2019-2020

Thèse

pour le

Diplôme d'Etat de Docteur en pharmacie

Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD) : impact des traitements dans la pathologie

Étude au CHU d'Angers

Dugas Camille

Née le 18 mai 1995 à Cholet (49)

Sous la direction de M. Legeay Samuel

Membres du jury :

FAURE Sébastien | Président
LEGEAY Samuel | Directeur
DURIGNEUX Julien | Membre
CHEVALIER Benoit | Membre

Soutenu publiquement le :
02 septembre 2019

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :

- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

Consulter la licence creative commons complète en français :
http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.

Liste des enseignants de la faculté de Santé d'Angers

Doyen de la faculté : Pr Nicolas Lerolle
Directeur adjoint de la Faculté de Santé
et directeur du département pharmacie: Pr Frédéric Lagarce
Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉ

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologe ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine

DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine

MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine

MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie

MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie

ATER

FOUDI Nabil (M)	Physiologie	Pharmacie
KILANI Jaafar	Biotechnologie	Pharmacie
WAKIM Jamal (Mme)	Biochimie et biomoléculaire	Médecine

AHU

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

CONTRACTUEL

VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

Remerciements

A Monsieur Samuel Legeay,

Maitre de conférences au sein du département Pharmacie de la faculté de Santé d'Angers et directeur de cette thèse,

Pour votre aide précieuse, votre écoute et votre disponibilité. Ce projet a été rendu possible grâce à vous et je vous suis reconnaissante d'avoir été aussi investi, motivant et patient pour rendre mon travail meilleur. Merci d'avoir cru en moi.

A Monsieur Sébastien Faure,

Maitre de conférences au sein du département Pharmacie de la faculté de Santé d'Angers et président du jury,

Pour me faire l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse. Veuillez trouver ici toute ma gratitude et ma considération. Je vous remercie également en tant qu'enseignant pour m'avoir fait évoluer dans l'exercice de la pharmacie par vos enseignements de qualité.

Au docteur Julien Durigneux,

Médecin et chef du service de neuropédiatrie du CHU d'Angers,

Pour avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse. Merci également pour votre aide et votre disponibilité pour ce projet. Merci de m'avoir affablement ouvert les portes de votre service pour mener à bien mes recherches.

A Monsieur Benoit Chevalier,

Kinésithérapeute,

Pour avoir accepté d'être membre du jury et pour le temps que vous avez consacré à l'élaboration du projet de cette thèse.

A Monsieur Jérémie Riou,

Maitre de conférences au sein du département Pharmacie de la faculté de Santé d'Angers,

Et à Madame Marine Jahier,

Etudiante en pharmacie de la faculté d'Angers,

Pour votre dévouement dans l'analyse biostatistique des données récoltées. Merci d'avoir cherché à tirer le meilleur de ces données.

Au docteur Aleksandra Nadaj-Pakleza,

Médecin et chef de service des maladies neuromusculaires du CHU d'Angers en 2018

Pour votre aide, votre disponibilité et pour votre investissement dans ce projet. Merci de m'avoir donné l'opportunité de réaliser mon projet dans votre service.

A Madame Anne-Catherine Nathier,

Attachée de recherches cliniques au CHU d'Angers,

Pour votre aide précieuse dans l'étude des dossiers et votre accueil chaleureux au CHU d'Angers.

Aux pharmacies Schwoob (49), **Clairefontaine** (49) et **de l'Europe** (79), grâce auxquelles j'ai appris le métier de pharmacien au sein de superbes équipes. Merci de m'avoir fait confiance.

Je remercie tout particulièrement la **pharmacie du Parc de Maulévrier** (49) pour ces années et ces étés de collaboration dans une ambiance chaleureuse. Merci de m'avoir toujours poussée vers le haut et de m'avoir fait prendre confiance en moi dans l'exercice de ce métier.

Plus personnellement…

A mes parents, pour m'avoir permis d'exercer le métier de mes rêves, de m'avoir soutenu dans ce projet et d'avoir toujours cru en moi. Merci d'avoir supporté mon caractère qui n'est pas toujours des plus faciles et d'être présents dans tous ce que j'entreprends. Vous avez toujours fait de ma réussite votre fierté, et pour cela, je vous remercie. Je vous aime tant.

A mon frère, Guillaume, pour ces moments où l'on a grandi ensemble et maintenant pour ces séances de sport intensives. Merci pour ta transmission d'ondes positives sur le partage et le dépassement de soi. Je te souhaite le meilleur pour l'avenir.

A ma grand-mère, Mamie Margot, pour ton soutien sans faille. Nul besoin de mots pour exprimer la fierté que tu avais à mon égard. Merci pour ta force, ta bienveillance et ton caractère qui ont fait de toi une mamie unique. Ton absence aujourd'hui reste pour moi un grand regret, je te dédie ma réussite et je suis certaine que de là où tu es, tu es très fière de ta petite fille.

Aux membres de ma famille, pour leur soutien et les moments de convivialité passés ensemble.

A Simon, mon ami d'enfance. Merci pour tous ces moments partagés depuis le CP, je ne compte pas la maternelle puisque l'histoire raconte que l'on ne s'aimait pas à cette époque-là. On n'y a jamais vraiment cru à cette histoire. Notre amitié est solide, unique en son genre et vraie. Merci pour tes blagues, tes conseils, tes moments de (fausse) longueur et tout ce qui fait de toi le meilleur de mes amis.

A Marion, mon amie depuis toujours. Merci d'avoir été là pour moi pendant toutes ces années. Elles ne se comptent plus sur les doigts de nos mains car notre amitié est véritable et résiste à toute épreuve. Merci pour tous nos moments de complicité, de nos étés à trainer et à bronzer jusqu'à nos moments actuels d'une vie plus adulte. Merci d'avoir grandi à mes côtés.

A Chloé et Mélissa, pour votre soutien hors pair dans mon projet et dans ma vie. Merci d'avoir toujours été derrière moi pour me redonner confiance. Je vous remercie aussi pour notre complicité unique qui a la folie, le rire et l'amour pour fils conducteurs.

A Antoine, pour ta folie et ton humour qui te rendent unique. Merci d'être avec moi cette personne mi-adulte mi-enfant qui nous fait entrer dans des délires que personne ne comprendra jamais.

Aux petits amis Tessouallais, pour tous nos moments depuis la plus tendre enfance. Merci d'avoir grandi avec moi, vous êtes ma seconde famille et pour tout cela je ne vous remercierais jamais assez. Je vous aime si fort mes petits potes.

Aux princesses et copines tessouallaises, pour votre joie de vivre et toutes ces soirées filles mémorables passées ensemble.

A Mélanie, pour ton soutien, tu as toujours été derrière moi dans les bons et dans les mauvais moments. Ta force de caractère et ton altruisme sont pour moi un modèle. Merci pour ton amitié si particulière à mes yeux.

A Chloé, pour notre amitié qui perdure depuis tant d'années. « *True friendship isn't about being inseparable, it's about being seperated and nothing changes.* »

A Alix, Léa, Juliette et Gaby, pour votre soutien incommensurable notamment pendant cette année de PACES. Sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui.

A mes amis de pharma, en qui j'ai trouvé des personnes incroyables. J'espère que ces liens resteront intacts pour l'avenir car nous n'avons pas fini d'écrire l'histoire ensemble.

A Maëva, Mama, mon binôme, ma complice, mon *partner in crime*, merci pour cette complicité hors-norme. Sans toi je n'aurai jamais eu toutes ces chansons en tête dès 8h du matin, de *Saga Africa* à *Prière Païenne*… Quand un regard suffit pour créer une transmission de pensée. Merci pour ton soutien indéfectible et de me comprendre comme personne.

A Prescillia, ton ouverture d'esprit et ta tolérance ont été pour moi une grande source d'inspiration. Je te remercie pour toutes ces découvertes comme le thé au bleuet et la danse d'impro'. Merci pour ta joie de vivre, ton enthousiasme, ton écoute et ton sourire communicatif.

A Laura, ma Lolo, pour ta douceur, ton intelligence et ton humour. Merci pour ces moments de soutien, de partage mais aussi pour toutes ces folles soirées. Je te remercie d'être ce petit poulain roux chaleureux sur qui je peux compter. J'aime aussi beaucoup tes blagues, mais tu le sais, on ne rigole pas avec ces choses-là…

A Clémence, Maman Clem, pour ta spontanéité, ta franchise et ta bienveillance. Merci pour tous ces moments dans notre groupe d'officine mais aussi pour toutes ces soirées passées ensemble. Merci d'être toujours rassurante et de prendre la vie avec joie et humour.

A Chloé, notre Sousou, pour toutes ces soirées où ton mental t'a fait défaut en t'entrainant bien plus tard dans la nuit que tu ne l'aurais cru. Merci pour tous ces moments à rire de tout et surtout pour rien.

A Albane, pour ces moments à se raconter nos vies. Merci pour ces années passées ensemble et pour notre été au CH, sans toi il n'aurait pas été le même.

Ensuite,
A la team des gros cornichons pour ces fous-rires notamment grâce aux blagues de Nico. La filière officine a été grâce à vous une filière de l'ambiance.

A Thibaud ou Pompon, pour notre complicité et ces moments à rire de tout. Merci pour ton humour d'enfant et ta joie de vivre. Merci de tout ton soutien pour cette thèse et dans la vie. N'oublies pas, jusqu'à 100 ans tu resteras un gamin, t'as promis.

En fin,

A Doudou, Victor, Dudu, Quentin, Morin, Nico et Siméon, pour tous ces instants où vous m'avez envoyé du rêve, pour votre humour et ces moments incroyables passés ensemble. Ne changez surtout pas et continuez de me faire rire comme vous savez si bien le faire.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE SANTE D'ANGERS 3

REMERCIEMENTS 9

TABLE DES ILLUSTRATIONS 16

TABLE DES TABLEAUX 17

LISTE DES ABREVIATIONS 18

INTRODUCTION 19

PARTIE I : COMPRENDRE LA MYOPATHIE DE DUCHENNE 19

1. Point sur la pathologie 19

1.1. Un brin d'histoire 19

1.2. Généralités, clinique et principales manifestations 21

1.2.1. Généralités 21

1.2.2. Cas de manifestation chez les femmes 21

1.2.3. Manifestations cliniques de la DMD 21

1.3. Conséquences de la pathologie 24

1.3.1. Les conséquences physico-cliniques 24

1.4. Le diagnostic de la maladie 26

1.4.1. Circonstances et signes évocateurs 26

1.4.2. Diagnostic de la maladie 27

1.5. Suivi des patients et consultations 28

1.5.1. Consultations génétiques pour l'entourage 28

1.5.2. Consultations de suivi de la maladie 29

1.6. Autre cas de myopathie : La myopathie de Becker 31

1.7. La dystrophine 31

1.7.1. Structure de la protéine 31

1.7.2. Rôle de la dystrophine 33

1.8. Le gène DMD et ses mutations dans la myopathie de Duchenne 33

2. Prise en charge de la myopathie de Duchenne 35

2.1. Traitements médicamenteux : dans la pratique actuelle 35

2.1.1. La corticothérapie 35

2.1.2. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) 36

2.1.3. Prévention et traitement de l'ostéoporose 36

2.1.4. Autres traitements 37
2.2. Où en est la recherche? 37
2.3. Prise en charge non médicamenteuse 44
2.3.1. Prise en charge motrice et appareillage 44
2.3.2. Prise en charge chirurgicale 45
2.3.3. Prise en charge des troubles nutritionnels 46
PARTIE II : ETUDE DE DOSSIERS AU CHU D'ANGERS 49
1. Préambule 49
2. Objectifs 49
3. Matériel et méthode 50
3.1. Critères d'inclusion et patients exclus de l'étude 50
3.2. Méthode 50
4. Résultats 51
4.1. Description de la cohorte 51
4.2. Résultats de l'étude 52
4.2.1. Etude des fractures 52
4.2.2. Etude de l'impact du traitement par bisphosphonate sur la nécessité de mise en place d'arthrodèse, de trachéotomie et de gastrotomie 54
4.2.3. Etude de l'impact du traitement cardiologique sur les fonctions respiratoires . 54
5. Discussion 55
CONCLUSION 60
BIBLIOGRAPHIE 61

Table des illustrations

Figure 1 : Manœuvre de Gowers[23] 22

Figure 2 : Récapitulatif des principales atteintes musculaires chez les patients atteints de DMD 23

Figure 3 : Récapitulatif des conséquences de la dystrophie musculaire de Duchenne 26

Figure 4 : Biopsie musculaire[33] 27

Figure 5 : diagnostic de la maladie, de la suspicion à la confirmation[34] 28

Figure 6 : arbre de transmission de la DMD[52] 28

Figure 7 : Récapitulatif des différentes consultations et leurs objectifs principaux 30

Figure 8 : représentation de la dystrophine dans la cellule musculaire[52] 32

Figure 9 : Représentation de l'interaction de nombreuses protéines avec la dystrophine[41] 32

Figure 10 : Les mutations du gène DMD[40] 33

Figure 11 : Différents types de mutation conduisant au phénotype DMD ou BMD[54] 34

Figure 12 : Atteintes liées à la DMD, prise en charge, traitements actuels et ceux en cours d'essais 48

Figure 13 : Récapitulatif des éléments étudiés chez les patients DMD inclus dans l'étude 51

Table des tableaux

Tableau 1 : Mode d'action des principaux traitements par thérapie génique en cours d'essai .. 38

Tableau 2 : Quelques essais en cours en thérapie génique dans la DMD 39

Tableau 3 : Quelques essais pharmacologiques en cours dans la DMD 42

Tableau 4 : Représentation du nombre de patients concernés pour différents événements 51

Tableau 5 : Récapitulatif de l'âge de mise en place des différents traitements médicamenteux et chirurgicaux 52

Tableau 6 : Comparaison des fréquences d'apparition de fracture chez les patients traités par corticoïdes par rapport aux patients non traités. 52

Tableau 7 : Etude de l'âge de première fracture en fonction du traitement médicamenteux 53

Tableau 8 : Représentation du délai de survenue d'une fracture (en années) en fonction du traitement 53

Tableau 9 : Comparaison des fréquences d'apparition d'arthrodèse chez les patients traités par bisphosphonate par rapport aux patients non traités. 54

Tableau 10 : Comparaison des fréquences d'apparition trachéotomie chez les patients traités par bisphosphonate par rapport aux patients non traités. 54

Tableau 11 : Comparaison des fréquences d'apparition de gastrotomie chez les patients traités par bisphosphonate par rapport aux patients non traités. 54

Liste des abréviations

AAV : Adeno Associated Virus

AFM : Association Française contre les Myopathies

AIS : Anti-inflammatoire stéroïdien

ALAT : Alanine Aminotransférase

ASAT : Aspartate Aminotransférase

ARN : Acide Ribonucléique

BMD : Becker Muscular Dystrophy

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CK : Créatine Kinase

CV : Capacité Vitale

DGC : Dystrophin-associated glycoprotein complex

DMD : Duchenne Muscular Dystrophy

DMP : Dossier Médical Partagé

ECG : Electrocardiogramme

FE : Fraction d'éjection

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

MFM : Mesure des Fonctions Motrices

NA : Non Applicable

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produits

RGO : Reflux Gastro-œsophagien

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

VNI : Ventilation Non Invasive

WBB : Waston Bolton et Brooke (score de)

Introduction

La dystrophie musculaire de Duchenne est aussi appelée DMD (*Duchenne muscular dystrophy)*, myopathie de Duchenne de Boulogne ou dystrophie musculaire liée à l'X[1]. C'est une pathologie neuromusculaire génétique liée à une mutation du gène DMD provoquant l'absence d'une protéine musculaire[2]. Cette pathologie se caractérise alors par une dégénérescence progressive de l'ensemble des fibres musculaires de l'organisme[1,3].

La myopathie de Duchenne de Boulogne est une pathologie rare qui affecte 1 sur 3500 à 6000 garçons naissant par an[4] soit 15,1 nouveau-nés atteints pour 100 000 naissances[3] dans le monde dont 100 à 150 nouveau-nés atteints par an en France[1]. La prévalence de cette pathologie est estimée à 4,78 pour 100 000 hommes[3,5] et celle dans la population pédiatrique à 12,57 pour 100 000 garçons dans le monde[5].

L'objectif de cette thèse est, d'une part, de comprendre la myopathie de Duchenne et, d'autre part, d'étudier l'impact des traitements dans la prise en charge de cette pathologie. Une étude rétrospective a été réalisée sur 42 patients au CHU d'Angers afin d'observer les bénéfices cliniques de ces traitements, de leur association ou de leur instauration précoce.

Partie I : Comprendre la myopathie de Duchenne

1. Point sur la pathologie

1.1. Un brin d'histoire

La myopathie de Duchenne a été décrite pour la première fois par M. Guillaume Duchenne. M. Guillaume Duchenne (ou Guillaume Benjamin Amand Duchenne) est né dans un milieu modeste de pêcheurs à Boulogne-sur-Mer en 1806. Il a fait des études médicales à Paris (1826-1832) où il a eu un cursus des plus modestes[6].

Inspiré de plusieurs traités, il décida de bricoler une bobine à induction et il testa l'usage de l'électricité pour soulager les douleurs des marins. Il vit alors les muscles se contracter sous la stimulation électrique et s'en inspira pour étudier la physiologie des muscles, qui était jusqu'alors étudiée post-mortem.

En 1842 à Paris, il s'installe comme médecin praticien pour gagner sa vie et la seconde partie de sa journée était consacrée à la visite des hôpitaux pour tester sa technique sur des patients atteints de paralysies ou d'atrophies musculaires. Il y découvre que les territoires stimulés chez ces patients ont une réaction plus ou moins importante voire absente[6]. Il remet alors en cause l'étiologie neurologique

de ces pathologies en soulevant l'idée que seule la composante musculaire était défaillante. À cette époque, les déficiences musculaires étaient toutes considérées comme liées à une maladie neurologique, cette découverte est donc une avancée majeure[6,7].

