, de localisation normale sous la membrane et co-localisée avec nNOS et le bêta-sarcoglycane membranaire.

- Un impact positif sur la qualité de vie des participants à l'essai, au quotidien et sur le plan scolaire (interviews qualitatives) (Téléthon, 2021).

8.2. Saut d'exon / modification d'épissage

Le saut d'exon est une technique qui permet de rétablir un message génétique lisible du gène DMD lors d'un décalage du cadre de lecture de ce message du fait d'une anomalie génétique.

Cette technique utilise des oligonucléotides anti sens. Il s'agit d'un fragment d'ADN ou d'ARN, généralement synthétisé en laboratoire qui se lie spécifiquement à un pré-ARN messenger naturel (la séquence de l'oligonucléotide anti sens est complémentaire de celle du pré-ARN messenger). Il peut ainsi modifier le pré-ARN messenger (saut ou incorporation d'exon(s) en intervenant à l'étape de sa maturation (l'épissage) pour synthétiser l'ARN messenger mature (fig.14, 15).

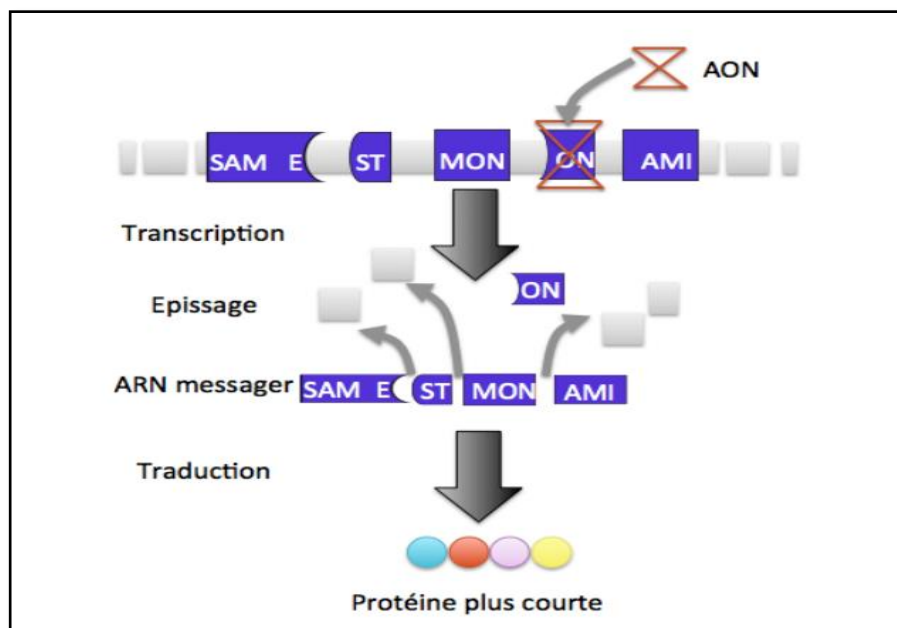


Figure 14 : Principe du saut d'exon (Nicolas, 2012).

- Un oligonucléotide anti-sens (AON) est inséré dans les cellules du patient. Cet AON vient empêcher la transcription de l'exon cible. L'absence de l'exon cible dans l'ARN messenger permet de recalibrer le cadre de lecture de la protéine et ainsi produire une protéine plus courte non dégradée.

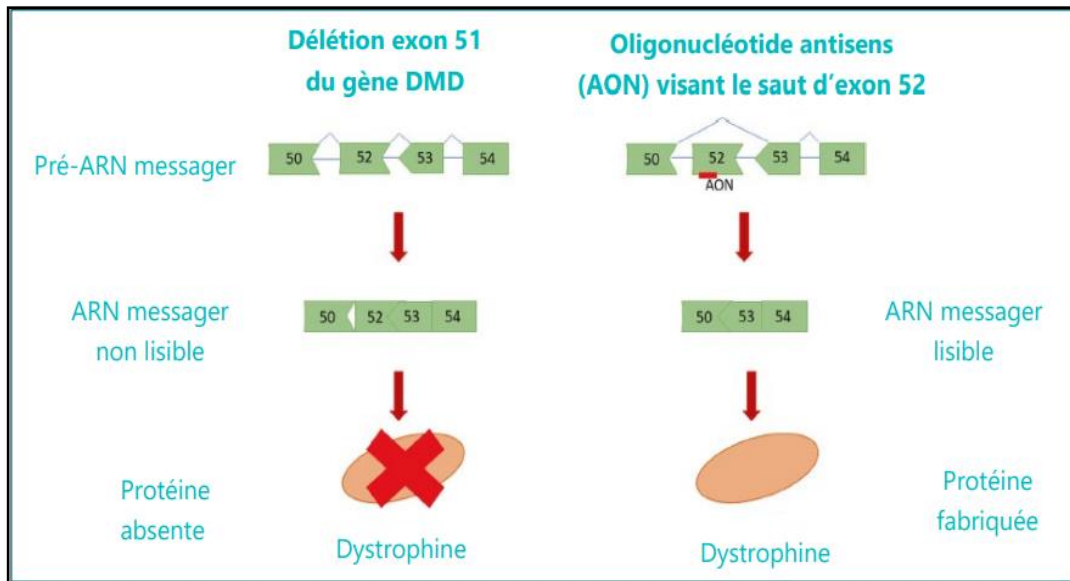


Figure 15 : Schéma explicatif du Saut de l'exon 52 par un oligonucléotide anti sens spécifique, qui permet de raccorder les exons 50 et 53 qui sont compatibles (Téléthon, 2021).

- Les sauts d'exons à l'étude et les délétions qu'ils pourraient traiter

Les oligonucléotides anti sens ciblent des anomalies précises du gène DMD. Pour répondre à un candidat médicament de saut d'exon donné, il faut être porteur de l'anomalie génétique (délétion) ciblée.

▪ Résultats récents

Les premiers résultats obtenus 3 mois après le traitement ont été communiqués au congrès de la Muscular Disorders Association (MDA) en mars 2021 par le laboratoire Astellas Gene Therapies. Ils montrent que :

- Le traitement est bien toléré, sans effets secondaires graves (hors vomissements et nausées transitoires).
- La dystrophine, apparemment pleine longueur, est retrouvée dans les biopsies des participants. Son taux est augmenté de 3,4% comparé au taux de base chez le garçon plus jeune et de 1,4% chez le plus âgé.
- le taux de créatine kinase dans le sang (signe de souffrance du muscle) a été divisé par 24 chez le plus jeune garçon et par 5,4 chez le plus âgé ; - les mesures fonctionnelles motrices restent stables (Téléthon, 2021).

8.3. Translecture des codons stop

Une stratégie thérapeutique consiste à utiliser des molécules qui forcent le passage des codons stop pour permettre la production d'une dystrophine normale. Cette stratégie opère au niveau de l'ARNm, permettant à la machinerie cellulaire d'assembler les acides aminés de la protéine malgré le signal stop. Cette stratégie cible uniquement les anomalies du gène DMD de type non-sens / codon stop (Téléthon, 2021).

- **L'ataluren (Translarna®, PTC-124)**

L'ataluren est une application directe de cette approche. Cette molécule développée par la société PTC Therapeutics, est utilisée dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker pour restaurer la production d'une dystrophine fonctionnelle (fig.16).

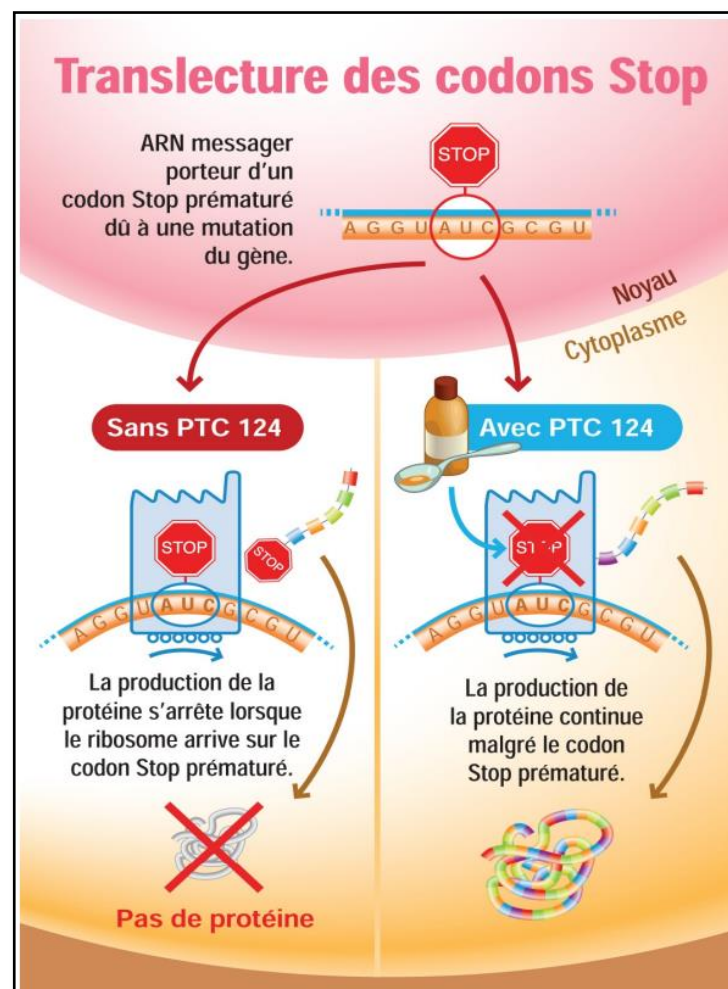


Figure 16 : La translecture du codon stop (Téléthon, 2021).

- **Résultats récents**

Des résultats positifs ont montré que :

- L'ataluren est bien toléré, avec une certaine efficacité fonctionnelle.
- Après 4,5 ans de traitement, l'ataluren permet : - de retarder l'âge de la perte la marche de 2,5 ans en moyenne
- d'agir plus efficacement sur le plan fonctionnel, lorsque la maladie est moins évoluée (capacité à la marche supérieure à 400 mètres en début de traitement)
- de retarder le déclin de la capacité respiratoire de 2,5 ans en moyenne, chez les patients non ambulants (Téléthon, 2021).

8.4. Thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire repose sur un transfert hétérologue ou autologue de cellules souches musculaires (Konieczny et al., 2013) :

- le transfert hétérologue permet l'administration de cellules saines prélevées sur un autre individu, mais nécessite une immunosuppression pour éviter les rejets.
- le transfert autologue consiste en l'administration de cellules souches provenant du patient et corrigées in vitro grâce à des techniques de thérapie génique, et pose moins de problèmes immunitaires, même si une immunisation contre la dystrophine en elle-même est possible puisque cette protéine n'a jamais été produite par l'organisme auparavant.