Un jour, un enfant avec des problèmes moteurs lui est présenté. Il se relevait difficilement et avait du mal à marcher. Il fut surpris car les muscles en cause dans le relevé, au lieu de s'atrophier, s'hypertrophiaient et durcissaient. C'est le prototype d'une myopathie qui va conduire à de nombreuses recherches. Il eut l'idée de faire un trocart (emporte-pièce histologique) pour prélever un morceau de muscle. L'analyse microscopique conclut que les fibres musculaires étaient anormales. C'est ce qu'il appellera paralysie pseudo-hypertrophique[7] ou myosclérosique ou myopathie pseudo-hypertrophique. C'est la description initiale de la maladie de Duchenne. La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) a été caractérisée en 1861[6].

En 1868, sous forme d'un feuilleton en 5 épisodes, il réalise la description complète et méticuleuse de cette maladie nouvelle. Il considère que c'est une maladie des enfants de sexe male. Cette année-là, il proposa des critères diagnostiques basés sur des observations anatomiques et des stimulations électriques[6].

Guillaume Duchenne n'est pas le seul à avoir travaillé sur cette maladie.

En 1886, William Richard Gowers observa que les cas isolés de dystrophie étaient plus rares que les cas familiaux avec des antécédents du côté de la mère. Il découvre aussi que les femmes peuvent avoir des enfants dystrophiques, mêmes s'ils sont nés de pères différents. Il découvre alors la connotation familiale et la notion de mères et femmes transmettrices de la maladie[8]. Il décrit également la manière dont les enfants se relèvent dans le « manuel des maladies du système nerveux », pour passer de la position couchée à debout[9]. Cette manœuvre porte alors son nom.

Le 30 septembre 1986 se tenait le congrès de myologie de Tours organisé par l'AFM[10] (Association française contre les myopathies). C'est lors de ce congrès qu'Anthony Monaco, jeune chercheur de l'équipe de recherche de Louis M. Kunkel, a annoncé l'identification du gène responsable de la myopathie de Duchenne sur le chromosome X[10]. Cette découverte a alors fêté ses 30 ans en 2016.

Aujourd'hui, l'objectif est de stopper l'évolution de la pathologie et à terme, la guérir totalement[10]. Pour se faire, la recherche s'oriente vers des thérapies géniques et pharmacologiques. Sont aujourd'hui répertoriés 86 essais cliniques en cours ou en préparation dans la DMD dont 13 essais en cours en France[1].

1.2. Généralités, clinique et principales manifestations

1.2.1. Généralités

La DMD est une maladie génétique rare dont l'anomalie du gène entraine l'absence d'une protéine nommée la dystrophine[2]. En l'absence de dystrophine, les fibres musculaires (squelettiques, lisses et cardiaques)[1,11] s'abîment à chaque contraction et finissent par se détruire[12,13]. C'est une maladie qui se caractérise par une atrophie et une dégénérescence progressive de l'ensemble des muscles du corps[1,2,11].

Cette maladie se manifeste rarement avant l'âge de 3 ans[12–14] et touche presque exclusivement des garçons, du fait de l'hérédité récessive liée au chromosome X. Dans 99,9% des cas, les garçons sont malades[13] et les femmes transmettent la maladie. Mais celles-ci peuvent être exceptionnellement atteintes[2,13].

1.2.2. Cas de manifestation chez les femmes

Les femmes transmettrices ont un chromosome X porteur de la mutation du gène DMD[2]. Les femmes qui présentent des caractéristiques cliniques de DMD sont des femmes porteuses de remaniements du chromosome X ou porteuses d'un chromosome X partiellement inactivé[4,15].

Une étude a été réalisée en 2015 sur des femmes transmettrices et les auteurs indiquent qu'il existe une fréquence élevée d'anomalie cardiaque chez ces femmes[16]. Certaines femmes ne seront touchées que par les anomalies cardiaques tandis que d'autres présenteront une symptomatologie différente. En effet, 24% des femmes conductrices sont symptomatiques et présentent une faiblesse musculaire de sévérité variable, parfois associée à une cardiomyopathie dilatée[15]. Ces symptômes se révèlent habituellement à l'âge adulte chez la femme, touchant plus souvent les membres supérieurs et se caractérisant par une myasthénie, des crampes ou une myalgie[13,17]. Le pronostic chez ces femmes est variable mais l'évolution est en générale plus lente et moins sévère que chez les garçons atteints de DMD[15]. Il est conseillé pour les femmes conductrices de la DMD de se soumettre à une surveillance médicale régulière et notamment cardiaque même en l'absence de symptômes[13].

De rares cas de femmes présentant une mutation du gène DMD sur les deux chromosomes X ont été rapportés. Ces femmes ont alors développé la maladie de Duchenne. Elles sont une dizaine dans le monde à présenter ce génotype[13].

1.2.3. Manifestations cliniques de la DMD

Chez les enfants atteints de la myopathie de Duchenne, l'acquisition de la marche se fait tardivement[14,18]. En effet, 50% des garçons atteints de la DMD commencent à marcher après l'âge de 18 mois[19,20]. La symptomatologie est décrite par une faiblesse musculaire symétrique qui touche d'abord les muscles proximaux puis distaux[20–22].

Il est constaté que les garçons après l'âge de 3 ans[2,13] commencent à avoir des difficultés pour se relever et tombent[14]. Ces garçons ont besoin de s'aider de leurs mains pour se relever du sol en formant un triangle[23], cette technique est appelée manœuvre de Gowers (*fig.1*)[23]. Ils sont progressivement gagnés par une faiblesse musculaire au niveau des membres inférieurs[22] (muscles pelviens, cuisses et hanches)[2,20], ce qui leur donne des difficultés pour courir, monter les escaliers[18,20,22] mais aussi leur provoque des chutes fréquentes[2,13,22].

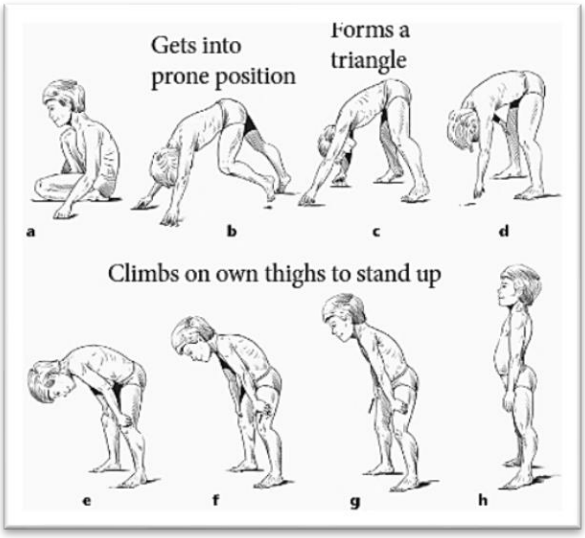


Figure 1 : Manœuvre de Gowers[23]

Quelques années après, ce sont les muscles du dos, du tronc et les membres supérieurs qui sont touchés[2,12]. Les enfants atteints présentent alors à ce stade des difficultés pour attraper des objets en hauteur et lever les bras[2].
Les muscles fessiers sont souvent affaiblis. Pour compenser, l'enfant s'incline vers la jambe d'appui pour soulever l'autre[14] et acquiert alors une démarche dandinante et souvent sur la pointe des pieds[14,22].

L'enfant peut également présenter un aspect de mollets hypertrophiés[2,21]. L'hypertrophie des mollets, appelée pseudo hypertrophie s'explique par le remplacement d'une partie du tissu musculaire du mollet par du tissu adipeux[14,21] et cicatriciel[18,22]. Certains patients rapportent également des douleurs comme des crampes musculaires au niveau des mollets[18].

D'une manière générale, les enfants atteints de la myopathie de Duchenne perdent l'usage de la marche vers 12 ans[18,22,24].

L'atteinte des muscles du tube digestif entraine des troubles du transit intestinal[14] accrus par l'immobilisation, les déformations, le positionnement au fauteuil et le manque de verticalisation. Les muscles lisses de l'intestin deviennent moins efficaces et conduisent à une diminution du péristaltisme[21], aboutissant à une constipation. Ces troubles peuvent aller de simples ballonnements à des douleurs abdominales voire même à des complications plus graves comme un fécalome ou une occlusion intestinale. 70% des patients atteints de dystrophie de Duchenne sont concernés par la constipation[21]. Les muscles de la gorge sont également atteints mais de façon tardive. Cette atteinte entraine des troubles de la déglutition qui peuvent conduire à des fausses routes[14].

L'atteinte des muscles respiratoires (muscles intercostaux et diaphragme le plus souvent) est relativement tardive[14]. Ce phénomène se produit en général au moment de l'adolescence[13,20]. L'altération des fonctions respiratoires est accentuée par la scoliose où les déformations osseuses gênent les mouvements respiratoires[20]. Ces affections peuvent se manifester par des maux de tête, des difficultés de concentration ainsi que des cauchemars et conduisent à une insuffisance respiratoire. De plus, l'altération des muscles abdominaux rend la toux moins efficace pour expectorer et dégager les voies respiratoires et favorise les infections[13,18] comme les bronchites ou pneumonies. Les troubles respiratoires sont une cause de décès chez ces patients.

Le myocarde est également altéré. L'atteinte cardiaque survient à un âge variable et le plus souvent de façon silencieuse[13], se trouvant donc souvent diagnostiquée lors d'un examen cardiologique de routine. Elle peut se manifester par un essoufflement anormal et des palpitations à l'effort. Cette atteinte aboutit à une cardiomyopathie dilatée à dysfonction ventriculaire, complication majeure de la maladie, qui conduit à une insuffisance cardiaque pouvant être mortelle[13]. La figure 2 récapitule les principales atteintes musculaires chez les patients atteints de DMD.

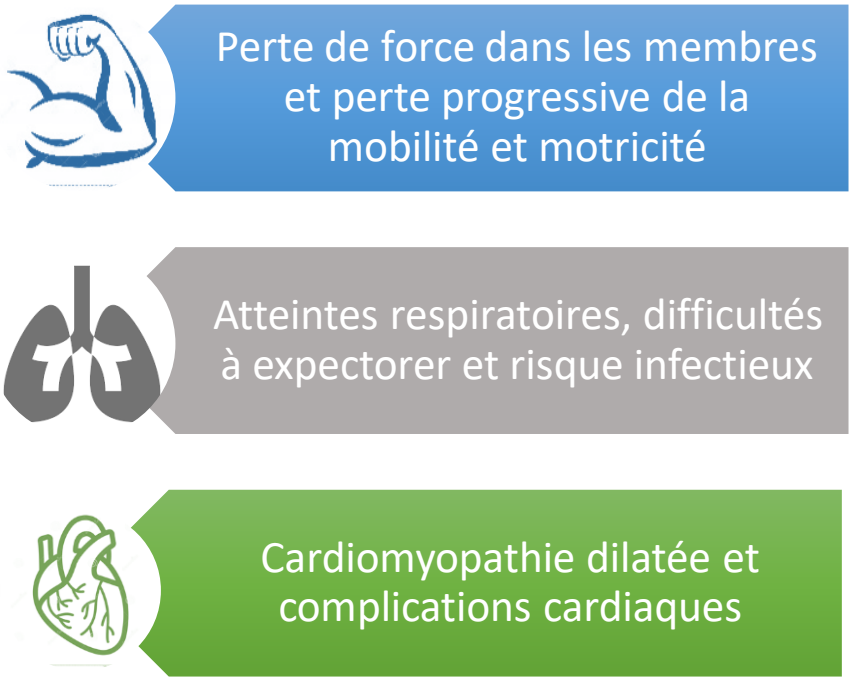


Figure 2 : Récapitulatif des principales atteintes musculaires chez les patients atteints de DMD

Les patients non traités pouvaient décéder de complications cardiorespiratoires[21] de l'adolescence jusqu'au début de la vingtaine. La prise en charge globale, la thérapeutique et une surveillance accrue ont permis d'améliorer la qualité et l'espérance de vie[24,25]. En effet, l'espérance de vie en 1990 des patients DMD était de 19,3 ans tandis qu'en 2012 elle est estimée à 24,5 ans[26].

1.3. Conséquences de la pathologie

1.3.1. Les conséquences physico-cliniques

La faiblesse musculaire qui résulte de la dystrophie de Duchenne peut conduire à des rétractions musculo-tendineuses[14,25]. Dans ce cas, les muscles se rétractent et deviennent plus courts et limitent alors l'amplitude d'action des articulations adjacentes[14]. Cela touche les genoux, les hanches, les pieds, les coudes, les poignets et les doigts[20,25].

En position assise, le pied à tendance à pointer vers le bas, c'est la même chose en position couchée lorsque les draps appuient sur le pied en décubitus dorsal ou lorsque le patient se trouve en décubitus ventral. Ces facteurs contribuent à raccourcir le tendon d'Achille d'autant plus que, dans cette pathologie, les muscles releveurs du pied sont faibles. Cette tendance à la rétraction du tendon d'Achille et celle du pied à tourner vers l'intérieur tendent à fixer le pied en *varus équin*[14] et peut aboutir à l'impossibilité de poser le pied au sol[14,25].

La faiblesse des muscles fessiers provoque une bascule du bassin vers l'avant. Pour compenser, le tronc à tendance à être rejeté en arrière et les patients cambrent le dos, ce qui provoque une hyperlordose lombaire[14]. Celle-ci est également accentuée par le manque de tonus des muscles abdominaux.
Le manque de déambulation[19] et la faiblesse des muscles paravertébraux[14] favorisent aussi des déformations de type scoliose chez ces enfants. Une déformation importante de la colonne peut conduire à une intervention chirurgicale. Ce phénomène est souvent accentué au moment de l'adolescence en raison de la poussée de croissance.
De plus, la rétraction du muscle droit antérieur et des tenseurs du *fascia lata*, la faiblesse des muscles fessiers et l'immobilisation des articulations de hanche conduisent à un flexum de hanche qui peut être douloureux à long terme[14].

De surcroît, une fragilité osseuse[13] s'installe alors petit à petit. Le manque de sollicitation mécanique des os dû à l'immobilisation favorise leur déminéralisation et provoque l'ostéoporose[14]. Le risque d'ostéoporose est augmenté également par les corticoïdes qui sont administrés aux patients durant plusieurs années. L'ensemble de ces facteurs de risques conduit à la dégradation de la masse osseuse et à l'augmentation du risque de fracture vertébrale[27] et de fractures des membres inférieurs notamment[13,14]. En effet, 20 à 60% des garçons atteints de DMD ont des fractures traumatiques basses aux extrémités et jusqu'à 30% des garçons développent des fractures vertébrales symptomatiques[28]. Lorsque les patients sont immobilisés en fauteuil et ne parviennent plus à la verticalisation, le risque de fracture est léger et ne s'observe généralement que lors du transfert du fauteuil.

L'atteinte respiratoire est liée au processus myopathique lui-même mais également à la déformation de la colonne et des côtes qui peuvent gêner le mouvement des muscles respiratoires comme le diaphragme[14]. La résultante de cette atteinte est l'insuffisance respiratoire et le risque infectieux. De plus, les patients atteints de la myopathie de Duchenne sont souvent concernés par l'apnée du sommeil[14] et une hypercapnie[29] nocturne puis diurne liée à cette insuffisance respiratoire.

Comme évoqué précédemment, l'atteinte cardiaque se traduit par une cardiomyopathie dilatée et s'observe par une baisse de la contractilité[14] et de la conduction, une arythmie[22] et des ventricules dilatés.

L'immobilité et l'apport insuffisant en liquide favorisent la formation de calculs[14] dans la vessie et/ou les reins, conduisant à des lithiases urinaires[13]. Les calculs rénaux qui surviennent chez les patients atteints de DMD ont les mêmes caractéristiques que les calculs retrouvés dans la population générale. Les facteurs de risque sont l'immobilisation et le traitement par corticoïdes mais aucun lien direct entre la DMD et la présence de ces calculs ne peut être établi[30].

Des conséquences nutritionnelles[13] surviennent également, se manifestant soit par une prise de poids voire même à une obésité. En effet, du fait de l'inactivité, les apports nutritionnels deviennent supérieurs aux dépenses de l'organisme[13,14]. Dans 60% des cas, l'obésité survient au moment de la perte de la marche[31]. Le traitement par corticoïdes va également avoir un impact sur la prise de poids et sur la survenue de troubles métaboliques par son action sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.
A l'inverse, un amaigrissement peut aussi être constaté, plus tard dans le processus pathologique. Il est lié à une perte d'appétit, une faiblesse des membres supérieurs empêchant l'alimentation spontanée[31], une dépression ou des troubles de la déglutition[14].

Un mauvais retour veineux et des troubles de la microcirculation peuvent aussi apparaître, provoquant une sensation de froid ou une paresthésie au niveau des extrémités notamment des pieds[13,14].

Des difficultés d'apprentissage, de lecture ou des troubles de l'attention[32] liés à l'absence de dystrophine au niveau du cerveau et du cervelet sont constatés[13,14]. Le retard mental est présent dans 20% des cas de myopathie de Duchenne[32]. C'est une atteinte non progressive[22] dont la variabilité interindividuelle est très large, allant de l'efficience normale au retard sévère[32].
Des difficultés d'apprentissage peuvent être liées à des troubles anxieux et dépressifs lorsque l'enfant devient plus conscient de sa différence physique par rapport aux autres enfants[33]. Ces phénomènes anxieux face à la maladie, retrouvés de manière non spécifique dans les maladies chroniques[32] peuvent également entrainer des problèmes émotionnels et engendrer des sauts d'humeur, une

irritabilité, de l'agressivité ou une baisse des performances scolaires[14]. Quelques enfants présentent également des troubles majeurs de la communication[14].
La figure 3 récapitule les principales conséquences de la pathologie.

Figure 3 : Récapitulatif des conséquences de la dystrophie musculaire de Duchenne

1.4. Le diagnostic de la maladie

1.4.1. Circonstances et signes évocateurs

Le diagnostic est souvent demandé dans les premières années de vie de l'enfant. Dans la très grande majorité des cas, ce diagnostic est évoqué à l'occasion de difficultés à la marche ou de faiblesses musculaires progressives[20,34,35] qui s'installent en général chez le jeune garçon[36] âgé de 3 à 4 ans[37]. La manœuvre de Gowers peut aussi être un signe évocateur[34].
Dans certains cas, le diagnostic n'est pas prononcé pour des difficultés musculaires mais suite à des troubles de l'apprentissage ou de la communication[35–37].

Dans d'autres cas, le diagnostic de la maladie est annoncé suite à un bilan d'analyse qui a été prescrit pour une autre raison que des troubles de la marche et pour lequel une anomalie biologique isolée a été découverte[35,36]. En effet, un taux sérique élevé de CK (Créatine Kinase) est un témoin de lyse du tissu musculaire. Ce taux peut atteindre 100 fois la normale[20] et cette valeur élevée révèle une atteinte musculaire sans en expliquer l'étiologie[38]. Un taux sérique élevé de CK peut être un indicateur de

pathologies musculaires mais peut également être un signe de troubles thyroïdiens, métaboliques ou médicamenteux lorsqu'aucun symptôme musculaire n'est constaté[39]. Les transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) sont en général aussi augmentées dans la myopathie de Duchenne[39]. La diagnostic différentiel avec une pathologie hépatique doit alors être investigué lors de l'élévation de ces taux[40]. Lors de l'élévation simple de ces enzymes, une focalisation sur le dysfonctionnement hépatique peut conduire à un retard de diagnostic de la DMD[34].

Le diagnostic peut également être réalisé à la suite d'une suspicion lors d'une enquête familiale[37,38] lorsqu'un premier enfant est atteint dans la famille. La maladie est alors diagnostiquée avant que les difficultés n'apparaissent chez l'enfant.

De manière très exceptionnelle, le diagnostic peut se faire lors d'une anesthésie générale[37], chez un garçon qui ne présente pas de symptômes. En effet, les patients atteints de DMD peuvent avoir des réactions indésirables à titre d'hyperthermie maligne[37] à certains types d'anesthésie[25] et ce sont ces réactions qui peuvent conduire à un diagnostic chez un patient asymptomatique.

1.4.2. Diagnostic de la maladie

En cas de suspicion liée aux caractéristiques cliniques, le médecin commence par faire un dosage des CK sériques[37]. En cas de DMD, la valeur sera nettement élevée par rapport aux valeurs de références. Ce dosage a une valeur d'orientation du diagnostic[37].

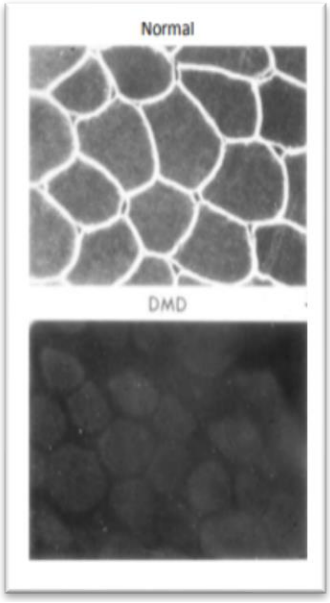


Figure 4 : Biopsie musculaire[33]

En haut : muscle normal dans lequel la dystrophine entoure les fibres

En bas : muscle sans dystrophine

Lorsque les symptômes cliniques et les résultats biologiques sont en faveur d'une DMD, le spécialiste en maladies neuromusculaires va réaliser un examen génétique dans le but d'analyser la présence d'une mutation du gène de la DMD. Cet élément permet de confirmer le diagnostic de la myopathie de Duchenne et de caractériser la mutation[36]. Le test consiste en la recherche de délétions et de duplications du gène, qui sont les types de mutations les plus fréquents dans cette pathologie[34]. Si aucune des méthodes employées ne conduit à une caractérisation complète de la mutation, un séquençage du gène doit être effectué[36] pour rechercher les types de mutations restantes attribuées à la DMD[34]. Cette caractérisation génétique est importante pour observer un lien de corrélation avec le phénotype et pour déterminer l'éligibilité à certains traitements.

Si l'examen génétique ne permet pas d'établir un diagnostic, une biopsie musculaire est réalisée[34], ayant pour objectif d'observer l'absence de dystrophine dans le muscle (*fig.4*)[36,37].

La figure 5 représente un arbre décisionnel destiné au diagnostic de la pathologie.

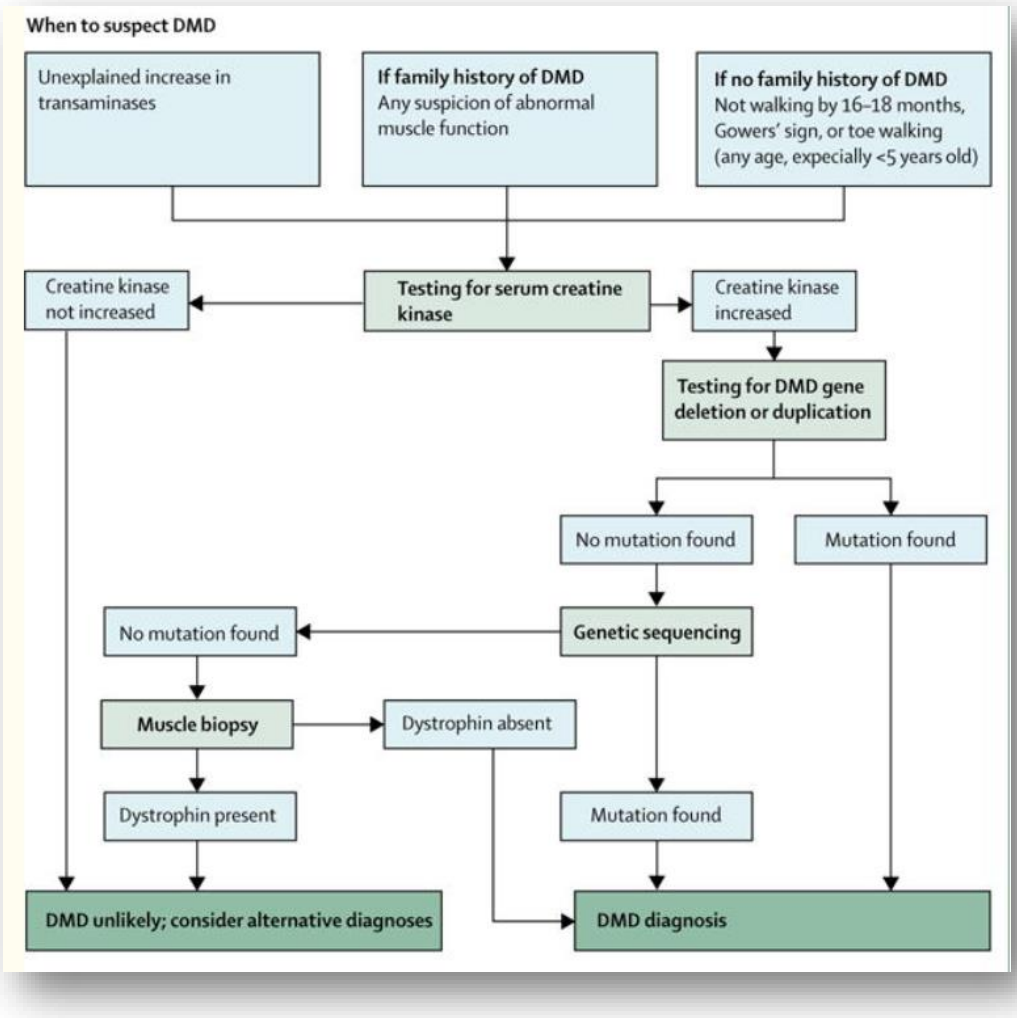


Figure 5 : diagnostic de la maladie, de la suspicion à la confirmation[34]

1.5. Suivi des patients et consultations

1.5.1. Consultations génétiques pour l'entourage

Une fois la mutation génétique de l'enfant connue, la mère de celui-ci peut réaliser un bilan génétique afin de savoir si elle est transmettrice de la maladie[35]. Les mutations *de novo* concernent environ un tiers des cas de myopathie de Duchenne[13,41]. Si la mutation est présente chez la mère, la même analyse est réalisée chez les autres membres de sexe féminin de la famille (sœur, filles *etc.*). Cette analyse génétique permet à la femme transmettrice d'avoir une décision éclairée au sujet des grossesses futures et le risque de transmettre la pathologie.

En effet, une femme conductrice de la DMD a 50% de risque de transmettre la maladie si c'est un garçon et 50% que l'enfant soit porteur si c'est une fille (*fig.6*)[11,13].

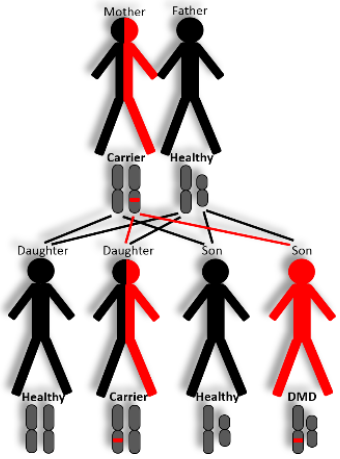


Figure 6 : arbre de transmission de la DMD[52]

Les parents peuvent être suivis en consultations génétiques et avoir recours à un diagnostic prénatal[11] ou préimplantatoire en cas de fécondation *in vitro*. Ces diagnostics permettent de savoir si l'enfant à naître est porteur de la maladie[13]

De plus, les femmes transmettrices pourront alors être suivies sur les plans musculaires et cardiaques et connaitre le taux de risques de développement des symptômes[35].

1.5.2. Consultations de suivi de la maladie

Une prise en charge pluridisciplinaire de la myopathie de Duchenne est essentielle[11].
Lorsqu'un enfant est diagnostiqué atteint de la maladie de Duchenne, celui-ci est pris en charge par un médecin spécialisé des maladies neuromusculaires[34,35]. Des consultations pluridisciplinaires sont organisées en moyenne tous les 6 mois[35] pour suivre l'évolution de la pathologie. Le rythme des consultations peut varier selon l'état de l'enfant, les habitudes du centre de soin, en cas de complications ou d'échéances programmées[14]. Ces consultations regroupent les suivis par un médecin neuropédiatre, un médecin de rééducation, un kinésithérapeute et un ergothérapeute[42]. Ensemble, ils vont établir une batterie de tests leur permettant de définir l'évolution de la pathologie, des douleurs et les retentissements sur la vie quotidienne en essayant de trouver des solutions et une prise en charge adaptée[42].

Le neuropédiatre va observer l'état général de son patient, sa croissance et son développement ainsi que l'évolution de la pathologie. Il est chargé de donner aux familles les informations nécessaires concernant l'évolution de la maladie et les modalités de prise en charge. Il accompagne et oriente les familles dans le parcours de soins de l'enfant[34]. Le médecin réalise plusieurs tests pour suivre l'évolution de la pathologie comme le test de marche de 6 min ou le temps de passage coucher/debout.
Le kinésithérapeute va tester la force musculaire et appréhender les capacités articulaires. Il peut réaliser par exemple une MFM (mesure des fonctions motrices) qui consiste en un bilan d'une demi-heure au cours duquel il va faire réaliser à l'enfant un ensemble de tests (32 items) regroupés 3 domaines. Un bilan de la douleur est également réalisé.

Ces professionnels peuvent collaborer avec d'autres intervenants comme un nutritionniste, un endocrinologue, un diabétologue etc[14].
En grandissant, l'enfant aura également un suivi pulmonaire et cardiaque régulier.

A l'âge adulte, le suivi est annuel[14] et peut s'organiser en journée pluridisciplinaire. Il vise à prévenir les complications cardiaques et pulmonaires principalement. Ce bilan annuel comporte notamment un bilan orthopédique, un *testing* musculaire, un bilan respiratoire et un examen cardiaque[14]. Les capacités motrices sont testées *via* des scores comme les scores Walton, Boston et Brooke (WBB). Les examens

respiratoires consistent en une exploration fonctionnelle qui comprend la mesure de la capacité vitale, des pressions inspiratoires et expiratoires maximales et de gaz du sang. Il est possible de réaliser un enregistrement polygraphique du sommeil ou enregistrement polysomnographique pour détecter l'existence d'une hypoventilation alvéolaire[14]. La figure 7 récapitule les différentes consultations et leurs objectifs au sein d'une consultation pluridisciplinaire dans le cadre de la prise en charge de la DMD à Angers.

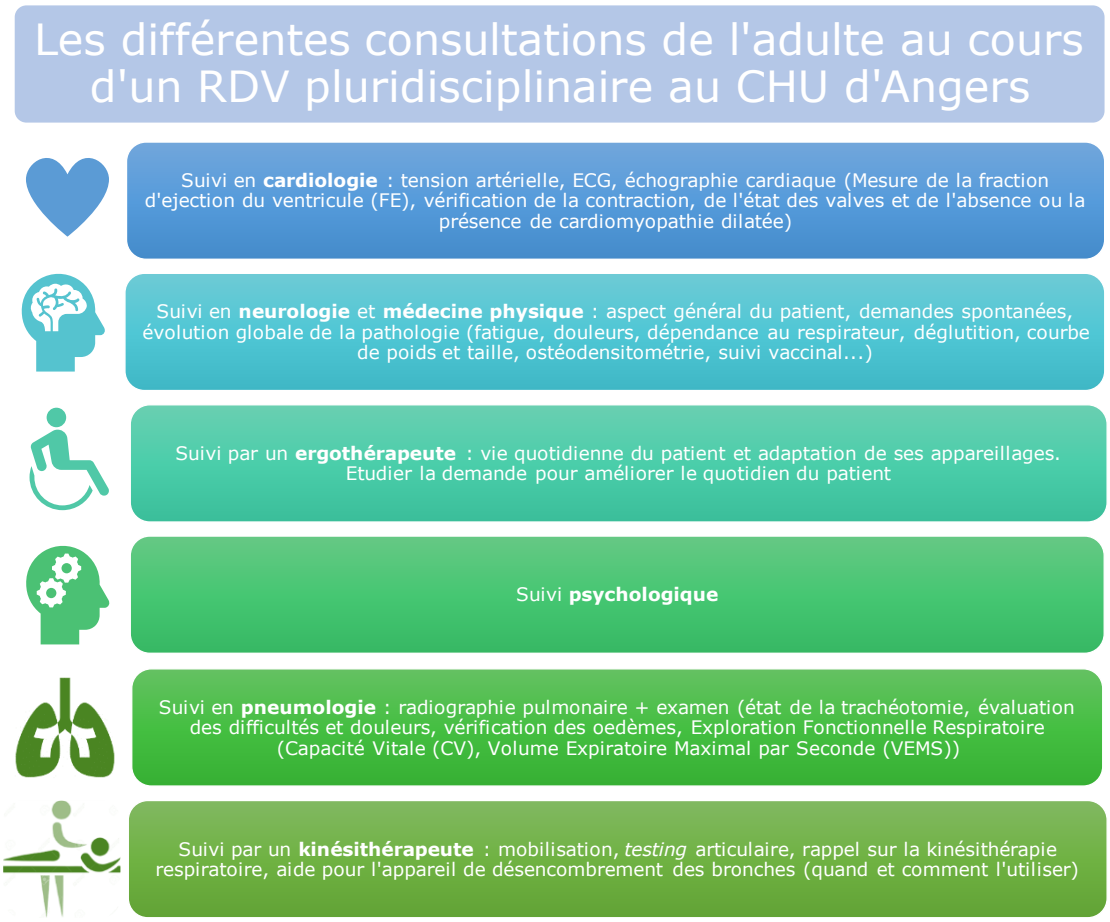


Figure 7 : Récapitulatif des différentes consultations et leurs objectifs principaux

A la suite de ces différentes consultations lors d'une journée en pluridisciplinaire, les médecins se réunissent pour discuter de l'état global du patient. Le patient quitte l'hôpital avec un avis des médecins sur l'évolution de sa pathologie, les ordonnances qu'ils auront faites si besoin, les objectifs pour la prochaine consultation et ce qu'il est indiqué de mettre en place pour la suite.

1.6. Autre cas de myopathie : La myopathie de Becker

Les mutations génétiques retrouvées dans la Myopathie de Duchenne de Boulogne résultent en l'absence de production de dystrophine alors que celles retrouvées dans la Myopathie de Becker (ou Becker Muscular Dystrophy ou BMD) sont des mutations compatibles avec la production d'une dystrophine anormale sur la plan quantitatif ou qualitatif[4,43].

La BMD est une dystrophie musculaire moins sévère que la DMD[4]. Le début de la maladie est plus tardif, souvent entre la fin de l'enfance et le début de l'adolescence[44], en moyenne vers 11 ans[45]. L'évolution de la pathologie est plus lente et moins prévisible[44]. La marche est conservée jusqu'à 15 ans minimum, souvent jusqu'à 40 ou 60 ans[4], et certains ne la perdront pas[22]. En effet, seulement 40% des patients atteint de BMD ont besoin d'un fauteuil roulant[45].

Les patients atteints de BMD sont également touchés par l'atteinte cardiaque[46] et c'est parfois l'atteinte la plus importante avec un faible retentissement sur les muscles squelettiques[46]. L'atteinte cardiaque peut être de sévérité variable et s'observe notamment après 40 ans[4]. L'atteinte pulmonaire est moins sévère et plus tardive dans la BMD que dans la DMD.