Dans la dystrophie musculaire de Duchenne, la transplantation de cellules souches a pour but de favoriser la régénération du muscle et d'améliorer la fonction motrice. Plusieurs essais de thérapie cellulaire sont en cours dans la myopathie de Duchenne.

Les essais de cette thérapie en 2021 sont toujours maintenus en attendant d'autres résultats dans les prochaines années.

▪ Résultats récents

Des résultats encourageants à 1 an de traitement. Outre la bonne tolérance du produit, les résultats après 1 an de traitement chez 12 participants, comparés à ceux ayant reçu un placebo, montrent :

- Une amélioration de la morphologie cardiaque.
- Une amélioration significative de la force de pression des doigts, de la force de préhension et de la performance globale des bras, ainsi qu'une amélioration motrice globale des membres supérieurs (épaule, bras, main) (échelle de mesure des performances du membre supérieur (PUL)).

- Une stabilisation des performances chez les patients durant la période de traitement comparés aux participants non traités (Téléthon, 2021).

9. Le conseil génétique et diagnostic prénatal

9.1. Conseil génétique

Une fois le diagnostic précis de la DMD est posé chez le patient index, le conseil génétique doit être organisé. Il s'agit de la procédure par laquelle des patients ou des apparentés qui pourraient être porteurs d'anomalies héréditaires sont mis au courant des conséquences de ces anomalies, des risques de les développer et de les transmettre, ainsi que de la façon dont elles pourraient être prévenues, évitées ou améliorées (Schanen-Bergot, 2005).

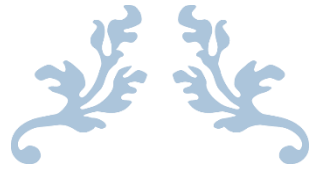
Le conseil génétique fournit des informations sur le mode de transmission, les risques pour les autres membres de la famille, et le pronostic vital. Les membres de la famille porteurs de la maladie peuvent discuter avec un conseiller en génétique des options de planification familiale pour réduire le risque de transmission de la maladie aux futurs enfants (Pegoraro et Hoffman, 1993).

9.2. Diagnostic prénatal

Chez les femmes présentant un gène DMD muté, le risque de donner naissance à un garçon atteint de la maladie est de 50%. S'il s'agit d'une fille, le risque qu'elle soit porteuse de l'anomalie génétique est également de 50%. Mais il faut savoir que dans un tiers des cas, la mutation responsable de la maladie survient spontanément chez l'enfant, sans que sa mère la lui ait transmise.

Les parents potentiellement transmetteurs peuvent avoir recours au diagnostic prénatal afin de savoir si l'enfant à naître est porteur de la maladie. L'examen génétique est réalisé au début du second trimestre de grossesse, à partir d'ADN extrait du tissu qui entoure le fœtus ou du liquide amniotique.

Il est également possible d'avoir recours au diagnostic préimplantatoire dans le cadre d'une fécondation in vitro. Dans ce cas, l'examen génétique est réalisé sur l'embryon avant son implantation dans l'utérus. La technique est compliquée et ne peut actuellement s'effectuer que dans quatre centres agréés à Paris, Strasbourg et Montpellier (INSERM, 2017).



METHODOLOGIE



Cette partie englobe la méthodologie suivie durant notre étude épidémiologique, représentée par une description de la population qu'on a étudié et la technique qu'on a adopté pour faire nos statistiques à l'aide d'un questionnaire qu'on a élaboré en mesure de cette étude que vous trouverez ci-dessous.

I. Description de la population et de type d'étude

Notre étude épidémiologique, rétrospective à visée descriptive a porté sur 51 patients remplissant les critères diagnostiques de la DMD. Ils appartiennent à 48 familles venant de différentes régions de l'est algérien. Tous les patients font des consultations régulières chez Pr.Sifi à la polyclinique du Boussouf ou bien au niveau du service de neurologie du CHU Constantine. L'âge des patients varie entre 2 et 32 ans.

Le recueil des données a été établi par un questionnaire qui nous a permis d'enregistrer toutes les informations nécessaires à notre investigation à partir des dossiers examinés.

II. Examen clinique

Cet examen détaillé a inclus diverses informations d'ordre général sur le motif de consultation, des antécédents familiaux, l'âge et les signes de début, le bilan neurologique clinique, les signes associés, le mode de transmission ; accompagnés des examens complémentaires tels que le bilan biochimique (CPK, LDH) et l'EMG et l'ECG. Le phénotypage de ces patients est basé sur les paramètres cliniques tels que la sévérité de la faiblesse musculaire, l'âge de début de la maladie et l'âge de la perte de l'autonomie de la marche.

III. Critères d'inclusion et d'exclusion

Seuls les patients jeunes présentant un arbre généalogique compatible avec une transmission récessive liée à X, la présence de cas similaires chez les apparentés, ayant montré les signes de la maladie tôt dans leur enfance, le début et la prédominance de la faiblesse musculaire au niveau des membres inférieurs, ainsi qu'un taux des CPK élevées et un EMG de type myogène ont été retenus (51 malades) le reste a été exclu de notre étude.

QUESTIONNAIRE

Date :

Numéro de dossier :

Nom :

Prénom :

Sexe :

Age actuel :

Date de naissance :

Origine :

Age de début de la maladie :

Age de la perte de la marche :

Propositus : oui non

Mariage consanguin : oui non

Catégorie du malade :

Cas similaire dans la famille : oui non

Cas similaire dans la fratrie : oui non

Cas sporadique : oui non

Signes de début :

Signe de Gowers : positif négatif

Difficulté de la montée des escaliers : oui non

Difficulté de la course : oui non

Difficulté de la marche : oui non

Anomalie de la fonction motrice : oui non

Retard de la marche et de langage :

Retard de la marche : oui non

Retard de langage : oui non

Les atteintes :

Cardiaques :

Troubles du rythme cardiaque : oui non

Cardiomyopathie : oui non

Cognitives :

Troubles psychotiques : oui non

Syndromes autistique : oui non

Retard mental : oui non

Epilepsie : oui non

Respiratoires : oui non

Musculaires :

Macroglossie : oui non

Hypertrophie des mollets : oui non

Les déformations squelettiques :

Scoliose : oui non

Hyperlordose : oui non

Les examens complémentaires :

EMG : oui non

ECG : oui non

EFR : oui non

Biopsie musculaire : oui non

Bilan biologique :

CPK :

LDH :

Résultats de la PCRmultiplex :

% de la délétion :

Nature de la délétion :

Décalage du cadre de lecture :

Taille de l'exon déléité :



RESULTATS ET DISCUSSION



I. Etude épidémiologique

Cette dernière partie est une représentation bien détaillée des résultats obtenus et la discussion interprétative des différents paramètres qu'on a jugé intéressants pour cette étude tel que l'évolutivité de notre maladie en rapport avec l'âge des patients, les signes de début et la totalité des différentes atteintes de la DMD, le bilan et les examens faits par nos malades ainsi que les résultats du test génétique et la méthode du traitement appliquée chez notre population d'étude.

1. Origine

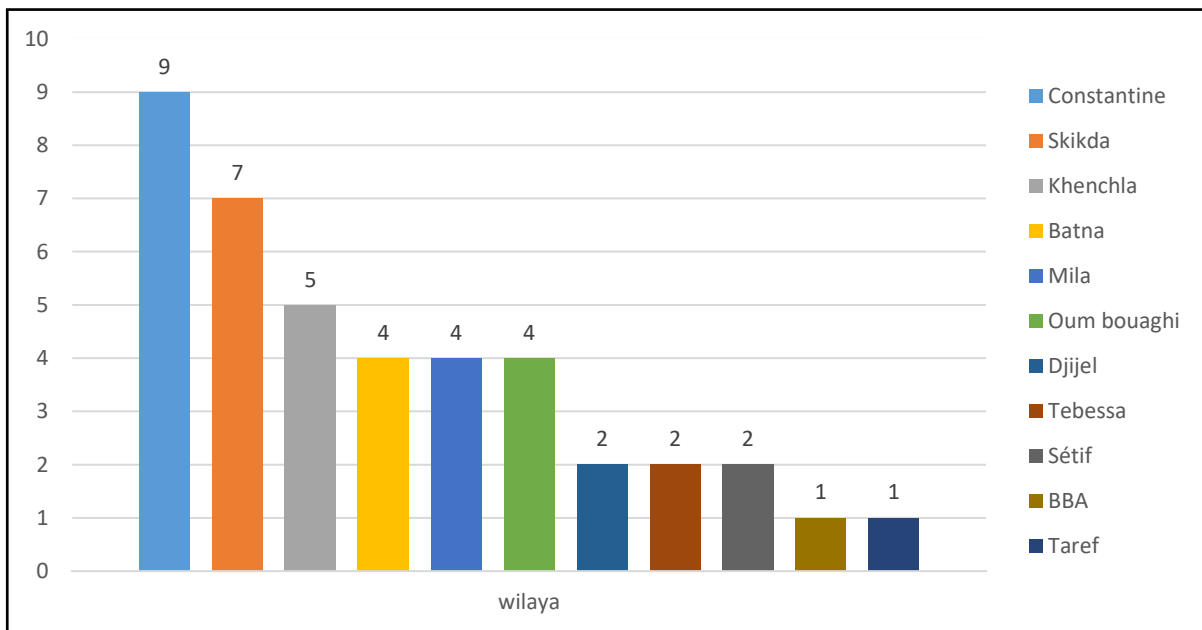


Figure 17 : Répartition des Patients selon leur origine.

Nos patients viennent des différentes régions de l'est algérien, du fait que c'est uniquement à Constantine qu'ils peuvent consulter. La majorité de nos patients sont originaires et demeurant à Constantine avec un pourcentage de 18%, suivi de Skikda et puis Khenchla avec un pourcentage de 14% et 10% (fig.17). Nous pouvons donc remarquer que nos patients originaires de Constantine sont les plus nombreux ce qui est logique du fait que la consultation spécifique de leurs maladie se fait à Constantine où ils demeurent.

2. Sexe

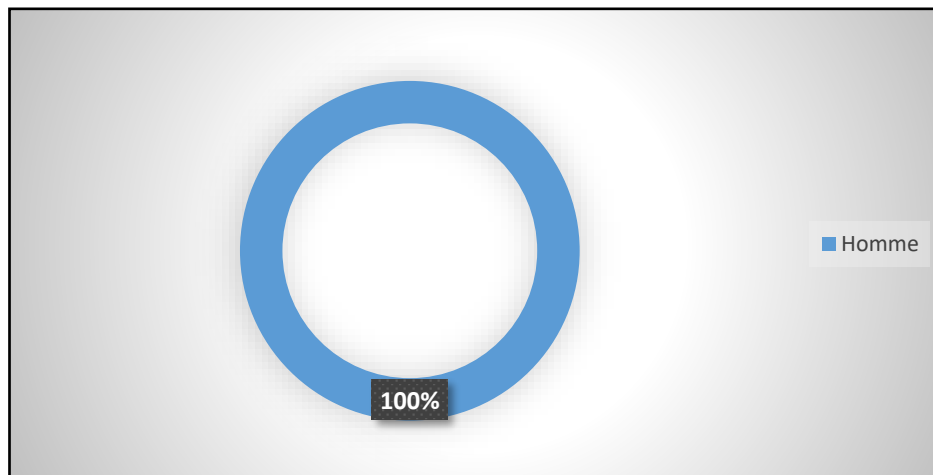


Figure 18 : Répartition des patients selon leur sexe.