Il existe également une forme de cardiomyopathie liée à l'X dans laquelle l'expression et/ou la fonction de la dystrophine est exclusivement altérée dans le tissu cardiaque[47].

Le diagnostic différentiel entre ces pathologies s'effectue sur la clinique, l'analyse génétique et la biopsie musculaire. Le type de mutation génétique et les conséquences en termes de production de dystrophine permettent de déterminer un phénotype BMD ou DMD. La biopsie musculaire d'un sujet BMD mettra en évidence une dystrophine plus petite ou en quantité insuffisante par rapport à la normale[48], contrairement au sujet DMD qui aura une dystrophine absente.

1.7. La dystrophine

1.7.1. Structure de la protéine

C'est une protéine cytosquelettique allongée et formée de 3685 acides aminés pour un poids moléculaire de 427kDa[4,49] localisée à la face cytoplasmique du sarcolemme[4,50,51]. La dystrophine représente à ce niveau 5% des protéines du sarcolemme et 0,002% des protéines du muscle strié[47]. La dystrophine est présente dans les tissus musculaires squelettiques et cardiaque, le cerveau, la rétine, les cellules gliales et de Purkinje[4]. Elle se trouve également en quantité réduite dans les lymphocytes[4].

La figure 8 représente la localisation de la dystrophine au sein d'une cellule musculaire.

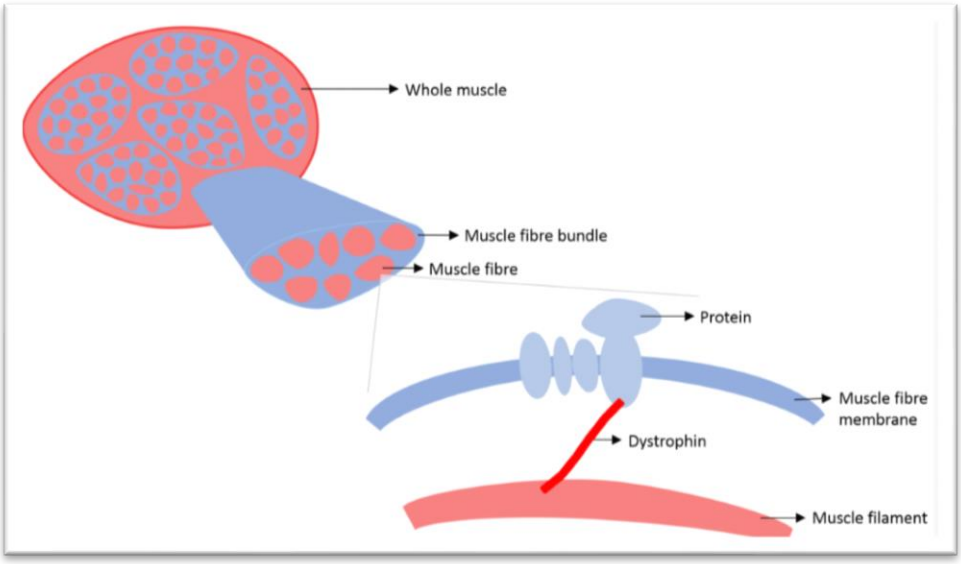


Figure 8 : représentation de la dystrophine dans la cellule musculaire[52]

Elle se compose en 4 grands domaines fonctionnels (*fig.9*):

→ Domaine N-terminal : domaine de liaison aux filaments d'actine du cytosquelette[4,47,49]

→ Domaine central

→ Domaine riche en cystéine : il forme le Complexe Dystrophine-Glycoprotéine ou Dystrophin-Glycoprotein complex (DGC)[4] en créant une liaison avec des glycoprotéines, les dystroglycanes (β-dystroglycane et α-dystroglycane)[49]. Ce complexe interagit avec la laminine transmembranaire qui s'attache au collagène extracellulaire.

→ Domaine C-terminal

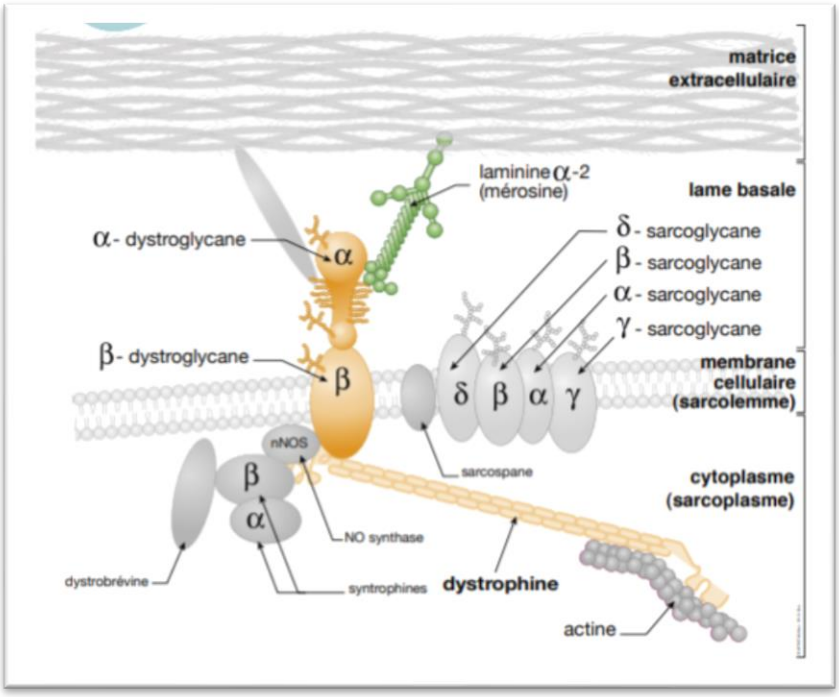


Figure 9 : Représentation de l'interaction de nombreuses protéines avec la dystrophine[41]

1.7.2. Rôle de la dystrophine

Les interactions de la dystrophine avec les autres protéines permettent d'établir une continuité mécanique entre le cytosquelette (filaments d'actine) et la matrice extracellulaire[41,49]. Elle joue un rôle de stabilisation des fibres musculaires, reliant le centre de la cellule à son extrémité[53]. Ce lien permet de protéger le sarcolemme de la rupture durant le stress de la contraction musculaire[4,41]. En effet, dans la DMD, l'absence de dystrophine introduit une discontinuité et rend la fibre musculaire sensible au stress mécanique de l'activité physique conduisant à l'atteinte clinique décrite précédemment[49].

1.8. Le gène DMD et ses mutations dans la myopathie de Duchenne

La dystrophine est une protéine codée par un gène de grande taille, appelé gène DMD[4]. Ce gène est situé sur le bras court du chromosome X (chromosome sexuel) en Xp21.2[4,47].

Le gène DMD se compose de 2,6 millions de paires de bases[47]. Cette taille lui donne la caractéristique d'être le plus grand gène humain. Il se compose de 79 exons séparés par des introns[4,54]. 99% de la taille du gène est représenté par les introns[4,41].

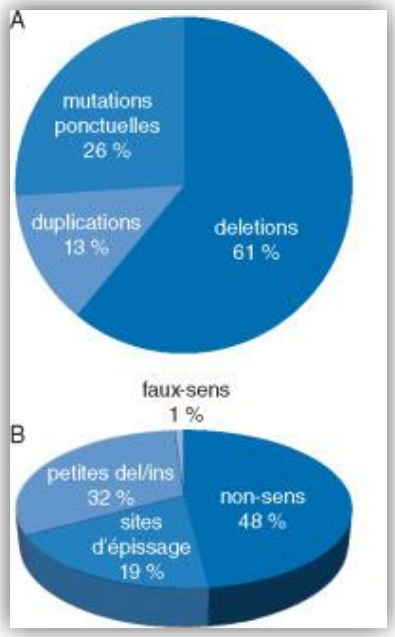


Figure 10 : Les mutations du gène DMD[40]

A : Fréquences des différents types de mutations

B : Fréquences des différents types de mutations ponctuelles

La myopathie de Duchenne est caractérisée par le fait que les mutations qui induisent la pathologie sont très hétérogènes[41]. La complexité de la maladie relève du fait qu'il existe un nombre considérable de mutations possibles. Ces mutations peuvent être de différents types dont 60 à 70% des mutations concernées dans la maladie de Duchenne sont des mutations de type délétions intragéniques alors à l'origine de la perte d'un ou de plusieurs exons[4,41]. Plus de 260 délétions différentes ont été identifiées[41]. La région centrale du gène DMD s'étend des exons 45 à 55 et est alors pourvoyeuse d'un grand nombre de délétions exoniques, et qui souvent débutent à l'exon 45. 74% des délétions s'observent autour des exons 45 à 55 et 15% concernent les exons 2 à 20.

Les duplications d'exons représentent 10 à 15% des mutations, notamment celle de l'exon 2 qui en est la plus fréquente. 15 à 20% des mutations sont représentées par des mutations ponctuelles qui peuvent être des petites insertions ou délétions de nucléotides, des mutations non-sens (stop) ou faux sens[4]. 48% des mutations ponctuelles sont des mutation non-sens[41].

La figure 10 représente la fréquence des différents types de mutations et celle des différentes mutations ponctuelle.

Lorsque l'exon n'existe plus ou qu'il est anormalement formé, cela conduit à l'absence de la protéine normalement construite. La protéine peut être formée dans certains cas mais de manière tronquée, c'est la différence avec la dystrophie de Becker (BMD)[4,55].

Dans 90% des cas il est possible de corréler la sévérité du phénotype (DMD *versus* BMD) avec l'impact de la mutation sur l'expression de la dystrophine (*fig.11*)[41].

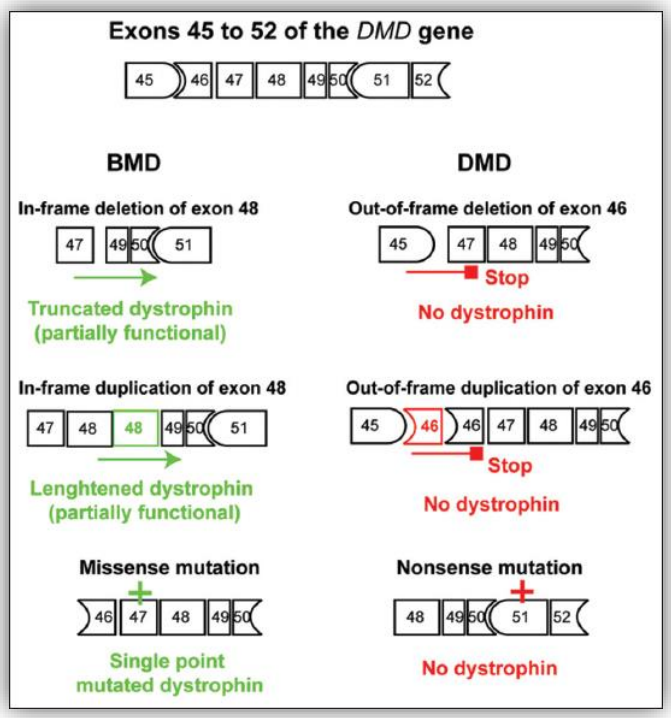


Figure 11 : Différents types de mutation conduisant au phénotype DMD ou BMD[54]

Anthony Monaco propose une règle en 1988[41] pour expliquer la différence phénotypique entre la DMD et la BMD selon la mutation[4]. Son explication est basée sur la conservation ou non d'un cadre ouvert de lecture dans le transcrit muté de la dystrophine[41].

Il explique que si la mutation a pour conséquence d'entrainer un codon stop prématuré, celui-ci sera dégradé par le système de surveillance des ARN. La conséquence est une absence de synthèse de dystrophine dans le muscle conduisant à une myopathie de phénotype DMD[4,41].

En revanche, si la mutation permet de maintenir un cadre de lecture ouvert, la synthèse de la protéine tronquée en quantité normale ou réduite donnera un phénotype moins sévère de type BMD[4,41].

Cette règle n'est pas applicable à tous les cas puisqu'il existe des exceptions[4]. Ce modèle s'applique à 96% des mutations DMD et à 92% des mutations BMD[41]. Il faut apprécier le caractère « viable » de la protéine tronquée et son caractère fonctionnel notamment dans la capacité à se lier avec les principaux partenaires pour jouer son rôle au niveau musculaire[4].

Il existe des exceptions à la règle du cadre de lecture, avec des mutations en phase chez des patients DMD et *a contrario* des mutations hors phase chez des patients au phénotype BMD[41]. D'autres facteurs pourraient expliquer les différences entre mutations et phénotypes. La présence de gènes modificateurs a été mise en évidence[4]. L'étude parallèle du génome permet d'impliquer d'autres gènes que le DMD dont le polymorphisme pourrait avoir un rôle dans la modulation du phénotype chez les patients atteints de DMD[4]. Des événements post transcriptionnels (épissage, traduction) peuvent également modifier l'impact d'une mutation, ainsi que la réversion d'une mutation ou l'apparition d'une seconde mutation[41].

Le type de mutation et sa localisation sur le gène peuvent avoir des conséquences sur le phénotype de la maladie. Les troubles du développement neurocognitif retrouvés chez les patients DMD, de sévérité variable est en général imputable à une mutation en aval de l'exon 51[4,56].

Ainsi, les mutations génétiques à l'origine de la myopathie de Duchenne sont de différents types et en nombre très important. Ces mutations provoquent l'absence de production de dystrophine à l'origine d'une dégénérescence musculaire progressive. Les thérapeutiques utilisées et les essais en cours ont pour objectif de limiter cette dégénérescence et à l'avenir d'intervenir sur les mutations à l'origine de la maladie.

2. Prise en charge de la myopathie de Duchenne

2.1. Traitements médicamenteux : dans la pratique actuelle

2.1.1. La corticothérapie

En France, des corticostéroïdes comme la Prednisolone ou la Prednisone sont instaurés chez l'enfant au moment où le développement moteur cesse de s'accroitre et est en « phase plateau », c'est-à-dire entre 4 et 7 ans[26,57].

Aux Etats-Unis, le déflazacort est un dérivé oxazoline de la prednisone[26] également utilisé chez les enfants de plus de 5 ans. Une dose de 6mg de déflazacort par voie orale a une efficacité équivalente à celle de 5mg de prednisone ou prednisolone[58].

Ce traitement par corticostéroïdes est en général prolongé jusqu'à environ 12-13 ans. Sa poursuite au-delà de la perte de la marche est encore discutée[59].

La corticothérapie est utilisée dans le but de ralentir la perte de fonction motrice[57]. En effet, les dérivés de prednisone ont montré une efficacité partielle en diminuant temporairement la pente de détérioration de la force musculaire[57]. L'augmentation de la force musculaire survient au cours des six premiers mois de traitement puis se stabilise pendant 2 ans. La force diminue ensuite mais de façon plus lente qu'un patient non traité[26].

Actuellement, la corticothérapie est le seul traitement reconnu comme ayant une certaine efficacité pour ralentir la progression de la maladie[26,60] et retarder la perte de la marche d'un à deux ans[13,60]. Des études menées en 2017 montrent que le traitement par corticostéroïdes améliore la MFM (mesure de fonction motrice) et a un effet bénéfique sur les membres supérieurs et sur l'espérance de vie[60]. Ils ont aussi pour effet de réduire le risque de recours à l'arthrodèse[26,61].

D'après certaines études, le déflazacort se révèle être plus efficace encore que les corticoïdes habituellement utilisés en France[62]. Effectivement, les auteurs indiquent que cette molécule a un

avantage sur le ralentissement de la progression de la maladie en comparaison à la prednisone et prednisolone notamment sur le test de marche de 6 min[62].

Les doses indiquées de prednisone sont de 0,75mg/kg/jour et de 0,9mg/kg/jour de déflazacort[26]. Les modalités de ce traitement comme l'âge de mise en route, le rythme d'administration varient selon l'équipe de soignants ou le pays dans lequel ils se trouvent[60].

Les complications dues à l'utilisation prolongée de corticostéroïdes doivent être prises en compte comme la prise de poids, l'hypertension artérielle, une mauvaise tolérance gastrique, l'immunosuppression ou la survenue d'ostéoporose[26,57]. Un bilan ophtalmologique est aussi à prévoir pour la cataracte et le glaucome[57].

2.1.2. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Un suivi cardiologique régulier permet de déterminer l'indication d'un traitement précoce par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) comme le périndopril (Coversyl)[57].

À titre préventif, les IEC sont utilisés pour préserver la fonction cardiaque[13] et prévenir la survenue d'une insuffisance cardiaque[57]. Le périndopril est introduit avant l'apparition des symptômes, vers 10 ans environ[28], et permet de réduire la mortalité en conservant une meilleure fraction d'éjection systolique plus longtemps[63].

Quel que soit l'âge, ce traitement pharmacologique doit être instauré dès les premiers signes d'atteinte cardiaque comme une fraction d'éjection du ventricule gauche déprimée, des signes d'insuffisance cardiaque ou la présence de fibrose au niveau du cœur[28]. D'autres traitements de l'insuffisance cardiaque peuvent être utilisés pour traiter ces troubles comme les β-bloquants[28] et les diurétiques[35].

2.1.3. Prévention et traitement de l'ostéoporose

Les garçons atteints de DMD traités par glucocorticoïdes développement fréquemment une ostéoporose. Celle-ci se manifeste par des fractures des os long ou une fracture vertébrale[28]. L'apport alimentaire de calcium et de vitamine D est une approche efficace en première intention pour contrôler le remodelage osseux[35,64]. Les patients ayant une carence en calcium et/ou en vitamine D en seront supplémentés de façon médicamenteuse[26,35].

Les bisphosphonates n'ont pas d'indication en prophylaxie mais sont utilisés en cas de densité osseuse faible dans le cadre d'une fracture pathologique[26]. Une thérapie par bisphosphonates par voie intraveineuse est le traitement de première intention des fractures liées à l'ostéoporose dans la DMD, notamment en cas de fracture vertébrale[35] de faible traumatisme ou lors d'une fracture d'un os long[28]. En effet, les bisphosphonates par voie intraveineuse ont eu un effet protecteur sur la densité minérale

osseuse et la morphologie vertébrale lors d'essais sur l'ostéogénèse imparfaite[28]. Les traitements sont indiqués en cas de fracture puisqu'aucun cas de remodelage osseux spontané des corps vertébraux précédemment fracturés n'a été rapporté chez des patients atteints de DMD tandis qu'un remodelage a été observé dans cette population après un traitement par bisphosphonates[28].

2.1.4. Autres traitements

L'atteinte pulmonaire peut provoquer des infections nécessitant un traitement antibiotique[35]. Pour prévenir une infection à pneumocoque, la vaccination antipneumococcique est recommandée et elle doit être mise à jour. La vaccination annuelle contre la grippe est également conseillée.

Des laxatifs sont également administrés pour lutter contre la constipation ainsi que des anti acides contre les reflux gastro-œsophagiens (RGO)[35]. Ces symptômes sont liés à une faiblesse des muscles lisses intestinaux, l'immobilisation, le manque de verticalisation[35] pour la constipation et à la dysmotilité œsophagienne, la corticothérapie et la scoliose dans les cas de RGO[36]. Les reflux gastro-œsophagiens doivent être pris en charge pour éviter les risques de complications respiratoires et de pneumopathies d'inhalation en plus des douleurs qu'ils occasionnent.

Des problèmes de nature émotionnelle ou psycho comportementale peuvent être traités médicalement par des antidépresseurs ou des modulateurs du système nerveux central pour l'hyperactivité ou des troubles de l'attention[35].

2.2. Où en est la recherche?

Les essais en cours sont des essais pharmacologiques et de thérapie génique[65].
Les thérapies pharmacologiques ciblent le fonctionnement cardiaque et respiratoire tandis que les thérapies géniques ciblent les anomalies du gène à l'origine de la DMD[65].

Certaines mutations du gène DMD conduisent à l'apparition d'un codon stop prématuré qui induit la fin du message génétique. Cela aboutit à la production d'une dystrophine plus courte et non fonctionnelle[51]. Entre 10 et 15% des patients atteints de la DMD portent une anomalie génétique de type « non-sens » pourvoyeuse d'un codon stop prématuré[51].

Les stratégies thérapeutiques en thérapie génique peuvent être d'apporter une mini ou micro-dystrophine, un anti-myostatine, de réaliser une translecture du codon stop ou encore de faire un saut de l'exon porteur de ce codon stop[51]. Cette stratégie consiste à compenser l'anomalie génétique pour obtenir une protéine fonctionnelle (Tableau 1)[65].

THÉRAPIE GÉNIQUE ET MINI OU MICRO DYSTROPHINE	***TRANSLECTURE DU CODON STOP***	***SAUT D'EXON***	***APPORTER UN ANTI-MYOSTATINE PAR THÉRAPIE GÉNIQUE***
Supplantation du gène manquant par un mini ou micro gène thérapeutique à l'aide d'un vecteur viral (virus adéno-associé ou AAV)	Les molécules développées passent outre les codons stop prématurés (la production de protéine continue malgré le codon stop)	Suppression du ou des exons porteurs d'une anomalie lors de l'épissage alternatif par des oligonucléotides antisens	La myostatine est un inhibiteur de croissance musculaire présent dans l'organisme. En diminuant son action, les effets recherchés sont de favoriser la croissance musculaire

Tableau 1 : Mode d'action des principaux traitements par thérapie génique en cours d'essai

Le gène de la dystrophine est un gène de taille très importante et ne peut alors pas être transporté entièrement au sein d'un vecteur. C'est pourquoi, les essais en thérapie génique sont réalisés à partir de gènes plus petits pour fabriquer une dystrophine plus courte mais fonctionnelle[51].

Le tableau 2 ci-dessous récapitule les principaux essais de thérapie génique en cours pour la DMD.

Tableau 2 : Quelques essais en cours en thérapie génique dans la DMD

NOM DE L'ESSAI / MOLÉCULE	PROMOTEUR	TYPE DE THÉRAPIE, PRINCIPE	STATUT ET PHASE DE L'ESSAI	ÉCHANTILLON	PAYS	DÉBUT – FIN	MODALITÉS	COMMENTAIRE	REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE
RAAVRH74.MCK.MICRO-DYSTROPHINE	Nationwide Children's hospital	Thérapie génique avec le gène d'une micro dystrophine	Phase I/II Recrutement terminé	12 patients de 3 mois à 7 ans	Etats-Unis	Décembre 2017-Janvier 2021	Injection en intraveineux Suivi pendant 3 ans		51
PF-06939926	Pfizer	Thérapie génique avec le gène d'une mini dystrophine	Phase I Recrutement en cours	12 patients de 5 à 12 ans	Etats-Unis	Janvier 2018-Juillet 2024	Injection en Intraveineux chez des patients ambulants Suivi pendant 5 ans		51
ATALUREN = TRANSLARNA™ ÉTUDE PTC-PASS (POST APPROVAL SAFETY STUDY)	PTC Therapeutics	Translecture du codon stop	Suivi de cohorte Recrutement en cours	200 Patients (tout âge)	France[a], Allemagne, Autriche, Israël, Suède	Avril 2015 - Avril 2022	40mg/kg/j PO Suivi pendant 5 ans	AMM depuis juillet 2014 pour le Translarna, AMM conditionnelle européenne autorisée par l'EMA	51,65
ATALUREN (PTC124)	PTC therapeutics	Translecture du codon stop	Étude phase III double aveugle VS placebo Recrutement terminé/Essai en cours	220 garçons entre 7 et 16 ans, avec un traitement corticoïdes ≥ 6 mois	International dont la France[b]	Mars 2014 – Juin 2018	40mg/kg/j Suivi pendant 11 mois	Essai phase IIa : Production de dystrophine dans le muscle	51,65

OLIGONUCLÉOTIDE WVE 210201	Wave Life Sciences LTD	Saut de l'exon 51	Phase I, étude multicentrique, double aveugle VS Placebo Recrutement en cours	32 garçons de 5 à 18 ans susceptible de répondre au saut d'exon 51	France[c], Belgique, Royaume-Uni, Etats-Unis	Janvier 2018 – Septembre 2°18	Suivi pendant 3 mois		51,65
ETEPLIRSEN (AVI 4658 – EXONDYS 51®)	Sarepta therapeutics	Saut de l'exon 51	Phase II multicentrique Recrutement en cours	12 garçons de 6 mois à 4 ans susceptible de répondre au saut d'exon 51	France[c], Allemagne, Belgique, Italie, Royaume-Uni	Août 2017 – Avril 2020	1x/ semaine IV Suivi pendant 96 semaines	AMM USA depuis septembre 2016 (Exondys 51®). Refusée en France en 2018	51,65
GOLODIRSEN (SRP-4053)	Sarepta therapeutics	Saut de l'exon 53	Phase I/II Recrutement terminé, essai en cours	24 garçons de 6 à 15 ans, susceptibles de répondre au saut d'exon 53 VS 24 autres garçons sans cette mutation et sans traitement	International dont France[c], Italie et Royaume-Uni	Décembre 2014 – Mai 2019	30mg/kg/ Semaine Suivi pendant 3 ans	Augmentation du taux de dystrophine dans les muscles de 10%. Aucun résultat d'efficacité sur la fonction musculaire à ce jour annoncé.	51,65
ESSAI ESSENCE (SRP-4053 ET SRP-4045)	Sarepta therapeutics	Saut de l'exon 53 et de l'exon 45	Phase III Recrutement en cours	99 garçons de 7 à 13 ans répondants au saut d'exon 53 et 45	International dont France[d], Canada et Etats-Unis	Août 2016 – Juin 2021	Suivi pendant 2 ans		51,65
RAAV1.CMV.HUFOLLISTATIN344	Nationwide Children's Hospital	Transfert d'un virus AAV transportant la follistatine (inhibiteur naturel de myostatine)	Phase I/II	9 patients de 18 ans et plus	Etats-Unis	Janvier 2012-Octobre 2017	Suivi pendant 2 ans	Essai en 2014 montrait une bonne tolérance et des petites améliorations fonctionnelles	51

[a] *: Brest, Hôpital Morvan ; Bordeaux, Pelgrin ; Lyon, L'escale Hôpital Femme Mère Enfant - Hospices Civils de Lyon ; Clermont-Ferrand, Estaing ; Martinique, P. Zobda-Quitman ; Lille ; Marseille, Hôpital La Timone ; Nantes, CHU Hôtel Dieu ; Paris, Hôpitaux Armand Trousseau et Necker ; Reims ; Saint-Etienne, MPR pédiatrique Hôpital Bellevue ; La Réunion, GHSR-GH Sud Réunion ; Strasbourg ; Toulouse ; Tours, Hôpital d'enfants Gatien de Clocheville ; Nancy, Hôpital de Brabois-Enfants Rue du Morvan*

[b] *: Paris, Institut de Myologie, hôpital de la Pitié Salpêtrière et Hôpital Necker ; Marseille, Hôpital La Timone ; Nantes, CHU Hôtel Dieu.*

[C] *: Paris, Institut I-Motion - hôpital Trousseau*

[d] *: Nantes, CHU Hôtel Dieu ; Paris, Institut I-Motion - hôpital Trousseau ; Toulouse, hôpital des enfants*

Beaucoup d'essais pharmacologiques sont en cours dans le monde. Le tableau 3 ci-dessous réfère les études menées en France.

Tableau 3 : Quelques essais pharmacologiques en cours dans la DMD

NOM DE L'ESSAI / MOLÉCULE	PROMOTEUR	TYPE DE THÉRAPIE, PRINCIPE	STATUT ET PHASE DE L'ESSAI	ÉCHANTILLON	PAYS	DÉBUT – FIN	MODALITÉS	COMMENTAIRE	REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE
TADALAFIL		Vasodilatateur	Phase III	331 Garçons de 7 à 14 ans	International dont France[e]	Terminé	Évaluation sur 1 an	Aucun effet sur le test de marche 6 min et sur la performance des membres supérieurs	66
RIMÉPORIDE	Fondation esperare	Inhibiteur sélectif du transporteur sodium/proton NHE-1	Phase Ib Essai terminé, en cours d'analyse	20 garçons de 6 à 14 ans capable de marcher 75m et sous corticoïdes stable depuis au moins 6 mois	International, France[c], Italie, Angleterre, Espagne	Novembre 2015 – Février 2018	4 groupes de 5 enfant, testant 4 doses de 50mg à 300mg/semaine réparties en 3 prises par jour Suivi pendant 1 mois	Réguler le taux de calcium et de sodium initialement dans les insuffisances cardiaques chroniques. Essais Sur l'animal : effet cardioprotecteur, antifibrotique et anti-inflammatoire	51,65
NÉBIVOLOL (ESSAI NEBIDYS)	Assistance publique – Hôpitaux de Paris	B-bloquant	Phase III double aveugle VS placebo Recrutement terminé, essai en cours	60 garçons de 10 à 15 ans	France	Mars 2012 – Juin 2021	5mg/jour ou 7,5mg si poids> 60kg	Évaluation de l'évolution de l'atteinte cardiaque	51,65
IBEDENONE (CATERA®/RAXONE®) **ESSAI DELOS**	Santhera pharmaceutical	Anti-oxydant	Phase III	64 personnes de 10 à 18 ans		Terminé (publié en avril 2015)	900mg/j pendant 1 an sans traitement corticoïdes	Atteinte respiratoire moins marquée chez les patients sous Ibédénone que chez les patients sous placébo	65

IBEDENONE (CATERA®/RAXONE®) **ESSAI SIDEROS**	Santhera pharmaceutical	Anti-oxydant	Phase III double aveugle VS placebo Recrutement en cours	266 personnes de 10 à 18 ans	Europe dont France[f], Israël, USA	Septembre 2016 - Août 2019	900mg/j pendant 40 mois + traitements corticoïdes Suivi pendant 1,5 ans		51,65
GIVINOSTAT	Italfarmaco	Augmenter la production de follistatine	Phase III double aveugle VS placebo Recrutement en cour	213 personnes de 6 à 17 ans ambulants	France[g], Europe, USA, Canada	Juin 2017 – Juin 2020	+ traitement corticoïdes Suspension PO 2x/j Suivi pendant 18 mois	Essai de phase I/II : augmentation de la régénération musculaire et réduction de la fibrose et nécrose musculaire	51,65
BMS-986089	Hoffmann-La Roche	Inhibiteur de myostatine	Phase II/III Recrutement terminé, essai en cours	159 patients de 6 à 11 ans ambulants	International dont la France[h]	Juin 2017 – Juillet 2020	Suivi pendant 1 an		51

[e] *: Angers, CHU ; Nantes, CHU Hôtel Dieu*

[c] *: Paris, Institut I-Motion - hôpital Trousseau*

[f] *: Lille, CHRU Hôpital Jeanne de Flandres ; Montpellier, CHRU, Hôpital Gui de Chauliac ; Nantes, Hôpital Hôtel Dieu, Paris, Institut I-Motion - hôpital Trousseau ; Toulouse, Hôpital des enfants.*

[g] *: Nantes, Hôpital Hôtel Dieu ; Paris, Institut I-Motion - hôpital Trousseau*

[h] *: Lyon, Hôpital Femme-mère-enfant-Hospices civils de Lyon ; Nantes, CHU Hôtel Dieu ;Paris, Institut I-Motion - hôpital Trousseau ; Strasbourg, Hôpital Hautepierr*

2.3. Prise en charge non médicamenteuse

2.3.1. Prise en charge motrice et appareillage

Tout au long de la maladie, les besoins en termes de prise en charge évoluent. Les prises en charge musculaires et orthopédiques sont les premières à se mettre en place puis se modifient selon l'état du patient (croissance, déformations, perte de la marche, perte d'autonomie des membres supérieurs…). En parallèle, plus tardivement, les besoins ventilatoires augmentent et nécessitent une prise en charge spécialisée.

Tout d'abord, une kinésithérapie régulière chez l'enfant permet d'optimiser sa fonction musculaire. Les séances de kinésithérapie peuvent aller de 3 à 5 séances par semaine selon l'âge et l'évolutivité de la pathologie[14].

La mobilité et la souplesse sont travaillées par des exercices de kinésithérapie dans le but de prévenir la survenue de complications orthopédiques[25,34]. Au niveau des membres inférieurs, la mobilisation des articulations des chevilles, pieds et orteils et l'étirement des tendons d'Achille et voûtes plantaires contribuent à conserver une meilleure souplesse et prévenir la déformation du pied en *varus équin*[14]. En plus de la mobilisation par un kinésithérapeute, le port régulier d'attelles cruro-pédieuses la nuit puis dans la journée pour la marche et la verticalisation, permettent le maintien en bonne position des articulations des membres inférieurs et limite les rétractions[14,25].

L'enfant atteint de DMD va perdre la marche vers l'âge de 12 ans et aura alors à ce stade besoin d'un fauteuil roulant[25]. L'utilisation d'un fauteuil roulant électrique notamment chez l'adolescent permet une meilleure autonomie de déplacement[14].

Il est également important de travailler l'équilibre et de mettre le patient debout, lorsque cette station autonome n'est plus possible, par l'utilisation d'un fauteuil roulant verticalisateur ou d'un appareil de verticalisation. La verticalisation a pour objectif de mettre en charge le squelette et permettre sa minéralisation[14,25] ainsi que de prévenir l'apparition d'un flexum de hanche[14]. À l'âge adulte, ce fauteuil peut être remplacé par un fauteuil à commande au menton lorsque les membres supérieurs ne permettent plus la commande manuelle.

Au moment de l'adolescence, l'atteinte des muscles respiratoires soumet le patient à des risques de décompensation ventilatoire et le rend sensible aux infections broncho-pulmonaires. C'est pourquoi il est nécessaire d'avoir recours à une kinésithérapie ventilatoire précoce, des insufflations passives, une toux assistée, une aide au désencombrement et ultérieurement à la mise en place d'une ventilation assistée[14].

Dans un premier temps, les exercices de kinésithérapie respiratoire permettent d'entretenir la mobilité et la souplesse de l'appareil respiratoire[34] tandis que les insufflations passives favorisent la croissance thoraco-pulmonaire et le bon fonctionnement des alvéoles[14].
L'atteinte du diaphragme rend la toux des patients atteints de DMD inefficace et les sécrétions stagnent dans les voies aériennes. C'est pour cette raison qu'il existe des techniques de toux assistées pour dégager ces voies[25]. Celles-ci nécessitent la formation de l'entourage du patient et sont pratiquées lorsque celui-ci ressent une gêne. De plus, des appareils de types *cough-assist* sont utilisés pour aider au désencombrement des voies respiratoires[14,25].

Ensuite, l'atteinte respiratoire évolue et la ventilation non invasive (ou VNI) est proposée en première intention lorsque les paramètres cliniques et biologiques démontrent une fonction respiratoire insuffisante par rapport aux besoins du patient. La VNI est d'abord instaurée comme ventilation nocturne pour assurer une période de repos aux muscles et permettre une bonne oxygénation du sang et de l'organisme pour la journée. Cette ventilation est utilisée avec un masque nasal, une pipette buccale ou un masque bucco facial[14,25]. Cette VNI nocturne peut être utilisée ensuite quelques heures dans la journée puis de façon permanente[25].

Enfin, le recours à une ventilation invasive de type trachéotomie peut être nécessaire dans la DMD mais ce n'est pas le cas pour tous les patients. Elle est utilisée suite à un échec ou à une contre-indication de la ventilation non invasive. La ventilation par trachéotomie consiste à relier le patient au ventilateur par une canule de trachéotomie qui pénètre directement dans la trachée[14]. Elle facilite également la lutte contre les encombrements bronchiques par des aspirations trachéales. La trachéotomie peut être discutée puis décidée en accord avec le patient ou pratiquée en urgence suite à une décompensation grave ou en cas de nécessité chirurgicale[14].