Notre population est composée de 51 hommes, soit 100% de la population étudiée (fig.18). Nos résultats sont donc conformes aux études préalables (depuis les années 1868), disant que la DMD ne frappe que les garçons.

Pourquoi les garçons et non pas les filles ?

Les garçons ont un chromosome X et un chromosome Y. Les filles ont deux chromosomes X. Quand une fille porte une mutation sur un chromosome X, le plus souvent l'autre chromosome n'a pas de mutation. Ce chromosome normal empêche la maladie de se développer. Quand le chromosome X d'un garçon a muté, il n'y a pas de second chromosome X pour compenser et la dystrophine ne sera pas produite.

Néanmoins, les filles porteuses peuvent également présenter des symptômes légers ou modérés de la maladie, par exemple une faiblesse musculaire, des crampes, de la fatigue. On notera néanmoins que dans des cas extrêmement rares, quelques-uns dans le monde, une fille peut développer la forme sévère de la myopathie de Duchenne lorsque les deux chromosomes X portent la mutation (Passionsanté, 2021).

3. Age

Patients	âge de début de la maladie (années)	âge de la perte de marche (années)	Age actuel (années)
M1	5	13	32
M2	2	Marche	12

M3	3	10	24
M4	4	Marche sur les pointes des pieds	15
M5	5	8	14
M6	3	Marche encore	9
M7	4	Marche encore	7
M8	3	Marche sur les pointes des pieds	7
M9	3	Marche encore	4
M10	5	Marche encore	12
M11	3	Marche encore	7
M12	7	9	24
M13	4	10	19
M14	5	Marche	13
M15	3	Marche	12
M16	3	Marche	9
M17	Naissance	N'a jamais marché	9
M18	4	7	8
M19	5	--	12
M20	4	8	12
M21	5	Marche	18
M22	4	7	12
M23	4	11	18
M24	5	--	17
M25	2	7	10
M26	4	9	15
M27	10	12	18
M28	6	12	14
M29	4	Marche	9
M30	3	7	11
M31	4	6	12
M32	7	13	19

M33	2	--	10
M34	2	Marche	7
M35	4	7	15
M36	3	10	2
M37	2	Marche	7
M38	7	17	14
M39	3	Marche	14
M40	5	10	9
M41	2	11	29
M42	4	--	17
M43	3	--	14
M44	2	9	16
M45	3	Marche	9
M46	6	7	5
M47	2	7	16
M48	4	6	11
M49	4	9	15
M50	5	8	15
M51	3	6	14

Tableau : Répartition des malades selon l'âge de début de la maladie, de la perte de la marche et l'âge actuel.

On remarque qu'il existe une variabilité dans l'âge de début de la maladie ainsi que dans son évolutivité ;

- La maladie débute à l'âge de 5 ans en moyenne.
- La plupart des enfants perdent la marche vers l'âge de 11 à 12 ans.

Evolution de la DMD durant l'âge

Elle se fait vers une aggravation progressive : la quasi-totalité des garçons atteints sont en fauteuil roulant à l'âge de 12 ans. L'espérance de vie, du fait de l'aggravation des troubles respiratoires, est en moyenne d'à peu près 25 ans en 2002 (Eagle et al, 2002). Elle a quasiment doublé en 30 ans grâce à la prévention (prise en charge multidisciplinaire : orthopédique,

respiratoire, nutritionnelle, cardiaque, etc.) (AFM, 2009). L'information et l'essor de la ventilation assistée et de la trachéotomie : elle est passée de 25 ans en 1981 à 41 ans en 2011 selon une étude menée en France. Les causes de décès se sont également modifiées avec une progression des décès d'origine cardiaques de 8% à 44% (Kieny et al, 2013).

4. Propositus

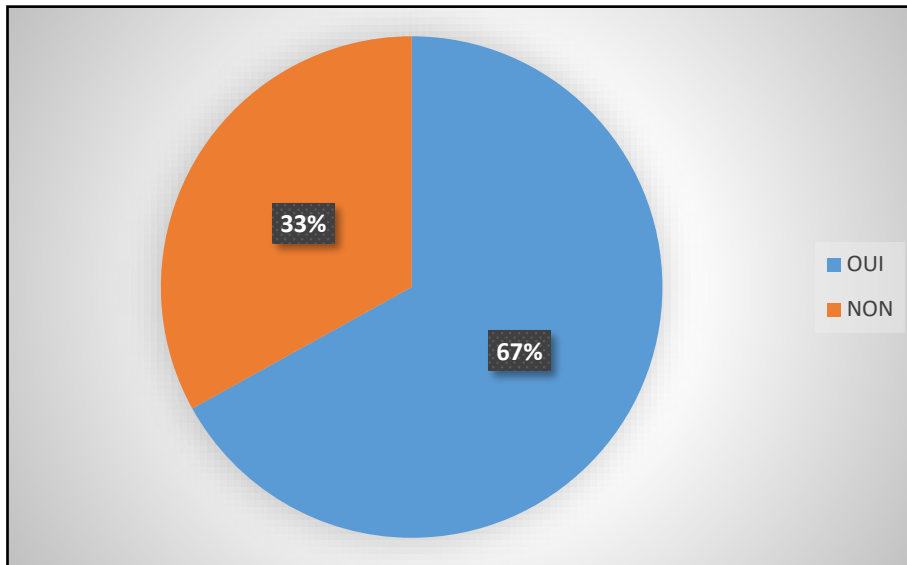


Figure 19 : Répartition des cas propositus.

D'après l'enquête familiale qui a été réalisée par le professeur responsable à partir du cas index ou propositus défini comme le premier cas malade dans sa famille. On a trouvé que 67% des patients sont le premier cas malade dans leurs familles et 33% des cas ne le sont pas (fig.19), ce qui montre que la majorité des cas étudiés sont des cas sporadiques et pour le confirmer on a classifié la totalité des cas étudiés en deux catégories (fig.20) :

- Cas familiaux : lorsqu'au moins deux individus sont atteints dans la famille et que la mère d'un enfant atteint présente un taux de CPK élevé.
- Cas sporadiques : lorsque l'enquête familiale ne retrouve aucun autre patient dans la famille et que le taux de CPK est normal chez les femmes susceptibles d'être conductrices.

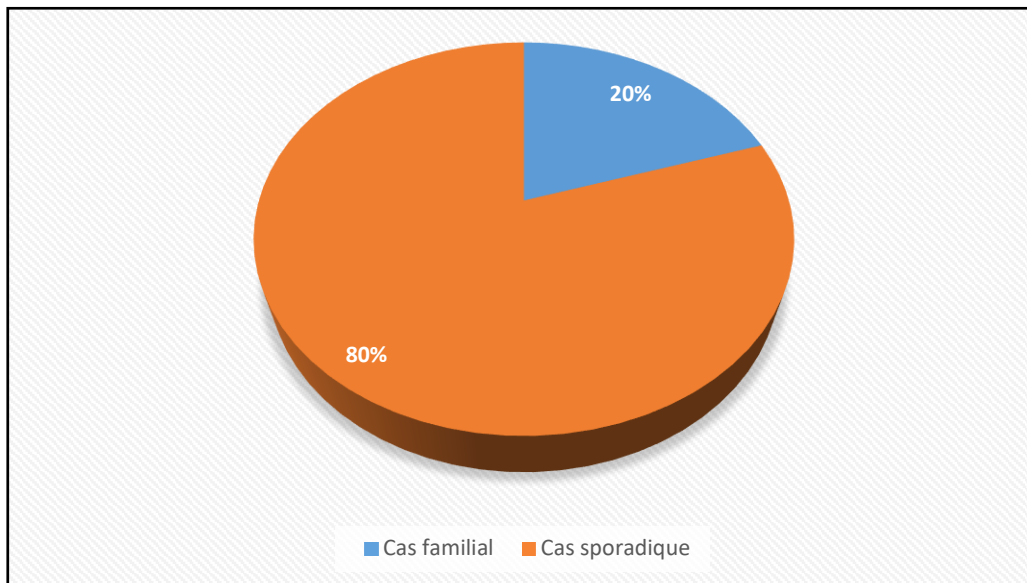


Figure 20 : Répartition des malades selon le caractère sporadique ou familial.

Selon les résultats statistiques obtenus on remarque que 80% des malades ont le caractère sporadique et 20% seulement sont de caractère familial ce qui montre que cette maladie héréditaire n'est pas forcément présente chez tous les frères du membre atteint, il se peut qu'elle soit récessive chez les autres.

5. Consanguinité

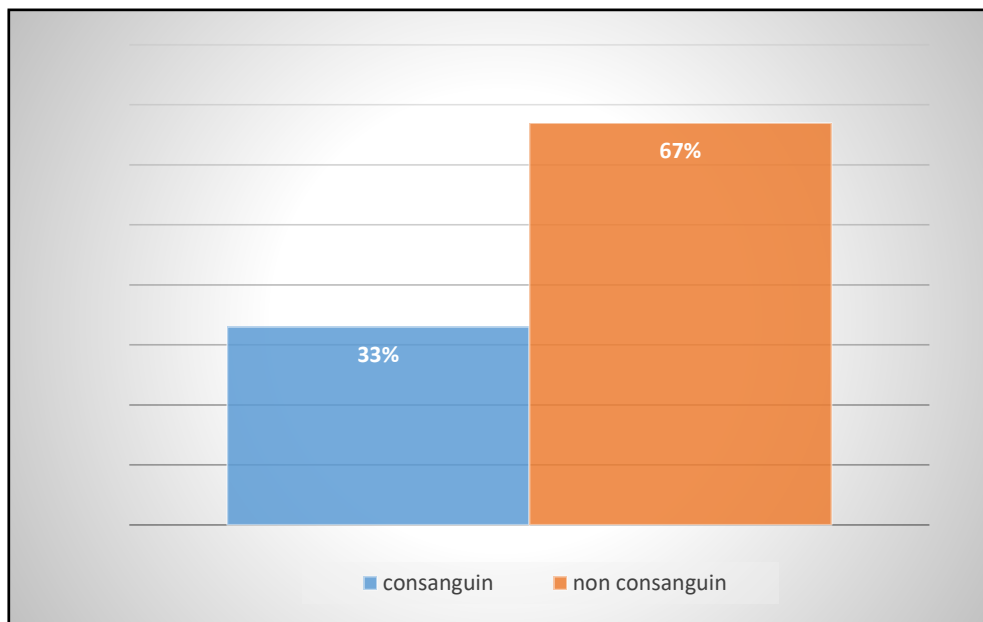


Figure 21 : Répartition des patients selon le phénomène de la consanguinité.