2.3.2. Prise en charge chirurgicale

Les chirurgies couramment réalisées sont l'arthrodèse et les ténotomies.
L'arthrodèse consiste en la fixation chirurgicale de la colonne vertébrale pour la redresser[14]. L'arthrodèse vertébrale a pour objectif de redresser et fusionner les vertèbres entre-elles par greffe osseuse[42]. Des tiges métalliques sont mises en place pour maintenir la colonne droite en attendant que les vertèbres fusionnent et se solidifient[14,42]. Ces tiges peuvent être laissées ou retirées par la suite. Cette intervention permet de maintenir le dos droit et libérer les muscles respiratoires qui peuvent être gênés par les déformations de la colonne. La colonne est alors aussi solide qu'avant l'intervention mais elle est plus droite et plus rigide[42]. Lorsque les os sont encore fragiles, les manœuvres comme les transferts doivent être réalisées de manière très délicate pour ne pas vriller la colonne vertébrale[42]. Les douleurs sont à surveiller dans les mois suivant l'opération. Une fois les os solidifiés, cette intervention ne nécessite plus de précautions particulières. De plus, une période d'adaptation est nécessaire après

l'arthrodèse rachidienne car certains mouvements ou gestes se trouvent modifiés en lien avec la nouvelle position des vertèbres[14,42].
Les patients non traités par des corticoïdes ont 90% de risque de développer une scoliose. La chirurgie est ensuite indiquée ou non au cas par cas selon le degré de courbure et le stade de la croissance par exemple[35].

Une ténotomie est une intervention qui peut concerner les articulations de la hanche, du genou et du pied. Elle permet de sectionner une partie lésée d'un tendon rétracté ou de le rallonger[14,42]. Cette intervention permet d'améliorer la station assise et debout, pour un meilleur confort et d'atténuer les douleurs d'installation. Elle peut également contribuer à prolonger la marche, avec ou sans aide d'appareillages et faciliter la verticalisation[42].

La place de la chirurgie dans la stratégie thérapeutique de la DMD permet de limiter les complications et réduire les douleurs. L'arthrodèse rachidienne est pratiquée de façon moins systématique depuis l'instauration précoce des corticoïdes chez l'enfant qui ont permis la réduction des déformations osseuses en prolongeant la capacité de marche des enfants[67]. D'une manière générale, ces deux interventions ne sont pas systématiquement réalisées et doivent être étudiées au cas par cas[35].

2.3.3. Prise en charge des troubles nutritionnels

Les patients atteints de DMD ont souvent des complications gastro-intestinales ou nutritionnelles, notamment en terme de prise ou de perte de poids[34]. Le suivi nutritionnel est évalué par un diététicien nutritionniste qui crée ensuite un plan nutritionnel spécifique et adapté à l'état du patient[34].

Tout au long de la vie du patient, une alimentation riche en fibres, en fruits et légumes et une hydratation régulière suffisante permettront de lutter contre la constipation engendrée par la maladie de Duchenne[14,25].

Les troubles métaboliques apparaissent assez précocement dans la vie du patient. Dans l'enfance, notamment au moment de la prise de corticoïdes, l'état nutritionnel tend au surpoids et à l'obésité. Le surpoids diminue l'amplitude articulaire et entraine une fatigue musculaire. Une alimentation équilibrée et variée est nécessaire pour éviter ce phénomène[14,34]. Il est important de limiter les aliments gras et/ou sucrés et privilégier les aliments de types fruits et légumes et produits céréaliers pour prévenir cet état métabolique[14]. L'alimentation est également primordiale lors du traitement par corticoïdes pour prévenir la prise de poids, l'ostéoporose et la fonte musculaire. Dans ce contexte, les patients privilégient une alimentation variée en limitant les graisses saturées, le sel et les sucres simples pour favoriser l'apport en protéines, en calcium et en potassium. Des compléments en calcium et vitamine D sont apportés pour limiter les carences et prévenir le risque d'ostéoporose.

A contrario, la myopathie de Duchenne est une maladie qui s'accompagne également d'un amaigrissement, de troubles de la déglutition et pour finir de dénutrition. L'amaigrissement peut être lié à un trouble d'origine psychologique qui peut être suivi par un psychiatre ou un psychologue. Un régime alimentaire suffisant en calories est établi avec un diététicien pour conserver le poids du patient et limiter l'amaigrissement. Lorsque ces efforts ne sont pas suffisants, une supplémentation par des compléments oraux hypercaloriques peut être prescrite. Lorsque des troubles de la déglutition s'observent, il est possible d'adapter la texture des aliments et de veiller à une bonne position pendant le repas pour prévenir les fausses routes[14].
Il est possible chez certains patients que ces efforts ne suffisent pas au maintien d'un poids suffisant.

En effet, cet amaigrissement peut nécessiter la mise en place de nutrition entérale par gastrostomie[14,34]. Cette intervention consiste à pratiquer une ouverture chirurgicale dans l'estomac pour y introduire une sonde d'alimentation. La gastrostomie peut être effectuée par voie endoscopique ou par chirurgie ouverte en tenant compte du choix de la famille et du patient et des risques liés à l'anesthésie[35].
Cette solution est proposée lorsque les efforts pour maintenir le poids par une alimentation orale ne suffisent pas ou lors de troubles de la déglutition entraînant des fausses routes importantes et empêchant une alimentation orale normale[35]. Le bénéfice de la gastrostomie s'observe sur l'état nutritionnel du patient ainsi que sur la diminution des infections respiratoires dues aux pneumopathies d'inhalation[68]. Si le patient ne présente pas de troubles de la déglutition, la sonde de gastrostomie est compatible avec une alimentation orale pour que le poids du patient soit maitrisé indépendamment de la quantité orale ingérée[35].

La nutrition joue un rôle important dans cette pathologie dans la maitrise d'un poids stable et l'éviction de complications. La myopathie de Duchenne est une maladie évolutive qui demande l'adaptation du patient à sa pathologie. En effet, l'alimentation du patient connait des modifications selon l'évolution de la pathologie, les traitements en cours et son état nutritionnel.

La myopathie de Duchenne est une pathologie neuromusculaire complexe dont la prise en charge est pluridisciplinaire.

La figure 12 récapitule les différents aspects de la DMD ainsi que les principaux axes de prise en charge et les thérapeutiques en cours d'essai.

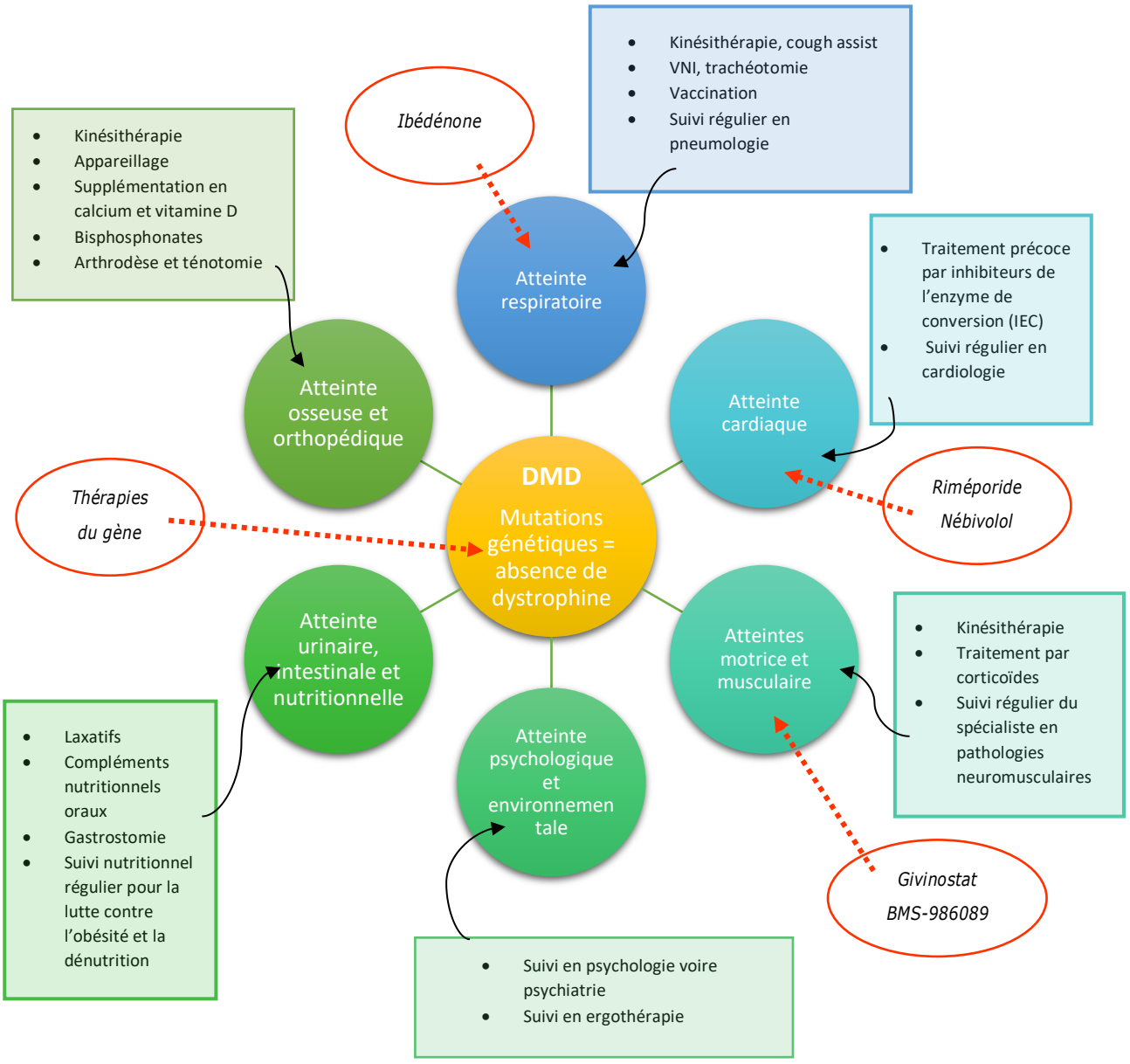


Figure 12 : Atteintes liées à la DMD, prise en charge, traitements actuels et ceux en cours d'essais

Partie II : Etude de dossiers au CHU d'Angers

1. Préambule

Plusieurs traitements sont utilisés dans la Dystrophie musculaire de Duchenne. L'objectif de cette étude est une observation rétrospective de ces traitements notamment des glucocorticoïdes, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des bisphosphonates.

Pour rappel, le traitement précoce par glucocorticoïdes comme la prednisone et ses dérivés est le seul traitement reconnu comme ayant une efficacité pour ralentir la progression de la maladie et retarder la perte de la marche d'un à deux ans[60]. Ce traitement est alors en moyenne introduit chez les enfants vers l'âge de 6 ans.

Le Périndopril est un IEC utilisé en première intention dans le traitement de la cardiomyopathie provoquée par la DMD[28]. Ce traitement est également instauré en prévention d'atteinte cardiaque chez les enfants asymptomatiques avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche normale vers l'âge de 10 ans[28].

L'apport alimentaire ou une supplémentation médicamenteuse en calcium et en vitamine D sont indiqués en prévention de l'ostéoporose et du risque de fracture[35] liés à la pathologie et au traitement par corticoïdes. Les bisphosphonates peuvent être utilisés par voie injectable mais n'ont pas d'indication en prophylaxie et sont utilisés en cas de densité osseuse faible dans le cadre d'une fracture pathologique[26].

Même si plusieurs études démontrent l'intérêt de tels traitements[26,28,60], aucune étude n'a jusqu'à ce jour cherché à évaluer l'impact de ces traitements sur l'apparition d'arthrodèse, de trachéotomie ou de gastrotomie. De plus, l'association des traitements sur l'évolution de la maladie reste également peu étudiée.

2. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de définir l'impact des traitements (IEC, bisphosphonates, AIS), de leur utilisation précoce ou de leur association sur l'apparition des symptômes ou sur l'aggravation de la pathologie en se focalisant sur les fractures et les atteintes pulmonaires et cardiaques.

L'objectif secondaire est d'obtenir une vision globale de la prise en charge des patients atteints de la DMD.

3. Matériel et méthode

3.1. Critères d'inclusion et patients exclus de l'étude

Les patients inclus dans l'étude sont des patients atteints de la DMD, quel que soit leur âge, ayant été suivi entièrement ou en partie au CHU d'Angers en service de neuropédiatrie ou en service des maladies neuromusculaires.

Huit patients ont été exclu de l'étude pour manque de données. L'étude est alors réalisée sur 42 patients dont 23 adultes et 19 enfants. Parmi ces dossiers, 4 patients ont été suivi au CHU d'Angers pendant l'enfance puis à l'âge adulte.

3.2. Méthode

Au CHU d'Angers, les dossiers des patients DMD ont été étudié un par un. Les dossiers adultes dans un premier temps puis les dossiers pédiatriques.

Le recueil des données a été effectué du 11 juin 2018 au 13 février 2019 dans les services des maladies neuromusculaires et de neuropédiatrie du CHU d'Angers.
Préalablement une déclaration à la CNIL avait été réalisée sous le numéro 2143564 en date du 18/02/2018 ainsi qu'une demande d'autorisation du comité d'éthique du CHU d'Angers le 12 février 2018 sous le numéro 2018/08.

Chaque dossier a été étudié dans le but de remplir un tableau comparatif. Le tableur utilisé est un logiciel Excel codé ne permettant pas l'identification du patient pour l'analyse statistique. Le tableau a été créé de façon à regrouper les données de traitements, les données osseuses, métaboliques, cardiaques et pulmonaires ainsi que des données d'échelles motrices et musculaires.

Les éléments du tableau sont regroupés sur la figure-ci-dessous (*fig.13*).

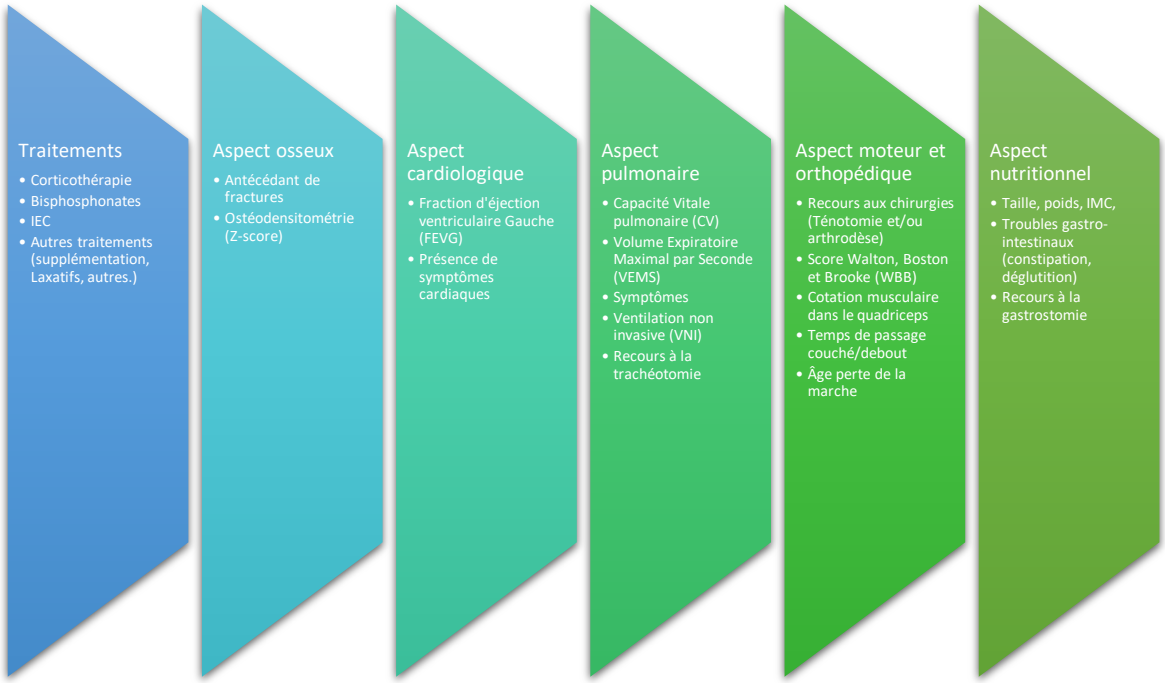


Figure 13 : Récapitulatif des éléments étudiés chez les patients DMD inclus dans l'étude

Les éléments qui ont été retenus pour l'étude biostatistique sont : les traitements par corticoïdes, bisphosphonates, IEC, les événements de fractures, les données pulmonaires (CV et VEMS, le recours à la VNI et à la trachéotomie) ainsi que l'arthrodèse et la gastrostomie.
Le tableau comporte alors certaines données qui n'ont pas été étudiées.

4. Résultats

4.1. Description de la cohorte

Sur 42 patients, 23 (54,8%) ont reçu un traitement par corticoïdes, 41 (97,6%) ont eu un traitement par IEC et 6 (14,3%) ont reçu un traitement par bisphosphonates.

Le tableau 4 représente le nombre de patients ayant eu différents évènements et le pourcentage établi par rapport au nombre total de patients au sein de l'étude (42).

Tableau 4 : Représentation du nombre de patients concernés pour différents événements

	Arthrodèse	**Facture**	**Perte de la marche**	**VNI**	**Trachéotomie**	**Gastrostomie**
Nombre de patients N (%)	22 (52,3%)	14 (30,9%)	27 (64,3%)	18 (42,9%)	16 (38,1%)	9 (21,4%)

Ensuite, le tableau 5 représente l'âge de première administration des différents traitements médicamenteux et chirurgicaux.