C'est connu que les régions géographiques de l'Afrique du Nord sont caractérisées par une population arabo-berbère commune à forte fréquence de consanguinité ce qui est considéré comme la principale cause des maladies génétiques.

Dans notre étude le phénomène de la consanguinité est retrouvé chez 17 familles soit 33% des cas et le reste qui représente la majorité des malades (67%) n'ont aucune consanguinité dans leurs familles (fig.21). Ce qui confirme que la cause de la DMD n'est pas seulement le phénomène de la consanguinité parentale.

- Le malade M17 représente une consanguinité du premier degré.

6. Signes de début

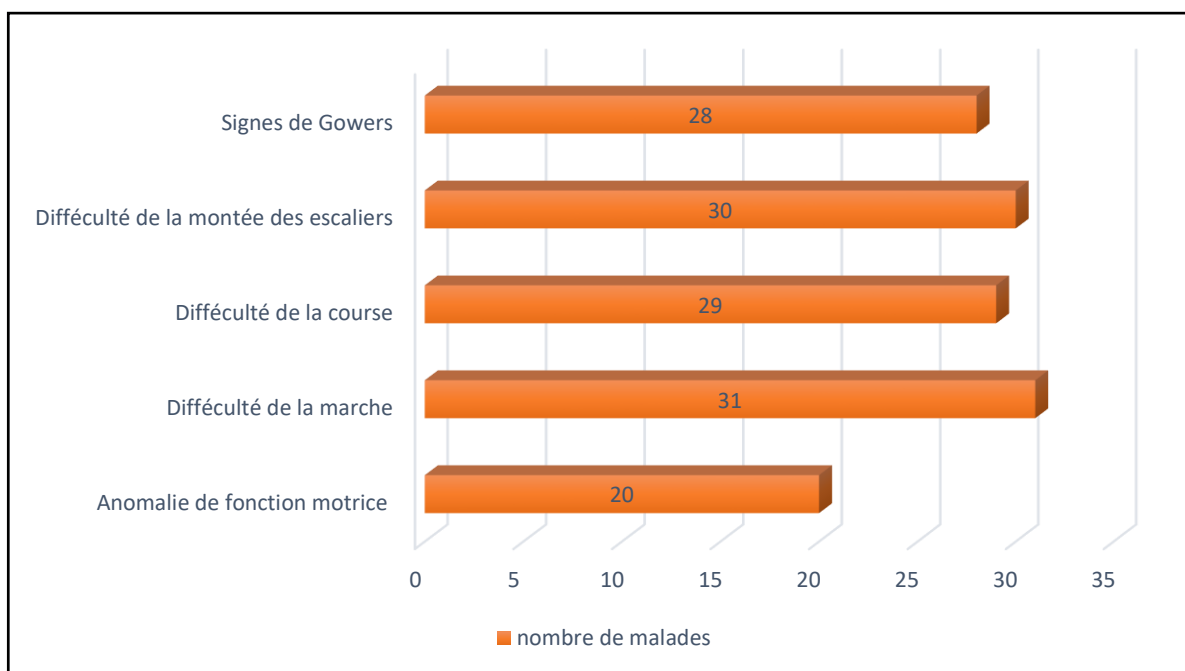


Figure 22 : les signes de début observés chez nos malades.

Les premiers signes physiques observés chez un malade de la DMD ont été retrouvés chez la majorité de nos patients. Les difficultés de la marche, de la course et de la montée des escaliers sont les plus communs chez au moyen 30 malades (fig.22).

Le signe de gowers désigne un patient qui est obligé de se servir, en plusieurs étapes, de ses mains et de ses bras pour passer de la position agenouillée à la position debout (fig.23), en raison du manque de force des muscles des hanches et des cuisses (Gowers, 1895). Il est observé chez 28/51 de nos patients.

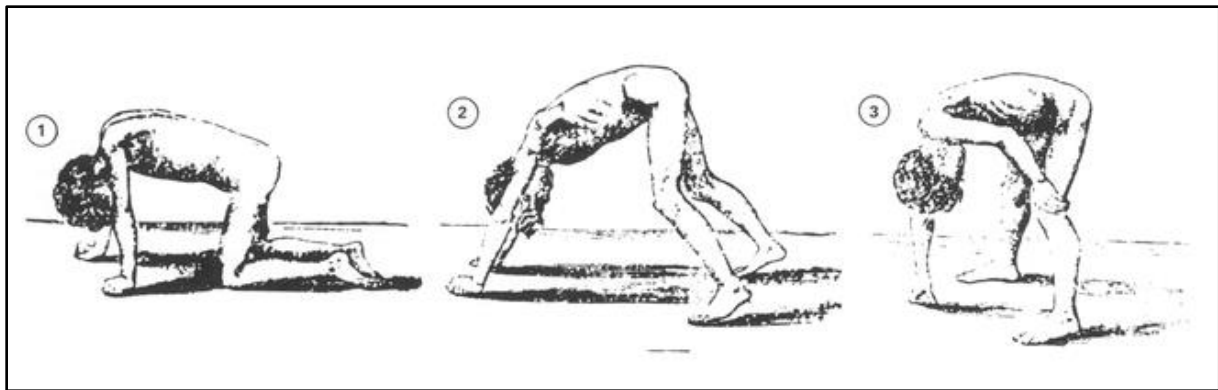


Figure 23 : Signes de Gowers (Gowers, 1879).

La DMD se caractérise par des difficultés motrices avec une perte progressive de la force musculaire. L'atteinte prédomine aux membres inférieurs, notamment au niveau des muscles du bassin et des cuisses. Les muscles du dos et des membres supérieurs sont atteints à un moindre degré. 20/51 de nos malades ont une anomalie des fonctions motrices.

7. Retard de la marche et de langage

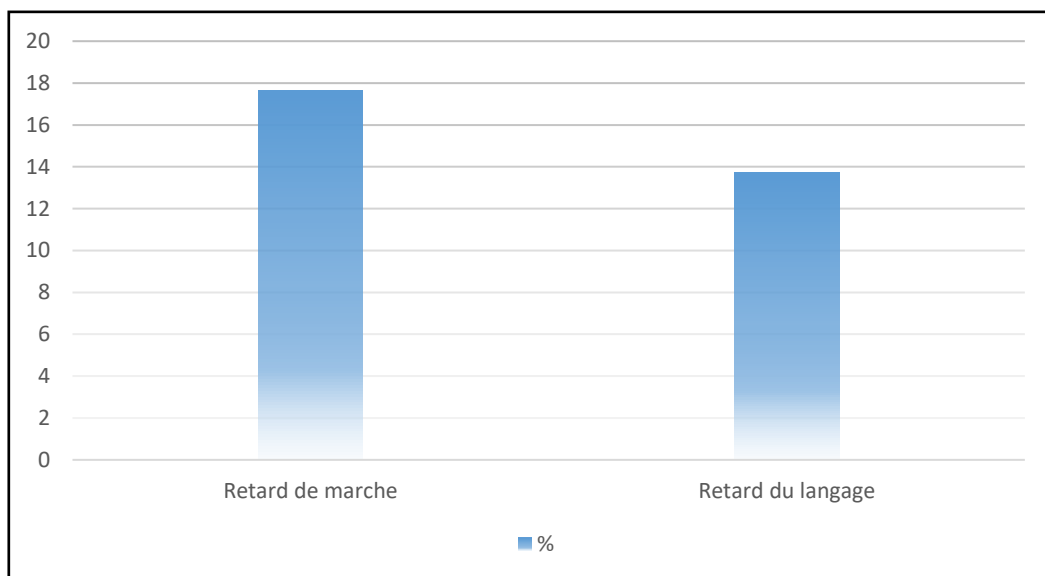


Figure 24 : Histogramme représentant le pourcentage des malades qui ont un retard de marche et de langage.

17% des cas avaient un retard de la marche étant enfant de 16 à 18 mois ainsi que 13% des cas avaient un retard du langage arrivant jusqu'à l'âge de 5 ans (fig.24).

8. Atteintes cardiaques

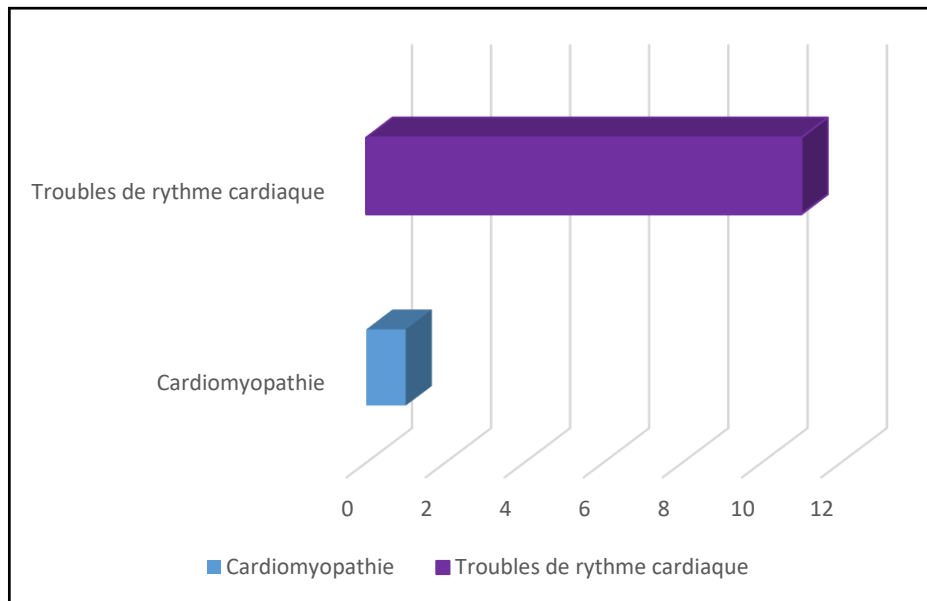


Figure 25 : Répartition des patients selon leur type d'atteinte cardiaque.

L'atteinte du muscle cardiaque est longtemps latente. Elle est détectée par les examens complémentaires cardiaques régulièrement réalisés.

11 malades ont des troubles du rythme cardiaque et un patient avait une cardiomyopathie qui est une maladie qui touche le muscle cardiaque et réduit la capacité du cœur à pomper le sang riche en oxygène vers le reste du corps. Et cela peut entraîner une insuffisance cardiaque (fig.25).

9. Atteintes cognitives

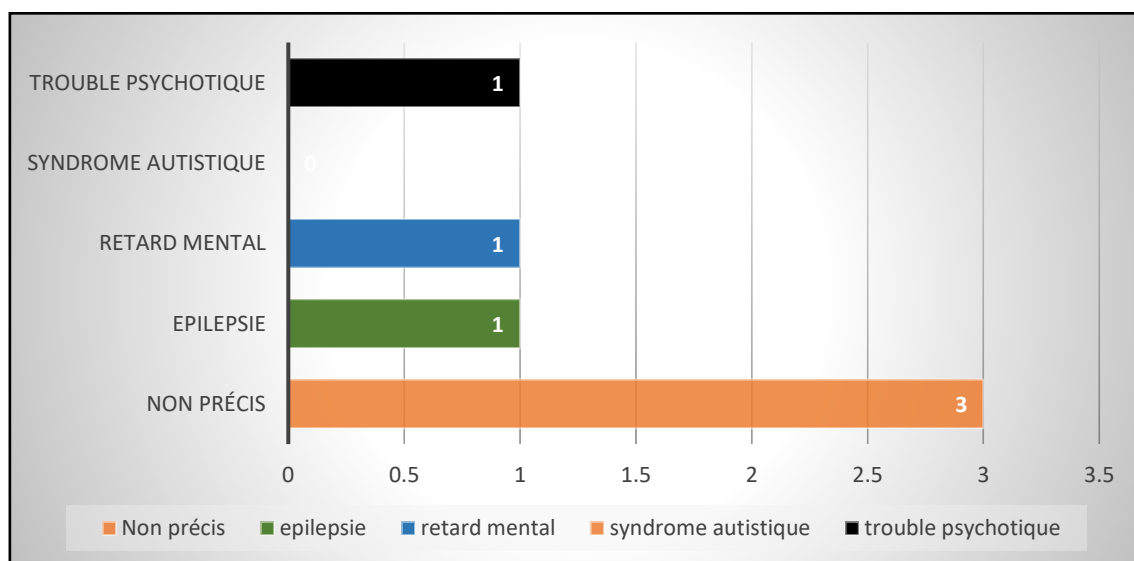


Figure 26 : Répartition des patients selon leurs atteintes cognitives.

Les atteintes cognitives sont peu observées chez nos malades. Elles représentent le pourcentage le plus faible des atteints de la DMD (fig.26). Il s'agit de :

- Un seul malade qui a un trouble psychique.
- Un seul cas qui avait une crise d'épilepsie à l'âge de 15 ans.
- Un seul malade avait un retard mental par rapport à son âge.
- On a trouvé aussi que 3 malades ont des atteintes cognitives non précises, et on n'a marqué aucun cas d'autisme.

10. Atteintes respiratoires

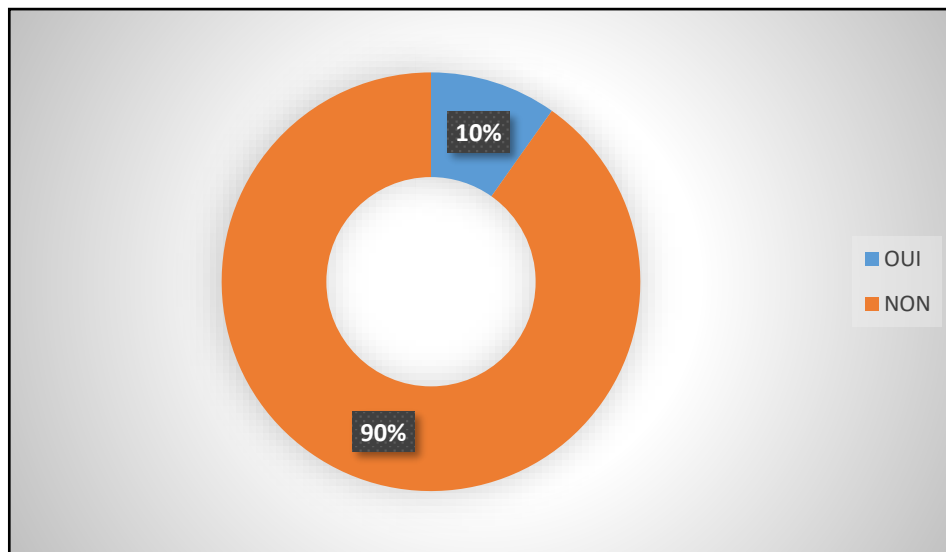


Figure 27 : Secteur représentant le pourcentage des atteintes respiratoires.

Les atteintes respiratoires sont parmi les dernières atteintes qui touchent le malade de DMD pas avant les vingtaines. Et vue que la population qu'on a étudié est majoritairement construite d'enfants de 2 à 10 ans au moyen on a trouvé que 90% n'ont pas des atteintes respiratoires et seulement 10% des patients qui avaient des troubles respiratoires (fig.27).

La perte progressive des muscles respiratoires et la scoliose entraînent une diminution de la capacité ventilatoire. Cette atteinte respiratoire peut s'exprimer par une fatigabilité à l'effort, un encombrement, une difficulté à tousser, ou des signes indirects de mauvaise ventilation : fatigue, perte de l'appétit, maux de tête, sueurs. Les infections broncho-pulmonaires (bronchites et pneumonies) sont fréquentes, favorisées par une toux peu efficace qui entraîne une mauvaise évacuation des sécrétions (Tousalecole, 2015).

11. Atteintes musculaires

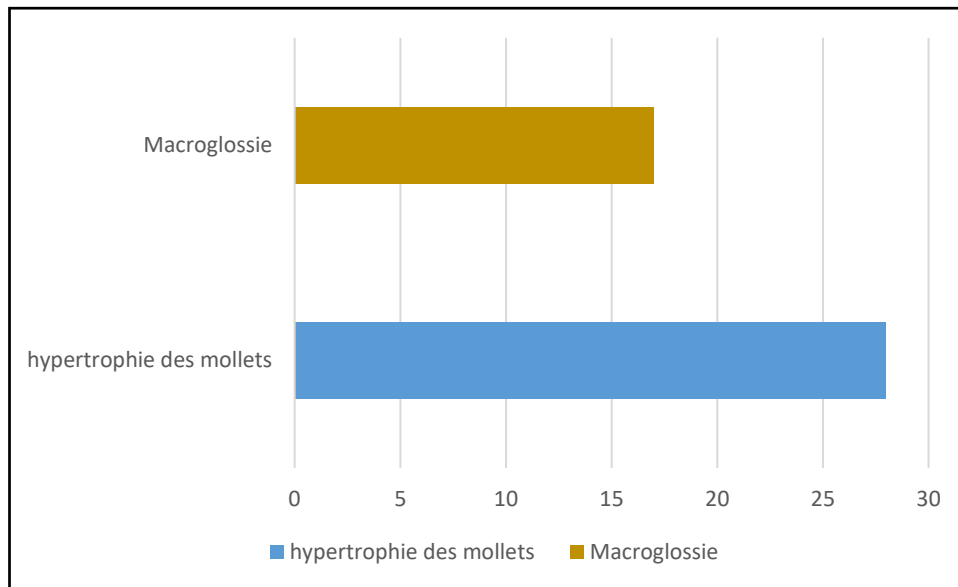


Figure 28 : Répartition des patients selon leurs atteintes musculaires.

Les atteintes musculaires sont les principaux symptômes observés chez un malade de la DMD, la dégénérescence progressive de l'ensemble des muscles de l'organisme est un résultat inévitable.

17/51 de nos patients ont une macroglossie qui est un trouble relativement rare qui entraîne des problèmes d'ordre fonctionnel et esthétique. Et 28/51 ont une hypertrophie des mollets (fig.28).

12. Déformations squelettiques

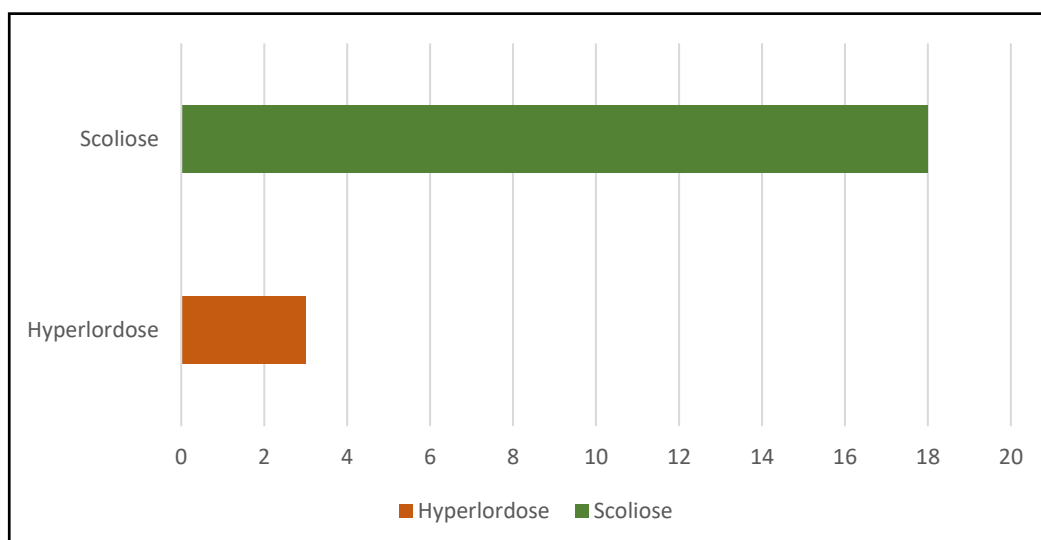


Figure 29 : Répartition des patients selon leurs déformations squelettiques.

Les déformations squelettiques sont parmi les conséquences fréquentes de la MD, y compris la scoliose qui est une déviation permanente de la colonne vertébrale, liée à une rotation des vertèbres. 18 malades en présentent.

3 des cas seulement ont ce qu'on appelle une hyperlordose, c'est une situation dans laquelle la lordose lombaire est particulièrement cambrée. Cette courbure qui pousse les vertèbres à incliner de plus en plus en arrière modifie l'équilibre de la colonne vertébrale (István, 2022). Cette déformation est observée généralement au début de la maladie avant que le malade soit totalement handicapé et ne peut plus se mettre debout.

13. Examens complémentaires

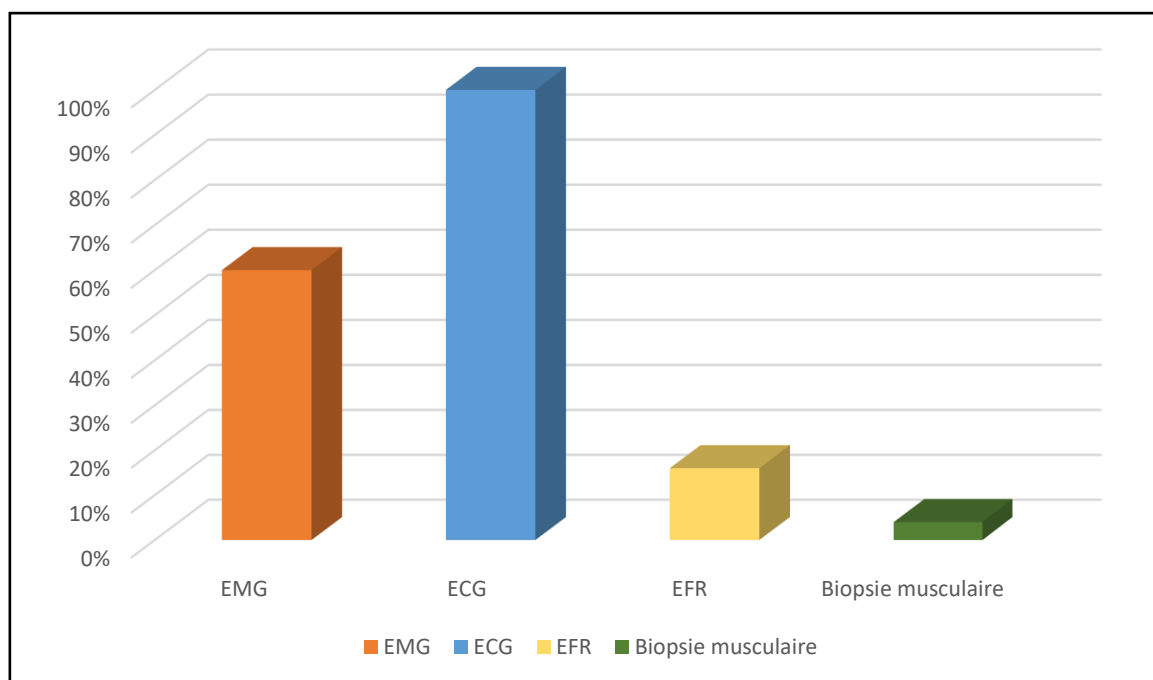


Figure 30 : histogramme représentant les pourcentages des examens faits par les malades.

Les examens complémentaires sont nécessaires pour le suivi de l'évolution de la maladie, la majorité doivent se faire d'une manière régulière chaque année (fig.30).

- L'électromyographie consiste à étudier l'activité électrique des muscles striés. Elle apporte donc des renseignements sur leur fonctionnement. Dans la DMD, l'électromyogramme révèle un tracé de type myopathique : absence d'activité musculaire au repos, diminution de la durée des potentiels d'unité motrice et des potentiels polyphasiques. Il existe aussi un contraste entre la faiblesse des mouvements volontaires et la richesse du tracé recueilli. L'EMG a été pratiqué chez 60% de nos patients et ils avaient tous le même résultat (un type myogène : anormalement riche en unités motrice

par rapport à l'effort fourni, potentiels polyphasiques, de brève durée et de faible amplitude), (cen-neurologie).

- Un électrocardiogramme est un test qui étudie le fonctionnement du cœur en mesurant son activité électrique. Un ECG est demandé chaque année chez nos patients pour rechercher une éventuelle atteinte cardiaque. Et 100% d'eux le font régulièrement, la majorité de nos malades ont un résultat normal avec une fréquence qui se situe entre 50 à 100/minute qui est le cas des malades les plus jeunes, par contre à un âge plus avancé le malade commence à avoir des troubles cardiaques et même peut développer une cardiomyopathie.
- Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont un ensemble d'examen permettant d'évaluer la capacité respiratoire qui est demandé régulièrement, on marque que seulement 16% de nos patients le font.
- La biopsie musculaire : La mise en évidence par immunohistochimie de l'anomalie de la dystrophine musculaire, permet de formuler un diagnostic de certitude mais malheureusement elle n'est pratiquée que chez quelques malades (4%) en raison de la difficulté du prélèvement histologique.

14. Bilan biologique

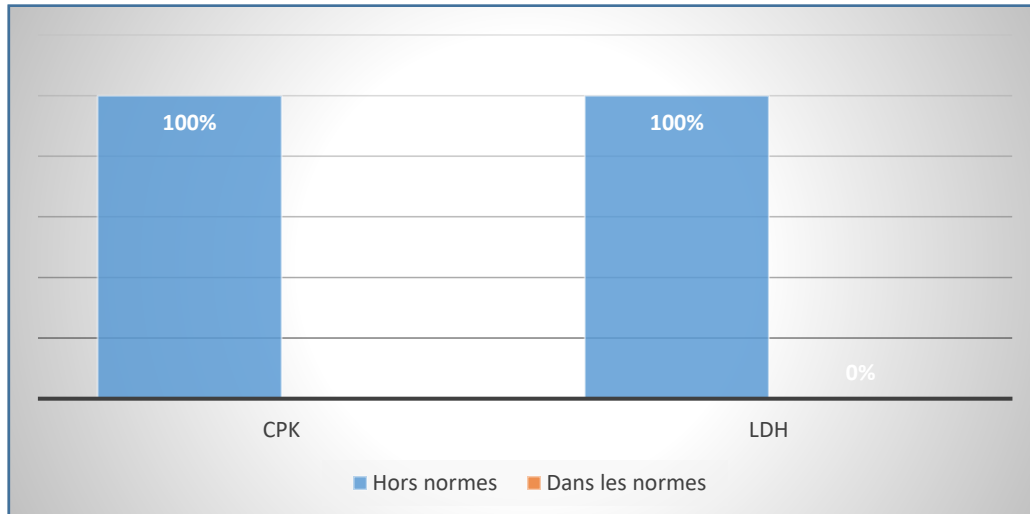


Figure 31 : Histogramme représentant le taux des CPK et LDH.

La présence des CPK en grande quantité dans le sang est un indicateur de la dégradation du muscle. Chez nos patients le dosage de la créatine phosphokinase (CPK) et du lactate déshydrogénase (LDH) était fait. Les valeurs normales de CPK sont comprises entre 25 et 170 UI/L et de LDH entre 220 et 450 UI/L. Le dosage des CPK est réalisé également dans le but de dépister les porteuses de maladie de DMD (mères et les sœurs). Une autre application

importante dans le dosage de la CPK est de permettre de diagnostiquer très précocement la dystrophinopathie dans la fratrie d'un myopathe confirmé.

Les concentrations sériques des CPK et LDH trop élevées chez tous nos malades (100%) confirme une atteinte de l'intégrité des cellules musculaires et puis le diagnostic d'une dystrophie musculaire (fig.31).

15. Analyse moléculaire

Le diagnostic génotypique des maladies héréditaires occupe actuellement une place prépondérante en matière de conseil génétique et de diagnostic prénatal. La connaissance du type de mutation délétère et des mécanismes en cause est essentielle pour déterminer la stratégie de diagnostic moléculaire adaptée à chaque situation (Hanna et al, 2005), aussi le prélèvement sanguin permet d'étudier l'ADN et plus précisément d'identifier l'anomalie moléculaire du gène de la dystrophine responsable de la maladie.

L'analyse du gène DMD par PCR multiplexe a révélé des délétions d'exons dans les points chauds du gène chez 12 patients (11 familles). La majorité des délétions étaient survenues dans la région centrale du gène avec une fréquence de 75%, tandis que dans la région CONCLUSION ET PERSPECTIVES proximale la fréquence des délétions était de 15%. Les délétions affectant les deux régions étaient de 0%.

- Seuls 16/51 malades qu'on a trouvé les résultats du test génétique qu'ils ont fait.
- La mutation génétique principale chez nos malades de la DMD c'est bien une délétion.
- La majorité des exons délétés sont de l'exon N° 45 au 51 (les points chauds du gène DMD)
- Le malade M25 a un remaniement complexe au niveau de l'intron 22 du gène DMD, cet événement chromosomique ou bien ce type de mutation est tout comme les autres types de mutations, reste une anomalie moléculaire qui a pu résider au sein d'un intron et a des conséquences sur l'expression du gène et sera par la suite l'origine d'une maladie génétique chez l'homme (Hanna et al., 2005).
- Le malade M1 a une délétion au niveau de l'exon numéro 5 de nature bornée (La délétion est dite bornée si l'exon qui précède ou qui suit l'exon délété est exploré), (Benseghier, 2006).

- Les malades M8 et M32 ont des délétions avec un décalage du cadre de lecture qui résulte d'un changement du positionnement relatif du ribosome par rapport à la séquence de l'ARN messager d'un nombre de nucléotides non multiple de 3 conduisant à un changement d'interprétation des codons du cadre de lecture lors de la traduction génétique, le reste des malades n'ont pas ce décalage (Léger et al, 2007).

N°	5	16	17	35	36	37	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	
M1	+																						
M3													+	+	+								
M8												+											
M9																	+	+					
M10																	+	+					
M12													+	+	+								
M15				+	+	+	+	+	+	+													
M17											+	+	+	+									
M18											+	+	+	+									
M19												+	+	+	+	+	+	+	+	+			
M20											+	+	+	+	+	+							
M28																	+	+	+				
M29																						+	+
M32																+	+	+	+				
M34		+	+																				

Figure 32 : Distribution des exons délétés chez nos patients.

16. Prise de traitement

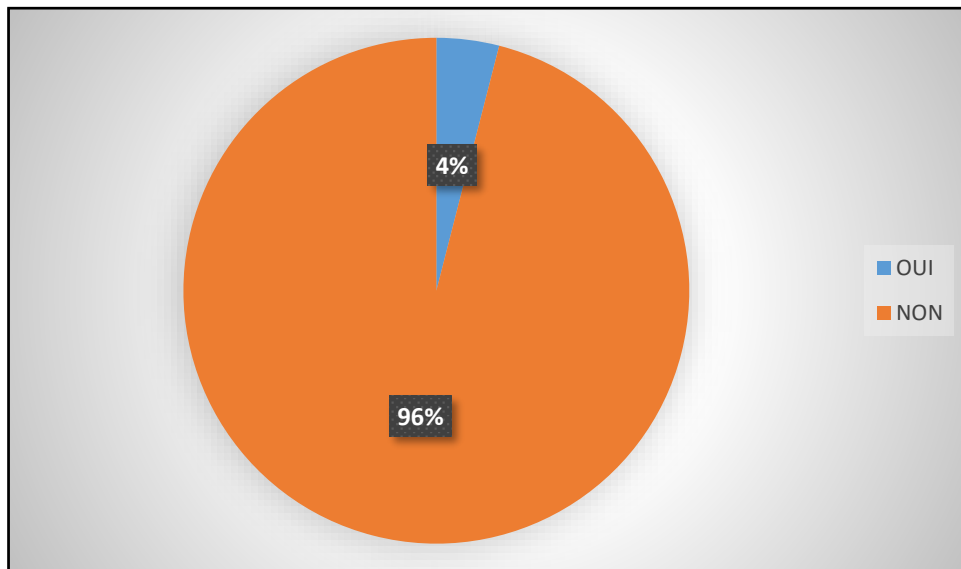


Figure 33 : la prise du traitement chez les malades.

Dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), un traitement par corticoïdes débuté dans l'enfance est le seul traitement reconnu comme ayant une certaine efficacité pour ralentir la progression de la maladie et prolonger la marche d'un à deux ans supplémentaires en moyenne (AFM téléthon, 2019). Ce que le confirme aussi une étude rétrospective longitudinale, menée au service de neuropédiatrie de l'institut national de neurologie de Tunis de 2004 à 2021 incluant les patients suivis pour DMD sous corticoïdes où ils ont souligné à la fin l'importance de recourir à la corticothérapie afin de retarder la progression du déclin moteur dans la DMD et la présence d'éléments biologiques et génétiques pouvant prédire cette progression (Abida et al., 2022). Durant notre étude on a signalé que deux malades qui étaient sous corticoïdes lors de quelques années au début de leur maladie.

II. Discussion

Les dystrophies musculaires font référence à un groupe de maladies musculaires héréditaires (Hoffman et al, 1987). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est la forme la plus sévère et la plus fréquente des dystrophies musculaires presque partout dans le monde (Topaloglu, 2013) et notamment dans les populations d'Afrique du Nord.

Nous rapportons une étude épidémiologique portant sur 51 patients appartenant à 49 familles avec un phénotype DMD, tous issus de l'Est Algérien.

L'âge moyen de la perte de la marche était de 11 à 12 ans.

Dans notre série, une variabilité de la sévérité du phénotype était observée chez les patients, ceci est dû aux différentes mutations portées par les différents malades même pour la variabilité interfamiliale.

Dans notre série, la fréquence de l'hypertrophie des mollets était élevée, ça a été décrit chez 55%.

Les troubles respiratoires étaient présents chez une minorité (vu le bas âge de la majorité de la population étudiée) de nos patients DMD quel que soit le type de mutation.

Les délétions engendrant un décalage de cadre de lecture « (out-of-frame/null » sont responsables d'un phénotype sévère (DMD).

Douze différentes délétions ont été identifiées chez 15 patients de notre étude (29%), soulignant ainsi la fréquence élevée de ce type de mutations chez nos patients. Dans une étude Algérienne menée par (Nouioua, 2013) sur les dystrophinopathies, la fréquence des délétions du gène DMD était estimée à 46.7%. Nos résultats confirment la fréquence élevée de la DMD en Algérie et sont en accord avec les fréquences élevées des délétions du gène DMD rapportées dans des études Marocaine (51%) (Sbiti et al., 2002), Egyptienne avec la même fréquence (51%) (Elhawary Nasser et al., 2004) et Saoudienne (40%) (Tayeb, 2010).

Ces résultats montrent que l'emplacement majoritaire des délétions dans la région centrale du gène DMD chez notre population semble comparable aux résultats d'études des populations Marocaine (Sbiti et al., 2002) et Egyptienne (El Sherif et al., 2007) ainsi que ceux des populations asiatiques (Lai et al., 2002) qui en plus ont utilisé les mêmes ensembles d'amorces (Chamberlin et Beggs). Tandis qu'une étude d'une population

philippine a montré que la majorité des délétions se produisaient plus fréquemment au point chaud proximal qu'au point central (Lai et al., 2002). Les résultats de ces études confirment qu'il n'y a pas de différences ethniques dans la distribution des délétions de gène de la dystrophine (Sbiti et al., 2002).



CONCLUSION ET PERSPECTIVES



L'objectif qui nous a poussé à mener cette étude est de décrire les principales caractéristiques de cette maladie neuromusculaire, faire une étude statistique en englobant tous les paramètres disponibles pour faciliter les recherches sur cette maladie dans la région de l'Est Algérien et pouvoir déterminer les mesures de prise en charge qu'on en manque.

Nous rapportons dans cette étude l'analyse d'une cohorte de 51 patients (48 familles) issus de l'Est Algérien et atteints de DMD. Les objectifs de notre étude ont été atteints et nous avons pu conclure les points suivants :

- La réalisation d'un questionnaire spécifique, nous a permis d'avoir un meilleur suivi, et nous a facilité la récolte d'information lors de la réalisation d'étude épidémiologique sur la maladie concernée.
- La population qu'on nous avons étudiée est constituée que des patients du sexe masculin, ce qui s'accorde aux études précédentes.
- Nous avons affirmé que la consanguinité n'est pas le seul et principal facteur causant la DMD, vu que 67% des cas n'ont pas ce phénomène dans leurs familles.
- Le retard de la marche et du langage peut être un des signes principaux par lesquels les parents peuvent suspecter l'atteinte de leur enfant, et le ramener diagnostiquer par la suite aux premières années de sa vie avant que les signes du début apparaissent chez lui et donc gagner plus de temps.
- L'âge de la perte de la marche diffère d'un enfant à un autre, et ceci peut être dû à des causes génétiques aussi qu'à la prise en charge et la rapidité du diagnostic.
- Les résultats des recherches récentes en Europe restent très positifs et encourageants dans l'attente de l'application de ces techniques chez tous les malades atteints et notamment la possibilité de pouvoir ramener ces traitements dans notre pays.

Perspectives

- Trouver un moyen d'inculqué à la population algérienne, la bonne habitude d'effectuer des examens et des contrôles médicaux annuelles dans le but de réduire les risques de diagnostic tardif qui pourraient être éventuellement grave.
- La prédisposition génétique est impliqué dans l'apparition de multiple pathologie, le dépistage des gènes à risques chez chaque individu permettrait au médecin de

prévenir leurs expressions et de prendre les précautions nécessaires autant pour le patient que pour les membres de sa famille.

- Le diagnostic présymptomatique ou bien une enquête généalogique doit impérativement se faire chez une famille suspectée, malgré son importance plusieurs familles et notamment les femmes dans la famille d'un malade de DMD néglige ce diagnostic.
- Les techniques de diagnostic prénatal et de détection des femmes transmettrices doivent se développer pour éviter la récurrence de la maladie au sein des familles affectées et de permettre aux femmes d'avoir des enfants en bonne santé.
- Il faut également développer d'autres techniques de diagnostic moléculaire dans notre laboratoire pour le dépistage des duplications et des mutations ponctuelles du gène DMD. La thérapie génique et cellulaire est le seul moyen pour guérir les patients souffrant de DMD. Pour cela, les recherches dans ces domaines ouvrent l'espoir pour de nombreuses familles.
- La biopsie musculaire avec l'examen immunohistochimique reste un moyen efficace d'orientation vers le diagnostic génétique adéquat. Le recours à un laboratoire de neuropathologie spécialisé pour l'étude des biopsies musculaires dans notre pays reste nécessaire.
- La prise en charge des malades de la DMD et le traitement fonctionnel et orthopédique soit par leurs familles ou par les associations actives dans ce domaine est très importante quoique le manque des moyens des deux côtés reste un obstacle.



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES



Références bibliographiques

1. Abida Y, Ben Younes Th, Miladi Z, Klaa H, Kraoua I, Benrhoun H, Ben Youssef-Turki A. Facteurs prédictifs du déclin moteur dans la dystrophie musculaire de Duchenne chez les patients traités par corticoïdes. Avril 2022.
2. AFM Téléthon, Avancées dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker, Juin 2021.
3. Allen DG, Whitehead NP. Duchenne muscular dystrophy--what causes the increased membrane permeability in skeletal muscle ? Int J Biochem Cell Biol. 2011 ; 43(3) :290-294. doi:10.1016/j.biocel.2010.11.005.
4. Benseghier Salima, Diagnostic moléculaire des dystrophinopathies (étude phénotypique et génotypique), 2006.
5. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1 : diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol. 2018 ; 17(3) :251-267. doi : 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
6. cen-neurologie.fr
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of Duchenne/Becker muscular dystrophy among males aged 5-24 years - four states, 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 ; 58(40):1119-1122.
8. Chaussonnet A. Praticien Hospitalier, Service de Génétique Médicale, Hôpital Archet - CHU de Nice, (Modes de transmission et conseil génétique, Diagnostic biologique moléculaire, Principes de thérapie génique).
9. Connuck DM, Sleeper LA, Colan SD, et al. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. Am Heart J. 2008;155(6):998-1005. doi:10.1016/j.ahj.2008.01.018.
10. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifirò G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):141. doi:10.1186/s13023-020-01430-8.
11. Deconinck N, Dan B. Pathophysiology of duchenne muscular dystrophy: current hypotheses. Pediatr Neurol. 2007;36(1):1-7. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2006.09.016.
12. Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in

- Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J.* 2007;154(3):596-602. doi:10.1016/j.ahj.2007.05.014.
13. Duchenne null. The Pathology of Paralysis with Muscular Degeneration (Paralysie Myosclerotique), or Paralysis with Apparent Hypertrophy. *Br Med J.* 1867;2(363):541-542. doi:10.1136/bmj.2.363.541
 14. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C et al. « Survival in Duchenne muscular dystrophy; improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation», *Neuromuscul Discord.* 2002 ; 12 :926-929.
 15. Eagle M, Bourke J, Bullock R, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy--the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord.* 2007;17(6):470-475. doi:10.1016/j.nmd.2007.03.002.
 16. Elhawary Nasser A, Shawky R M, Hashem N, 2004. Frame shift deletion mechanisms in Egyptian Duchenne and Becker muscular dystrophy families. *Mol Cells* 18, 141–9
 17. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey. *Neuromuscul Disord.* 1991;1(1):19-29. doi:10.1016/0960-8966(91)90039-u.
 18. Emery AEH. Muscular dystrophy into the new millennium. *Neuromuscul Disord.* 2002;12(4):343-349. doi:10.1016/s0960-8966(01)00303-0.
 19. Ervasti JM. Dystrophin, its interactions with other proteins, and implications for muscular dystrophy. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1772(2):108.
 20. Fernandez C, Halbert C, Maués de Paula A, Figarella-Branger D, Chabrol B, Pellissier JF. Dystrophies musculaires liées au gène DMD : myopathie de Duchenne, myopathie de Becker, formes féminine et atypiques. *EMC - Neurologie.* 2010;7(4):1-15. doi : 10.1016/S0246-0378(10)43869-5.
 21. Giniaux E. CARACTERISATION HISTOPATHOLOGIQUE DE RATS DEFICIENTS EN DYSTROPHINE : CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEAU MODELE DE MYOPATHIE DE DUCHENNE. Thèse du doctorat, 2015.
 22. Gowers WR. A manual of the nervous system. Philadelphia, 2nd edition, volume 1, 1895.
 23. Gowers WR. Clinical lecture on pseudohypertrophic muscular paralysis. *Lancet* 1879 ; ii, 73-5.
 24. Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. Dystrophin: The protein product of the duchenne muscular dystrophy locus. *Cell.* 1987;51(6):919-928. doi:10.1016/0092-8674(87)90579-4.
 25. Istvàn H, centre d'évaluation et de traitement de la colonne vertébrale, 2022.
 26. Jeppesen J, Green A, Steffensen BF, Rahbek J. The Duchenne muscular dystrophy

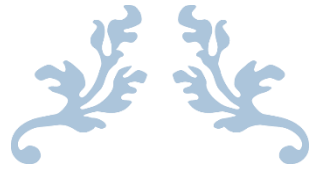
- population in Denmark, 1977-2001 : prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use. *Neuromuscul Disord.* 2003;13(10):804-812. doi:10.1016/s0960-8966(03)00162-7.
27. Kiény P, S.Chollet, P.Delalande, M.Le Fort , A.Magot, Y.Pereon , B.Perrouin Verbe, « Évolution de l'espérance de vie des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne au centre AFM Yolaine de Kepper entre 1981 et 2011», *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 56, n° 6, 1^{er} septembre 2013, p. 443–454.
 28. Koenig M, Monaco AP, Kunkel LM. The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. *Cell.* 1988;53(2):219-228. doi:10.1016/0092-8674(88)90383-2.
 29. Konagaya M, Honda H, Sakai M, Iida M. Transmission of dystrophinopathy by X-chromosome, inversion. *Neurology.* 1995;45(7):1409_1410. doi:10.1212/WNL.45.7.1409.
 30. Konieczny P, Swiderski K, Chamberlain JS. Gene and cell-mediated therapies for muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2013;47(5):649-663. doi:10.1002/mus.23738.
 31. Lai P.-S, Takeshima Y, Adachi K, van Tran K, Nguyen H T, Low P.-S, Matsuo M, 2002. Comparative study on deletions of the dystrophin gene in three Asian populations. *J. Hum. Genet.* 47, 0552–0555.
 32. Léger M, Dominic D, Sergey V. Steinberg et Léa Brakier-Gingras, « The three transfer RNAs occupying the A, P and E sites on the ribosome are involved in viral programmed -1 ribosomal frameshift », *Nucleic Acids Research*, vol. 35, n° 16. 17 août 2007, p. 5581-5592.
 33. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD003725. doi:10.1002/14651858.CD003725.pub3.
 34. Matsuo M. Duchenne/Becker muscular dystrophy: from molecular diagnosis to gene therapy. *Brain Dev.* 1996;18(3):167-172. doi:10.1016/0387-7604(96)00007-1.
 35. McDouall RM, Dunn MJ, Dubowitz V. Nature of the mononuclear infiltrate and the mechanism of muscle damage in juvenile dermatomyositis and Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Sci.* 1990;99(2-3):199-217. doi:10.1016/0022-510x(90)90156-h.
 36. Mehler MF. Brain dystrophin, neurogenetics and mental retardation. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000;32(1):277-307. doi:10.1016/s0165-0173(99)00090-9.
 37. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations : one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol.* 2003;2(12):731-740. doi:10.1016/s1474-4422(03)00585-4.

38. Myopathie de Duchenne : pourquoi surtout les garçons ? Sur le site : passionsanté.be, décembre 2021.
39. Nicolas A, Lucchetti-Miganeh C, Yaou RB, et al. Assessment of the structural and functional impact of in-frame mutations of the DMD gene, using the tools included in the eDystrophin online database. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:45. doi:10.1186/1750-1172-7-45.
40. Nicolas A. Etude in silico de dystrophines tronquées dans les myopathies de Duchenne et de Becker. 2012 : 195.
41. Nouioua S, 2013. Les dystrophinopathies et les dystrophies musculaires des ceintures de transmission autosomique récessive ou limb girdle muscular dystrophies 2 (LGMD2): étude clinique, histologique, génétique et prise en charge thérapeutique. Thèse de doctorat.
42. Pegoraro E, Hoffman, E.P, Limb-Girdle Muscular Dystrophy Overview, GeneReviews(®). University of Washington, Seattle, Seattle (WA). 1993.
43. Rall S, Grimm T. Survival in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol.* 2012;31(2):117-120.
44. Ricotti V, Mandy WPL, Scoto M, et al. Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(1):77-84. doi:10.1111/dmcn.12922.
45. Sbiti A, El Kerch F, Sefiani A, 2002. Analysis of dystrophin gene deletions by multiplex PCR in Moroccan patients. *BioMed Res. Int.* 2, 158–160.
46. Schanen-Bergot MO. Diagnostic des maladies neuromusculaires. *Repère Savoir et Comprendre AFM*, (2005).
47. Schmalbruch H. Regenerated muscle fibers in Duchenne muscular dystrophy : a serial section study. *Neurology.* 1984;34(1):60-65. doi:10.1212/wnl.34.1.60.
48. Schram G, Fournier A, Leduc H, et al. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(9):948-954. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.008.
49. Tayeb M T, 2010. Deletion mutations in Duchenne muscular dystrophy (DMD) in Western Saudi children. *Saudi J. Biol. Sci.* 17, 237–240.
50. Topaloglu H. Epidemiology of muscular dystrophies in the Mediterranean area. *Acta Myol.* 2013;32(3):138-141.
51. Tousalecole.fr/content/myopathie-de-duchenne.
52. Tyler KL. Origins and early descriptions of “Duchenne muscular dystrophy.” *Muscle Nerve.* 2003;28(4):402-422. doi:10.1002/mus.10435.
53. Willig TN, Carlier L, Legrand M, Rivière H, Navarro J. Nutritional assessment in

Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 1993;35(12):1074-1082. doi:10.1111/j.1469-8749.1993.tb07925.x.

54. www.afm-teleton.fr

55. Zalaudek I, Bonelli RM, Kötringer P, Reisecker F, Wagner K. Early diagnosis in Duchenne muscular dystrophy. *The Lancet.* 1999;353(9168):1975. Doi:10.1016/S0140-6736(05)77190-7.



RESUMES



Résumé

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une forme allélique d'une dystrophie musculaire progressive transmise sur le mode récessif lié au chromosome X. Elle résulte de mutation survenant dans un gène identifié en 1987 codant pour une protéine de cytosquelette membranaire : la dystrophine. Il s'agit de grandes délétions dans le gène DMD chez les 2/3 des patients DMD.

Nous avons réalisé une étude épidémiologique au niveau du CHUC et à la polyclinique du Boussouf et pu collecter les informations nécessaires à notre recherche clinique, paraclinique et statistique sur une série de 51 patients.

Nous avons pu décrire les principales caractéristiques de cette maladie neuromusculaire et déterminer les complications évolutives et déterminer les mesures de prise en charge. Ainsi présenter une information générale sur ce qui peut être fait sur les plans médical, social et dans la vie quotidienne et faciliter le diagnostic lorsqu'on a une dystrophie musculaire.

Cette étude facilite également le diagnostic moléculaire des DMD dans notre pays et permettrait d'améliorer la rapidité d'un conseil génétique ou d'un diagnostic prénatal.

Mots clés : DMD, gène, dystrophine, délétion, statistique.

Abstract

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an allelic form of progressive muscular dystrophy transmitted in the recessive mode linked to the X chromosome. It results from a mutation occurring in a gene identified in 1987 coding for a membrane cytoskeleton protein: dystrophin. These are large deletions in the DMD gene in 2/3 of DMD patients.

We carried out an epidemiological study at the CHUC and at Boussouf polyclinic and were able to collect the necessary informations for our clinical, paraclinical and statistical research on a serie of 51 patients.

We were able to describe the main characteristics of this neuromuscular disease and determine the evolving complications and determine the management measures. Also presenting a general information on what can be done on the medical, social and daily life levels and facilitate the diagnosis when one has muscular dystrophy.

This study also facilitates the molecular diagnosis of DMD in our country and would improve the speed of genetic counseling or prenatal diagnosis.

Keywords : DMD, gene, dystrophin, deletion, statistics.

ملخص

الشلل العضلي لدوشان هو شكل اليلى للشلل العضلى المتطور والذى ينتقل بصفة متتحة مرتبطة بالكروموزوم X. وهو ينتج عن طفرة وراثية فى مورثة الديستروفين واللى اكتشفت سنة 1987. حيث تقوم بتصنيع الديستروفين الذى يدخل فى تركيب الهيكل الخلوى الغشائى؛ تلتى هذه الطفرة عبارة عن حذف للمناطق الدالة عند 3١2 من مرضى الدوشان. أجرينا دراسة وبائية فى المستشفى الجامعى بقسنطينة وكذلك المستوصف البلدى بوصوف وتمكنا من جمع المعلومات اللازمة لأبحاثنا السريرية، الاكلينيكية والإحصائية على سلسلة من 51 مريضاً. تمكنا من وصف الخصائص الرئيسية لهذا المرض العصبى العضلى وتحديد المضاعفات المتطورة وتحديد تدابير الإدارة. وبالتالى تقديم معلومات عامة حول ما يمكن القيام به على مستوى الحياة الطبية والاجتماعية واليومية وتسهيل التشخيص عند إصابة المرء بالشلل العضلى. تسهل هذه الدراسة أيضاً التشخيص الجزئى لمرض ضمور العضلات -دوشان فى بلدنا وتحسين سرعة الاستشارة الوراثية أو التشخيص قبل الولادة.

الكلمات المفتاحية: الشلل العضلى لدوشان، جين، ديستروفين، حذف، إحصاء.

Année universitaire : 2021-2022

**Présenté par : MENIAI Roumaissa
SAHEB Rania**

Etude épidémiologique de la maladie de dystrophie musculaire de Duchenne

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliquée

Résumé

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une forme allélique d'une dystrophie musculaire progressive transmise sur le mode récessif lié au chromosome X. Elle résulte de mutation survenant dans un gène identifié en 1987 codant pour une protéine de cytosquelette membranaire : la dystrophine. Il s'agit de grandes délétions dans le gène DMD chez les 2/3 des patients DMD.

Nous avons réalisé une étude épidémiologique au niveau du CHUC et à la polyclinique du Boussouf et pu collecter les informations nécessaires à notre recherche clinique, paraclinique et statistique sur une série de 51 patients.

Nous avons pu décrire les principales caractéristiques de cette maladie neuromusculaire et déterminer les complications évolutives et déterminer les mesures de prise en charge. Ainsi présenter une information générale sur ce qui peut être fait sur les plans médical, social et dans la vie quotidienne et faciliter le diagnostic lorsqu'on a une dystrophie musculaire.

Cette étude facilite également le diagnostic moléculaire des DMD dans notre pays et permettrait d'améliorer la rapidité d'un conseil génétique ou d'un diagnostic prénatal.

Mots-clés : DMD, gène, dystrophine, délétion, statistique.

Laboratoires de recherche : Service de Neurologie CHUC, Polyclinique de Boussouf.

Encadrant : MEDOUKALI Imane (MC B - UFM Constantine1).
Examineur 1 : MOUSSAOUI Samira (MC B - UFM Constantine1).
Examineur 2 : GUENDOUZE Assia (MC B - UFM Constantine1).