Tableau 5 : Récapitulatif de l'âge de mise en place des différents traitements médicamenteux et chirurgicaux

	AIS	Bisphosphonates	IEC	Arthrodèse	VNI	Trachéotomie	Gastrostomie
Nombre de patients N (%)	23 (54,8%)	6 (14,3%)	41 (97,6%)	22 (53,4)	18 (42,9%)	16 (38,1%)	9 (21,4%)
1er quartile	6,194	14,564	9,227	13,174	17,851	19,533	17,682
médiane	6,972	18,077	12,425	14,618	18,316	20,434	18,507
3éme quartile	8,756	20,504	18,471	17,128	20,505	22,007	24,685

4.2. Résultats de l'étude

4.2.1. Etude des fractures

Dans un premier temps, les fractures chez les patients atteints de DMD ont été étudiées. Les patients qui ont présenté des fractures sont regroupés en fonction des traitements administrés (corticoïdes, bisphosphonates ou association des deux).

Tableau 6 : Comparaison des fréquences d'apparition de fracture chez les patients traités par corticoïdes par rapport aux patients non traités.

	Sans fracture	**Avec fracture**	
Sans corticoïdes	14 (33,3%)	5 (11,9%)	19 (45,2%)
Avec corticoïdes	18 (42,9%)	5 (11,9%)	23 (54,8%)
	32 (76,2%)	10 (23,8%)	42 (100%)

Le test n'est pas capable de montrer une différence significative entre la fréquence de fracture chez les patients sans corticoïdes comparé à celle des patients traités par un traitement corticoïde.

Tableau 7 : Etude de l'âge de première fracture en fonction du traitement médicamenteux

	Patients sous AIS Âge de survenue de la première fracture	**Patients sans AIS** Âge de survenue de la première fracture	**Patients sous AIS et bisphosphonate** Âge de survenue de la première fracture	**Patient sans AIS ni bisphosphonates** Âge de survenue de la première fracture	**Patients sous bisphosphonates** Âge de survenue de la première fracture
Nombre de patients N (%) ayant eu une fracture	5 (11,9%)	5 (11,9%)	0 (0%)	4 (9,5%)	1 (2,4%)
Age 1er quartile	12,288	14,088	NA	14,063	19,312
Age médian	12,455	17,863	NA	15,975	19,312
Age 3ème quartile	13,545	19,312	NA	19,178	19,312

On remarque d'après le tableau 7 que les patients sous corticoïdes ont des fractures plus jeunes (12,455 ans) que des patients qui ne sont pas sous corticoïdes (17,863 ans). Il y a donc une tendance à l'augmentation de l'âge moyen de première fracture en l'absence de traitement par AIS ainsi qu'une absence de fracture en cas de co-administration de corticoïdes et de bisphosphonates.

De plus, le tableau 8 représente le délai (en années) entre la mise en place d'un traitement et la survenue d'une fracture.

Tableau 8 : Représentation du délai de survenue d'une fracture (en années) en fonction du traitement

	Délai entre la mise en place des AIS et la première fracture	**Délai entre la mise en place bisphosphonate et la première fracture**	**Délai de première fracture chez les patients ne prenant pas d'AIS ni de bisphosphonates**
Temps (année)	**3,38**	**NA**	**8,00**

Le délai de survenue de la première fracture d'un patient sous corticoïdes est réduit par rapport aux patients sans corticothérapie malgré que le test n'ait pas été capable de mettre en évidence une différence significative. Aucune fracture n'a été observée suite à un traitement par bisphosphonates.

4.2.2. Etude de l'impact du traitement par bisphosphonate sur la nécessité de mise en place d'arthrodèse, de trachéotomie et de gastrotomie

Les tableaux 9, 10 et 11 représentent les comparaisons de fréquences d'apparition d'arthrodèse, de trachéotomie et de gastrostomie respectivement chez les patients traités par bisphosphonates et les patients non traités.

Tableau 9 : Comparaison des fréquences d'apparition d'arthrodèse chez les patients traités par bisphosphonate par rapport aux patients non traités.

	Sans arthrodèse	**Avec arthrodèse**	
Sans bisphosphonate	18 (42,9%)	18 (42,9%)	36 (85,7%)
Avec bisphosphonate	2 (4,8%)	4 (9,5%)	6 (14,3%)
	20 (47,6%)	22 (52,4%)	42 (100%)

Le nombre d'échantillons étant trop faible, aucun test statistique ne peut être réalisé.

Tableau 10 : Comparaison des fréquences d'apparition trachéotomie chez les patients traités par bisphosphonate par rapport aux patients non traités.

	Sans trachéotomie	**Avec trachéotomie**	
Sans bisphosphonate	23 (54,8%)	13 (30,9%)	36 (85,7%)
Avec bisphosphonate	3 (7,1%)	3 (7,1%)	6 (14,3%)
	26 (61,9%)	16 (38,1%)	42 (100%)

Le test n'est pas capable de mettre en évidence une différence significative entre la fréquence de trachéotomie chez les patients sans bisphosphonate et celle des patients traités par bisphosphonate.

Tableau 11 : Comparaison des fréquences d'apparition de gastrotomie chez les patients traités par bisphosphonate par rapport aux patients non traités.

	Sans gastrotomie	**Avec gastrotomie**	
Sans bisphosphonate	29 (69,0%)	7 (16,6%)	36 (85,7%)
Avec bisphosphonate	5 (11,9%)	1 (2,4%)	6 (14,3%)
	34 (80,9%)	8 (19,1%)	42 (100%)

Le nombre d'échantillon étant trop faible, aucun test statistique ne peut être réalisé.

4.2.3. Etude de l'impact du traitement cardiologique sur les fonctions respiratoires

Plusieurs évènements ont été étudiés en lien avec le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion, comme la mise en place de VNI et de trachéotomie. Les critères capacité vitale (CV) et de volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) ont également été étudiés en fonction du traitement cardiologique.

Cependant, 41 patients sur 42 sont traités par IEC. Etant donné que seulement 1 patient n'est pas traité par IEC, une comparaison statistique est impossible.

5. Discussion

Les résultats de cette étude montrent que les patients sous corticoïdes ont tendance à connaitre l'événement fracture plus jeune que les patients non traités par les corticoïdes. En effet, le délai de première fracture depuis l'introduction des corticoïdes est plus court que le délai de première fracture chez les patients non traités.

Dans un premier temps, concernant la cohorte (42 patients), 23 patients sont concernés par un traitement par corticoïdes, 41 par un traitement par IEC et 6 par un traitement par bisphosphonates. Dans le cadre de cette étude, la cohorte comprend des enfants, des adultes et des adultes ayant eu un suivi depuis l'enfance. Comme énoncé dans le préambule, ces traitements sont instaurés selon des recommandations en termes d'âge du patient (pour les AIS et les IEC) ou de physiopathologie (pour les bisphosphonates). La diversité de la population étudiée explique les difficultés à obtenir un nombre de données suffisant pour chaque population. De plus, le traitement par IEC est systématiquement mis en place chez les enfants, avant l'apparition de symptômes cardiaques. Cela conduit donc à une absence de patients non traités par IEC et donc à une absence de groupe contrôle pertinent.
Ensuite, la DMD est une maladie évoluant par dégénérescence. Plus le patient vieillit, plus il a de risque de déclarer les différents événements étudiés comme l'arthrodèse, la perte de la marche, le recours à la VNI, la trachéotomie ou la gastrostomie. Par exemple, 27 patients sur 42 ont perdu la marche. Ce nombre regroupe les 23 adultes ainsi que les 4 enfants les plus âgés. La même réflexion peut être établie pour les autres événements survenant au cours de la vie du patient, à des stades plus ou moins avancés. L'âge moyen de la perte de la marche des patients inclus dans l'étude est de 10,9 ans. La littérature décrit en moyenne cet événement vers l'âge de 12 ans[18,22,24], ce qui est un peu plus élevé par rapport à que ce qui est observé dans cette étude. Ce fait peut s'expliquer par un nombre d'adultes important et pouvant être nés avant que la prise en charge décrite à l'heure actuelle ne soit totalement mise en place.
Enfin, l'âge d'introduction du traitement par corticoïdes et IEC est établi selon des recommandations. En effet, l'âge recommandé d'introduction des corticoïdes se trouve entre 4 et 7 ans[26,57] et entre 9,5 et 13 ans[69] pour les IEC. Dans cette étude, l'âge médian d'introduction des corticoïdes (6,972 ans) et de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion (12,245 ans) correspondent aux recommandations indiquées dans la littérature. En ce qui concerne les traitements par bisphosphonates, l'arthrodèse, la trachéotomie et la gastrostomie, ces traitements ou interventions sont évalués au cas par cas selon les besoins du patient. Il n'y a pas de données comparables dans la littérature. Ces travaux ont donc permis de décrire pour la première fois l'âge moyen de patients atteints de DMD et ayant subi ces interventions.

L'étude de la fréquence des fractures des patients traités par corticoïdes par rapport aux patients non traités n'est pas capable de montrer une différence significative entre ces deux groupes. En effet, autant de patients ont connu l'événement fractures, qu'ils soient traités ou non par corticoïdes. Or, les corticoïdes ont pour effet connu d'augmenter le risque de fracture[70]. Au sein de cette étude, un faible nombre de patients a connu l'événement fracture. Ce test ne permet alors pas de répondre à cette question.

En revanche, il a été mis en évidence que l'âge médian de première fracture sous corticoïdes (12,455 ans) est inférieur à l'âge médian de première fracture sans corticoïdes (17,863 ans). Le faible nombre de patients ne permet pas d'établir une différence significative mais l'étude révèle une tendance à un retard de fracture en absence de corticoïdes. Le risque connu de fragilisation des os et d'augmentation du risque de fractures sous AIS[26,71] pourrait expliquer cette précocité de fracture chez les patients sous ce traitement.

De plus, l'âge médian de première fracture pour les patients sans corticoïdes (17,863) est plus élevé que pour ceux sans corticoïdes ni bisphosphonates (15,975). Le groupe des patients sans corticoïdes comprend un patient traité par bisphosphonate seul, contrairement aux groupes de patients traités sans corticoïdes ni bisphosphonate. En effet, un seul patient sous bisphosphonate a connu l'événement fracture (sur 3 patients traités exclusivement par ce traitement) et cette fracture a eu lieu à l'âge de 19,312 ans. Cet âge avancé conduit à un retard d'apparition de la première fracture chez les patients sans corticoïdes par rapport aux patients sans corticoïdes ni bisphosphonate. De surcroît, cette fracture et l'introduction de bisphosphonates ont été effectués lors de la même consultation. La fracture n'a donc pas eu lieu après ce traitement. Il n'est donc pas possible de conclure sur l'efficacité des bisphosphonates en prévention secondaire de fracture en raison du faible nombre de patients compris dans cette étude.

Enfin, aucun patient n'a eu de fracture après l'introduction de bisphosphonates en association aux AIS (sur 3 patients traités par une co-administration d'AIS et de bisphosphonates). Le faible nombre de patients sous bisphosphonates et sous bithérapie ne permet pas de réaliser un test significatif entre les patients traités et ceux non traités mais cette étude peut être à poursuivre sur un échantillon plus important afin de déterminer l'intérêt d'une introduction de bisphosphonates en prévention primaire plutôt qu'en prévention secondaire du risque de fracture induit par les corticoïdes.

Dans un second temps, le délai de survenue de fracture après l'introduction d'un traitement a été étudié.

Cette étude permet de mettre en évidence que le délai de survenue de fracture chez un patient sous corticoïdes (3,38 ans) est réduit par rapport aux patients sans corticothérapie (8 ans). La littérature décrit un risque augmenté de fracture sous corticoïdes[26] et les résultats statistiques de cette étude concordent également avec ces données.

Le délai de première fracture après l'introduction du traitement par bisphosphonate n'a pu être établi. En effet, comme expliqué précédemment, aucun patient n'a eu d'événement fracture après l'introduction de ce traitement.

Ensuite, les comparaisons des fréquences d'apparition d'arthrodèse, de trachéotomie et de gastrostomie en fonction du traitement par bisphosphonates ont été réalisées. L'échantillon est trop faible pour réaliser un test statistique concluant concernant la fréquence d'apparition d'arthrodèse et de gastrostomie en fonction du traitement par bisphosphonates. Il est de même pour l'étude de l'impact respiratoire (CV, VEMS, VNI et trachéotomie) en fonction du traitement par IEC car un groupe contrôle pertinent ne recevant pas ce traitement n'a pu être élaboré.
En outre, le test n'est pas capable de mettre en évidence une différence significative entre la fréquence de l'événement trachéotomie chez les patients traités par bisphosphonates et les patients non traités.

Le faible nombre de patients au sein de l'échantillon, l'hétérogénéité dans l'âge de ces patients et le manque de suivi longitudinal sur toute la durée de vie des patients sont à prendre en compte dans l'étude. Ces éléments ont contribué à créer un biais à cette étude. De plus, un grand nombre de patients traités de la même façon aboutit à l'impossibilité de former des groupes contrôles pertinents. Un travail sur un échantillon plus grand et qui regrouperait des dossiers plus anciens (avant l'introduction systématique des IEC) pourrait être une solution afin de dépasser les limites de cette étude. Une étude prospective plutôt que rétrospective peut être également à envisager pour améliorer le suivi longitudinal des critères sélectionnés.

Les dossiers étudiés sont au format papier, présents dans les différents services ou leurs archives. Il existe plusieurs dossiers qui concernent un même patient, celui de pédiatrie, des maladies neuromusculaires adultes, des urgences etc. et ce pour chacun des établissements où il a été suivi.
Les dossiers sont constitués de la même manière, regroupant les comptes-rendus, les résultats biologiques, les résultats d'examens (pneumologie, cardiologie, *etc*.) et les ordonnances. Les courriers transmis par un autre établissement ou un autre service sont conservés avec les comptes-rendus de consultation.
Certains patients peuvent être suivis en consultations pluridisciplinaires au CHU d'Angers avec un ou plusieurs spécialistes exerçant dans un autre établissement, ce qui multiplie le nombre d'intervenants, de courriers et par conséquent augmente le volume des dossiers de façon importante.
De surcroit, au service des adultes, les données concernant l'enfance du patient ne sont pas conservées dans la totalité. Seul un récapitulatif de l'histoire de la maladie du patient et de ses antécédents est conservé. Par ailleurs, plusieurs patients adultes ont été suivis à Paris dans leur enfance et leur dossier au CHU d'Angers ne contient que peu d'informations.

A ce niveau, il n'est pas possible, en lisant ces dossiers, de déterminer si ces patients, aujourd'hui adultes, ont reçu un traitement comme des corticoïdes dans leur enfance. Seuls 4 patients ont été suivis de manière concomitante dans les deux services, ce qui explique la non significativité de certains tests en raison d'un faible échantillon. Le manque de renseignements concernant les patients lié au suivi dans différents établissements et à la multitude des dossiers est à prendre en compte dans l'analyse des résultats.

De plus, les dossiers adultes et pédiatriques révèlent que les consultations et notamment les *testings* ou examens diffèrent entre ces différents services. Les patients ont un suivi qui se ressemble dans sa globalité car pluridisciplinaire. Mais les examens pratiqués au cours des consultations pédiatrique ou adulte sont différents pour suivre l'évolution de la pathologie. Par exemple le score WBB n'est pas réalisé chez les enfants, mais une MFM est pratiquée.
La présence de *testings* mesurables chez l'adulte et chez l'enfant permettrait d'avoir le suivi d'une même donnée en longitudinal sur toute la durée de vie du patient.

En ce qui concerne le traitement médicamenteux, les duplicatas d'ordonnances sont conservés au sein des dossiers. Lors des consultations, le traitement du patient est mentionné et le compte-rendu indique si le médecin effectue une modification du traitement au cours de la consultation.
Cependant, le traitement est parfois modifié mais non clairement explicité dans le dossier. Ce cas peut se produire lorsque le changement de traitement n'est pas réalisé au cours de la consultation pluridisciplinaire, mais dans un autre cadre (urgence, consultation dans un autre établissement ou par un autre prescripteur). Le compte-rendu de la consultation suivante mentionne alors un nouveau traitement sans que ce changement ne figure préalablement dans le dossier. Il peut alors ne pas y avoir d'indication sur la date ou la raison de cette modification. Dans cette étude, seules les dates des consultations ont été considérées.

Le format papier pour les dossiers n'est pas le plus adapté à l'étude des cas. En effet, ce format conduit à des difficultés d'analyse, une possibilité de perte de documents et un manque de regroupement de données au sein d'un même emplacement. L'informatisation de ces dossiers permettrait de s'affranchir de ces difficultés. En effet, l'informatisation des dossiers permettrait d'obtenir plus rapidement une vision plus globale des patients et de leur prise en charge afin de réaliser cette même étude rétrospective. De plus, regrouper les données provenant de différents professionnels de santé sur une même plateforme pourrait être une solution aux différents biais mentionnés précédemment (manque d'information sur un changement de traitement, sur une instauration ou sur des données biologiques…).
Le DMP (Dossier Médical Partagé) pourrait alors être une solution afin de réunir toutes les données médicales du patient. Il pourrait favoriser une meilleure prise en charge du patient atteint de DMD et, avec son accord, être un outil facilitant des études de cas comme celle réalisée au CHU d'Angers.

Ensuite, afin de permettre une étude plus pertinente des dossiers de patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne, un échantillon plus important est nécessaire. Ici, une étude monocentrique a été réalisée. Une analyse multicentrique des dossiers serait un bon moyen de récolter des informations en plus grand nombre et surtout sur un plus grand nombre de patients. Pour améliorer le suivi longitudinal des patients tout au long de leur vie, une base de données centrale ou centralisée auprès d'une organisation nationale pourrait être envisagée. En effet, une base de données pourrait être créée pour réunir les informations des patients atteints de la DMD afin de suivre l'évolution de la pathologie en fonction des symptômes et des critères d'aggravation comme décrit dans cette étude. Cette base pourrait s'inspirer de la base de référencement UMB-DMD France qui est une banque de données des mutations du gène DMD.

Les traitements par corticoïdes et IEC sont utilisés traditionnellement chez les patients atteints de DMD. Cette étude en est un témoin notamment pour les IEC puisque la quasi-totalité des patients sont traités par ces médicaments. Le seul patient qui ne reçoit pas ce traitement est le patient 23 âgé de 7 ans lors de la dernière consultation, il ne reçoit alors pas encore ce traitement mais il sera très probablement envisagé par la suite. Or, cette indication ne figure pas dans le résumé des caractéristiques du produits (RCP) de ces médicaments[71]. Leur utilisation ayant fait leurs preuves et leur recommandations mises en pratique, la question peut être soulevée de les faire apparaitre dans les RCP.

Conclusion

Cette étude a permis de confirmer que les corticoïdes favorise l'apparition plus précoce de la première fracture par rapport aux patients non traité. En effet, ce traitement a pour effet connu d'augmenter le risque de fracture. De plus, la co-administration de bisphosphonates et d'AIS pourrait prévenir l'apparition d'une nouvelle fracture mais cette dernière donnée nécessite d'être confirmée par une étude de plus grande ampleur permettant des tests statistiques appropriés.

La myopathie de Duchenne est une pathologie rare et de ce fait, l'échantillon étudié dans cette étude est faible. L'impact des traitements dans cette pathologie nécessite d'être étudié à plus grande échelle par le biais d'une étude multicentrique ou par la création d'une base de données nationale centralisée permettant de faciliter une telle étude.

Bibliographie

1. **AFM Téléthon**. *Dystrophie musculaire de Duchenne : une maladie rare d'origine génétique qui touche le muscle*, [En ligne], https://www.afm-telethon.fr/dystrophie-musculaire-duchenne-1251. Consulté le 24/03/2019

2. **Muscular Dystrophy Association (MDA)**. *Duchenne Muscular dystrophy*, [En ligne], https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy. Consulté le 20/07/2018.

3. **Orpha.net**. *Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Prévalence, incidence ou nombre publié de cas classés par ordre alphabétique des maladies*. Les cahiers d'Orphanet, série Maladies Rares, 2019, 1-81.

4. **Ben Yaou R et al**. *eDystrophin : un nouvel outil dédié à une meilleure compréhension des dystrophinopathies*. Les cahiers de myologie, 2016, (13), 15-24.

5. **Mah JK et al**. *A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy*.Neuromuscular Disorders (NMD), 2014, 24, (6), 482-491.

6. **Fardeau M**. *Histoire de la myopathie de Duchenne de Boulogne*. Fondation Garches : De la thérapie génique aux objets connectés. Conférence lors des 29è entretiens Garches du 17 et 18 Novembre 2016, [En ligne], http://entretiens-garches.webconf.tv/conf/histoire-de-la-myopathie-de-duchenne-de-boulogne.html.

7. **Société Française d'Orthopédie Pédiatrique (SOFOP)**. *Guillaume Benjamin Duchenne de Boulogne, Historique*, [En ligne], http://www.sofop.org/Data/ModuleGestionDeContenu/PagesGenerees/02-Bibliotheque/Historique/CahiersGEOP/192.asp. Consulté le 07/07/2018.

8. **Mauduit Olivier**. *Identification et implication des gènes DMD et RCBTB1 dans la progression tumorale des sarcomes à génétique complexe*. Thèse de doctorat : Biologie Moléculaire. Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1. 16 février 2018. 186p.

9. **Kaya Y et al**. *Sir William Richard Gowers (1845-1915) and his eponym*. Childs Nervous System, 2015, 31, (5), 633-635.

10. **AFM-Téléthon**. *30è anniversaire de la découverte du gène de la myopathie de Duchenne*, [En ligne], https://www.afm-telethon.fr/actualites/30e-anniversaire-decouverte-gene-myopathie-duchenne-75781. Consulté le 07/07/2018

11. **Orpha.net**. *Portail des maladies rares et des médicaments orphelins, dystrophie musculaire de Duchenne,* [En ligne], https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=98896. Consulté le 05/04/2019

12. **Institut myologie, AFM téléthon**. *Dystrophie musculaire de Duchenne,* [En ligne], http://www.institut-myologie.org/essais/essais-en-cours/myopathie-de-duchenne/. Consulté le 19/07/2018.

13. **INSERM**. *Myopathie de Duchenne : quand un défaut génétique conduit à la destruction des tous les muscles,* [En ligne], https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/myopathie-de-duchenne. Consulté le 19/07/2018.

14. **AFM téléthon**. *Zoom sur… la prise en charge dans la dystrophie musculaire de Duchenne*. Savoir et comprendre, 2009, 1-79.

15. **Orpha.net**. *Forme symptomatique de la dystrophie musculaire de Duchenne et Becker de la femme porteuse*, [En ligne], https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=206546. Consulté le 19/03/2019

16. **Florian A. et al**. *Cardiac involvement in female Duchenne and Becker muscular dystrophy carriers in comparison to their first-degree male relatives: a comparative cardiovascular magnetic resonance study*. European Heart Journal – Cardiovascular imaging, 2016, 17, (3), 326-333.

17. **Institut de Myologie**. *DMD : des anomalies cardiaques fréquentes chez les femmes transmettrices,* [En ligne], http://www.institut-myologie.org/2015/11/09/dmd-des-anomalies-cardiaques-frequentes-chez-les-femmes-transmettrices/. Consulté le 04/04/2019.

18. **Muscular Dystrophy Association (MDA)**. *Duchenne musuclar dystrophy : signs and symptoms,* [En ligne], https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy/signs-and-symptoms. Consulté le 19/07/2018.

19. **Archer J E et al**. *Duchenne muscular dystrophy : the management of scoliosis*. Journal of spine surgery, 2016, 2, (3), 185-194.

20. **GARD : Genetic and Rare diseases Information Center**. *Duchenne muscular dystrophy*, [En ligne], https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6291/duchenne-muscular-dystrophy. Consulté le 05/04/2019.

21. **Institut de myologie**. *DMD et troubles du transit : une complication fréquente et souvent mal prise en compte, 2017, [En ligne],* http://www.institut-myologie.org/2017/01/19/dmd-troubles-transit-complication-frequente-souvent-mal-prise-compte/.

22. **Rubin M**. *Dystrophie musculaires de Duchenne et de Becker*. Edition professionnelle du manuel MSD, [En ligne], https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/troubles-musculaires-h%C3%A9r%C3%A9ditaires/dystrophie-musculaire-de-duchenne-et-de-becker. Consulté le 01/04/2019.

23. **Epomedicine**. *Gowers's sign*, [En ligne], http://epomedicine.com/clinical-medicine/gowers-sign/. Consulté le 07/07/2018.

24. **Yiu EM et al***. Duchenne muscular dystrophy*. Journal of Paediatrics and Child Health, 2015, 51, (8), 759-764.

25. **Muscular Dystrophy Association (MDA)**. *Duchenne muscular dystrophy : medical management*, [En ligne], https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy/medical-management. Consulté le 24/03/2019

26. **De Los Angeles Beytia M et al**. *Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: available evidence and perspectives*. Acta Myologica, 2012, 31, (1), 4-8.

27. **Mayo Al et al**. *Bone health in boys with Duchenne Muscular Dystrophy on long-term daily deflazacort therapy*. Neuromuscular Disorders (NMD), 2012, 22, (12), 1040-1045.

28**. Birnkrant DJ et al***. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management*. The lancet neurology, 2018, 17, (4), 347-361.

29. **Canny GJ et al**. *Hypercapnia in relation to pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy*. Pediatric pulmonolony, 1989, 6, (3), 169-171.

30. **Singh M et al**. *Nephrolithiasis in patients with Duchenne muscular dystrophy.* Urology. 2007, 70, (4), 643-645.

31. **Brignol TN**, IVèmes journées annuelles de la Société Française de Myologie. *DMD et Nutrition*. Myoline, 2007, (89), 2 p.

32. **Douniol M et al**. *Phénotype psychiatrique des maladies neuromusculaires de l'enfant :revue de la littérature.* Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence 56, 2008, 56, (2), 63-72.

33. **Philippo TD et al**. *Psychological Aspects in Children Affected by Duchenne De Boulogne Muscular Dystrophy*. 2014, 4, (1).

34. **Birnkrant DJ et al**. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1 : diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine and gastrointestinal and nutritional management.* The Lancet neurology review, 2018, 17, (3), 251-267.

35. **Treat-DMD**. *Diagnostic et suivi de la dystrophie musculaire de Duchenne : guide à l'usage des familles*, [En ligne], http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/standardsofcare/dmd/french/DMD_FG2010_FRprint.pdf. Consulté le 01/04/2019

36. **Bushby K, et al**. *The Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management*. The Lancet Neurology, 2010, (1), 77-93.

37. **AFM téléthon**. *Zoom sur… le diagnostic de la dystrophie musculaire de Duchenne*. Savoir et comprendre, 2009, 11, 1-19.

38. **Muscular Dystrophy Association (MDA)**. *Duchenne muscular dystrophy : diagnosis*, [En ligne], https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy/diagnosis. Consulté le 20/07/2018.

39**. Moghadam-Kia S et al**. *Approach to asymptomatic creatine kinase elevation*. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2016, 83, (1), 37-42.

40. **McMillan HJ et al**. *Serum transaminase levels in boys with Duchenne and Becker muscular dystrophy*. Pediatrics, 2011, 127, (1), 132-136.

41. **Leturcq F et al**. *Aspects génétiques et moléculaires des dystrophinopathies*. Archives de pédiatrie, 2015, 22, 123-1211.

42. **AFM téléthon**. *Prise en charge orthopédique et maladies neuromusculaires*. Savoir et comprendre, 2018, 1-16.

43. **AFM téléthon**. *Dystrophies musculaires de Duchenne (DMD) et de becker (BMD)*. Journées des familles, 2013, 1-6.

44. **Muscular Dystrophy Association (MDA)**. *Becker Muscular Dystrophy (BMD)*, [En ligne], https://www.mda.org/disease/becker-muscular-dystrophy. Consulté le 04/04/2019.

45. **Orpha.net**. *Dystrophie musculaire de Becker*, [En ligne], https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=98895&lng=FR. Consulté le 04/04/2019.

46. **Muscular Dystrophy Association (MDA**). *Becker muscular dystrophy (BMD) : signs and symptoms*, [En ligne], https://www.mda.org/disease/becker-muscular-dystrophy/signs-and-symptoms. Consulté le 04/04/2019.

47. **UMD-DMD France**. *La banque de données des mutation du gène DMD*, [En ligne], http://umd.be/DMD/W_DMD/gene_FR.html. Consulté le 15/03/2019.

48. **AFM téléthon**. *Zoom sur… La dystrophie musculaire de Becker*. Savoir et comprendre, 2010, 1-51.

49. **Gillis J-M**. *Guérir la myopathie de Duchenne par l'utrophine ?*. MS Médecine Science, 2004, 20, (4), 442-447.

50. **Gao Q et al**. *The Dystrophin Complex: structure, function and implications for therapy*. Comprehensive Physiology, 2015, 5, (3), 1223-1239.

51. **AFM Téléthon**. *Avancées dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker*. Savoir et comprendre, 2018, 1-41.

52. **Prime global, Medical Communications Agency**. *Rare But Not Forgotten – Duchenne Muscular Dystrophy*. [En ligne], http://primeglobalpeople.com/2017/05/30/rare-not-forgotten-duchenne-muscular-dystrophy/. Consulté le 02/04/2019

53. **Muscular Dystrophy Association (MDA)**. *Duchenne muscular dystrophy : causes/inheritance*, [En ligne], https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy/causes-inheritance. Consulté le 01/04/2019

54. **Kaplan J-C et al**. *Les leçons du gène DMD en 12 questions*, 2007, 1-9.

55. **Rumeur EL**. *Dystrophin and the two related genetic diseases, Duchenne and Becker muscular dystrophies*. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences, 2015, 15, (3), 14-20.

56. **AFM téléthon**. *DMD : caractériser les troubles du développement neurocognitif*, [En ligne], https://www.afm-telethon.fr/actualites/dmd-caracteriser-troubles-developpement-neurocognitif-127183. Consulté le 05/04/2019

57. **HAS**. *Avis commission de la transparence, direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique sur le Translarna*, 2015, 6-25.

58. **Académie nationale de pharmacie**. *Déflazacort*, [En ligne], http://dictionnaire.acadpharm.org/w/D%C3%A9flazacort. Consulté le 07/04/2019.

59. **Lamb MM et al**. *The effect of steroid treatment on weight in nonambulatory males with Duchenne muscular dystrophy*. American Journal of Medical Genetics Part A, 2018, 176, (11), 2350-2358.

60. **AFM-téléthon**. *DMD : deux études sur la corticothérapie*, 2018.

61. **AFM-téléthon**. *DMD : les corticoïdes diminuent le taux de scoliose aux Etats-Unis*, [En ligne], https:[63]//www.afm-telethon.fr/actualites/dmd-corticoides-diminuent-taux-scoliose-aux-etats-unis-73587. Consulté le 05/04/2019.

62. **Berger M CD**. *Déflazacort plus efficace que Prednisone ?, La force DMD*, [en ligne], https://laforcedmd.com/fr/deflazacort-plus-efficace-que-prednisone/. Consulté le 07/04/2019.

63. **Duboc D et al**. *Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up*. American Heart Journal, 2007, 154, 3, 596-602.

64. **Bianchi ML et al**. L*ow bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment*. Osteoporosis International, 2011, 22, (2), 529-539.

65. **AFM-téléthon**. *Essais cliniques en cours en France*, [En ligne], https://www.afm-telethon.fr/dystrophie-musculaire-duchenne-etudes-cliniques-cours-46259. Consulté le 16/042019.

66. **AFM-téléthon**. *DMD : le tadalafil n'est pas efficace*, [En ligne],https://www.afm-telethon.fr/actualites/dmd-tadalafil-n-est-pas-efficace-106207. Consulté le 16/04/2019

67. **Institut de Myologie**. *Moins d'adolescents nécessitent une arthrodèse vertébrale chirurgicale aux Etats-Unis*, [En ligne], http://www.institut-myologie.org/2016/08/23/dmd-dadolescents-necessitent-arthrodese-vertebrale-chirurgicale-aux-etats-unis/. Consulté le 07/04/2019.

68. **Urtizberea JA**. *De l'intérêt de la gastrostomie dans les dystrophies musculaires : à propos d'une étude japonaise*. 2012.

69. **Meune C et al**. *Atteinte cardiaque dans les dystrophies de Duchenne et de Becker*. MT cardio, 2005, 1, 461-6.

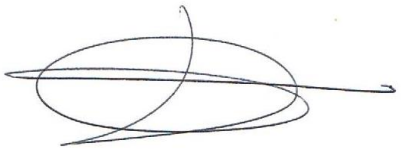
70. **Van Staa TP et al**. *The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis : a meta-analysis*. Osteoporosis International, 2002, 13, (10), 777-87.

71. **ANSM**. *Résumé des Caractéristiques du Produit : Prednisolone Zentiva 20mg, comprimé effervescent sécable*, [En ligne], http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0194845.htm. Consulté le 28/06/2019

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Camille Dugas
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **10** / **06** / **2019**



Cet engagement de non plagiat doit être signé et joint à tous les rapports, dossiers, mémoires.

Présidence de l'université
40 rue de rennes – BP 73532
49035 Angers cedex
Tél. 02 41 96 23 23 | Fax 02 41 96 23 00

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD) : Impact des traitements dans la pathologie

RÉSUMÉ

La myopathie de Duchenne ou Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie génétique rare provoquant une dégénérescence progressive de l'ensemble des muscles. Cette pathologie liée au chromosome X touche principalement des garçons. L'objectif de cette étude réalisée au CHU d'Angers est d'observer l'impact des traitements dans la pathologie. Cette étude permet de confirmer que la première fracture apparait plus précocement dans la vie des patients traités par corticoïdes que pour les patients non traités par corticoïdes. En effet, le délai de survenue d'une première fracture après un traitement par AIS est réduit par rapport à un délai de première fracture chez un patient non traité. Aucun test significatif n'a pu être effectué mais aucun patient n'a eu de fracture après une co administration d'AIS et de bisphosphonates. Une étude réalisée sur un échantillon plus important permettrait de confirmer ou d'infirmer l'intérêt de l'utilisation de bisphosphonates en prévention primaire dans la Dystrophie Musculaire de Duchenne.

Mots-clés : *Myopathie de Duchenne, Dystrophie Musculaire de Duchenne, DMD, traitement, corticoïdes, bisphosphonate, fracture*

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) : Impact of treatments in pathology

ABSTRACT

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is a rare genetic disease that causes a progressive degeneration of every muscles. This disease related to X chromosome affects mostly boys. The objective of the study carried out at the University Hospital of Angers is to observe the impact of treatments in this pathology. The study confirms that the first fracture appears earlier in the life of patients treated with corticosteroids than for untreated patients. Indeed, the delay of occurrence of a first fracture after treatment with AIS is reduced compared to a first fracture delay in an untreated patient. No significant tests could be performed but no patients had fractures after co-administration of AIS and bisphosphonates. A study conducted on a larger sample would confirm or disprove the interest of the use of bisphosphonates in primary prevention in Duchenne Muscular Dystrophy.

Keywords : *Duchenne Muscular Dystrophy, DMD, treatment, corticosteroid, bisphosphonate, fracture*

Présidence de l'université
40 rue de rennes – BP 73532
49035 Angers cedex
Tél. 02 41 96 23 23 | Fax 02 41 96 23 00

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS