

AOÛT 2015

## DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE DUCHENNE

La myopathie de Duchenne est la dystrophie musculaire progressive la plus fréquente chez l'enfant. Elle est liée à un déficit en dystrophine, protéine du complexe glycosarcolemmique (sarcoglycan, dystroglycan, syntrophine, et dystrobrevine).

Le diagnostic est évoqué devant un déficit musculaire progressif proximal après un intervalle libre chez un garçon.

L'amélioration de la survie est liée à l'amélioration de la prise en charge orthopédique, au dépistage précoce des complications cardiaques et respiratoires en l'absence de thérapeutique curative à ce jour.

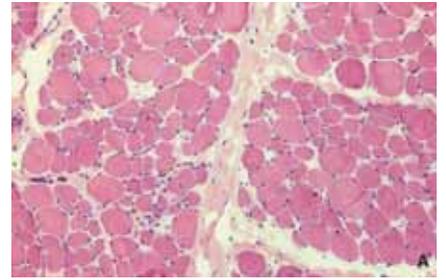


# ÉPIDÉMIOLOGIE DIAGNOSTIC CLINIQUE

## ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence de la dystrophie musculaire de Duchenne, lié à l'X est évaluée à 1/3500 naissances mâles, la prévalence des transmettrices à 40/100 000.

Le diagnostic est évoqué devant les signes cliniques et une augmentation significative des CK (créatine kinase) (> 8 000).



Aspect histologique et immunohistochimique caractéristique d'une maladie de Duchenne

## DIAGNOSTIC

La biopsie musculaire confirme en histologie la dystrophie musculaire avec un phénomène de nécrose régénération associée à une fibrose endomysiale progressive et une adipose plus tardive. L'analyse en immunohistochimie du complexe glycosarcolemmique met en évidence un déficit en dystrophine et l'analyse en Western Blot permet une quantification du déficit protéique.

## CLINIQUE

Les symptômes révélateurs sont: le retard moteur (31,7 %), les chutes fréquentes (8,7 %), la marche tardive (6,8 %), le retard psychomoteur (5,7 %), les difficultés à monter les marches (3,4 %), la faiblesse musculaire (2,6 %), l'hypotonie (2,3 %), les CK élevées dans un contexte familial évocateur (1,5 %) ou de découverte fortuite lors d'un bilan sanguin (1,2 %).



A. Attitude en hyperlordose.

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

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

### Atteinte motrice

La marche est acquise dans les limites supérieures de l'âge normal (50 % des enfants n'acquièrent pas la course). Entre 3 et 6 ans, elle est en hypelordose, dandinante et le relevé du sol difficile (signe de Gowers témoignant du déficit musculaire pelvien). La perte de marche survient entre 7 et 13 ans. La cyphose survient après la perte de la marche ainsi qu'une scoliose dorsolombaire.

### Atteinte respiratoire

L'atteinte prédomine d'abord sur les muscles expiratoires et s'exprime après l'âge de 12 ans. La capacité vitale (CV) décroît à partir de 10 ans (200 ml/an) conduisant à un syndrome restrictif franc à l'âge de 15 ans.

### Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est souvent asymptomatique jusqu'à 15 ans. Cependant, des anomalies précoces sont identifiées à l'échographie cardiaque sur la cinétique du ventricule gauche et en scintigraphie myocardique avant l'âge de 10 ans (20 % des cas).

### Atteinte cognitive

Un déficit cognitif en lien avec l'expression des différents transcrits cérébraux de la dystrophine est fréquent avec un QI moyen de 85 chez les patients. Les déficits sont plus spécifiques sur les performances verbales, la mémoire de travail, la lecture. Il existe une prévalence plus élevée des troubles envahissants du développement (4/100 vs 1,6/1000 dans la population générale).

# ASPECT GÉNÉTIQUE

Le gène de la dystrophine est localisé en Xp1. La séquence codante comprend 7 séquences promotrices avec la production de transcrits différents selon les tissus.

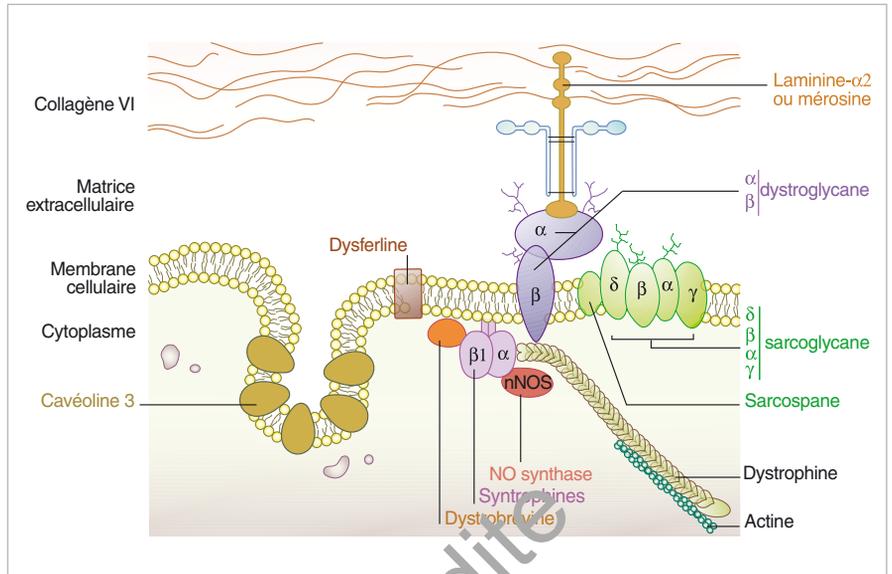
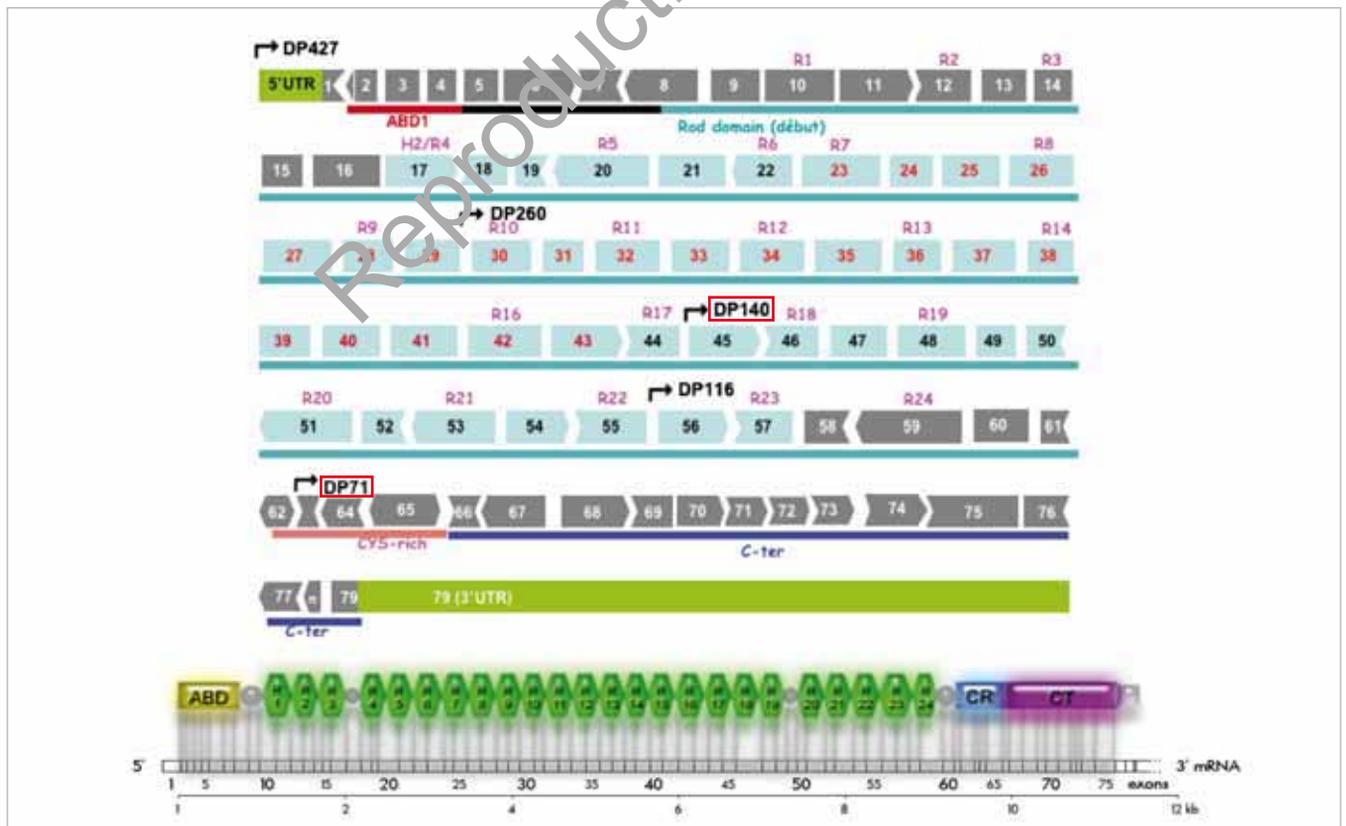


Schéma du complexe membranaire de la dystrophine.

Les mutations sont des délétions intragéniques (65 %), des mutations ponctuelles (30 %), des duplications (5 %). Les corrélations génotypes-phénotypes suivent la règle de Monaco : soit la mutation respecte le cadre de lecture et la protéine sera produite de façon incomplète ou en quantité insuffisante (phénotype Becker), soit elle décale le cadre de lecture, entraînant l'absence de dystrophine (phénotype Duchenne).



Dystrophine: ARNm et protéine

## PRISE EN CHARGE

### PRISE EN CHARGE FONCTIONNELLE

L'usage d'orthèses de nuit, mollets plantes ou cruro-pédieuses est préconisée pour limiter les rétractions tendineuses dès le début de l'enraidissement du tendon d'Achille mais avec un succès limité. Les ténotomies des membres inférieurs (tendons d'Achille, fléchisseurs de hanches ou des tenseurs du fascia lata) sont proposées par certains après la perte de marche pour permettre la poursuite d'une verticalisation

passive. La scoliose est quasi constante et corrélée à l'âge de perte de marche. L'arthrodèse du rachis améliore la durée et la qualité de vie des patients de façon indiscutable ainsi que la fonction respiratoire.

### PRISE EN CHARGE RESPIRATOIRE

Les EFR (CV et VR, Sniff test si possible) sont réalisées tous les ans jusqu'à 12 ans puis tous les 6 mois. Une surveillance de l'oxymétrie nocturne sera réalisée dès que la CV est inférieure à 1,25 l ou que le patient a plus de 15 ans ou qu'il présente de signes d'hypoventilation alvéolaire. L'usage de la ventilation non invasive (VNI) chez les patients atteints de DMD a fortement amélioré la survie des patients. La trachéotomie est envisagée lorsque l'autonomie ventilatoire du patient est inférieure à 6 heures sur 24 heures.

### PRISE EN CHARGE CARDIOLOGIQUE

Un traitement préventif par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) préconisé dès l'âge de 10 ans, retarde la survenue de la cardiomyopathie et améliore la survie à long terme. Le traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque associe les  $\beta$ -bloquants, les IEC, les diurétiques. Les troubles du rythme cardiaque à type d'arythmie supraventriculaire sont classiquement rapportés mais rarement en cause dans la mortalité précoce de ces patients.

### PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE

40% des patients DMD développent une obésité en dehors de toute prise de corticoïdes, avant l'âge de 12 ans et de la perte de la marche sans explication physiologique ou hormonale à ce jour. Après 18 ans, 44% des DMD sont dénutris même en tenant compte de la fonte musculaire dans les calculs des indices de masse corporelle avec des difficultés de mastication et déglutition au premier plan qu'il est nécessaire de prendre en charge.



A. Atelles cruropédieuses  
B. Scoliose et arthrodesè du rachis  
C. Arthrodesè du rachis

## LES PISTES THÉRAPEUTIQUES

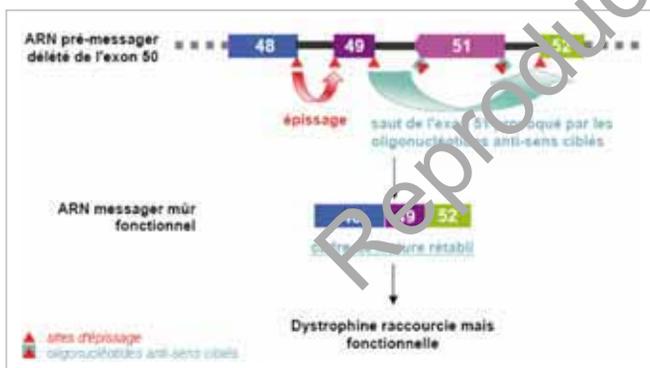
### LES THÉRAPEUTIQUES CLASSIQUES

L'expérience des pays anglo-saxons a conduit à proposer une corticothérapie systématique au long cours à la dose de 0,75 mg/kg/jr pour la prednisone ou 0,9 mg/kg/jr pour le deflazacort après l'âge de 6 ans. Le bénéfice principal est un gain sur l'âge de perte de marche (2 ans). Le maintien des corticoïdes après la perte de marche aurait un bénéfice sur la fonction respiratoire, l'installation de la scoliose et même, beaucoup plus controversé, sur la cardiomyopathie.

### LES NOUVELLES THÉRAPIES

Quatre nouvelles stratégies thérapeutiques ont été développées donnant lieu à des essais thérapeutiques : soit pharmacogénétiques soit de compensation du métabolisme cellulaire ou de stimulation de la croissance musculaire.

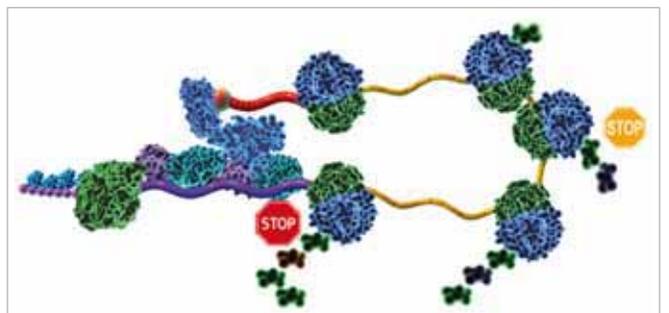
**1. Le saut d'exon** ou « exon skipping » est basée sur la modulation de l'ARN en permettant de rétablir le cadre de lecture. Ce type de molécules agit au niveau de la maturation l'ARN pré-messager (ARNpm) en ARN messenger matures (ARNm) du gène permettant une expression de la dystrophine dans le muscle.



Saut d'exon (exon skipping): exon 51

**3. Traitement du métabolisme oxydatif par Idebenone.** L'absence de dystrophine diminue le métabolisme oxydatif du muscle strié. La molécule idebenone (cateno/raxone), analogue synthétique du coenzyme Q10 aurait un bénéfice sur la fonction cardiaque et la capacité à l'exercice dans un modèle murin de DMD.

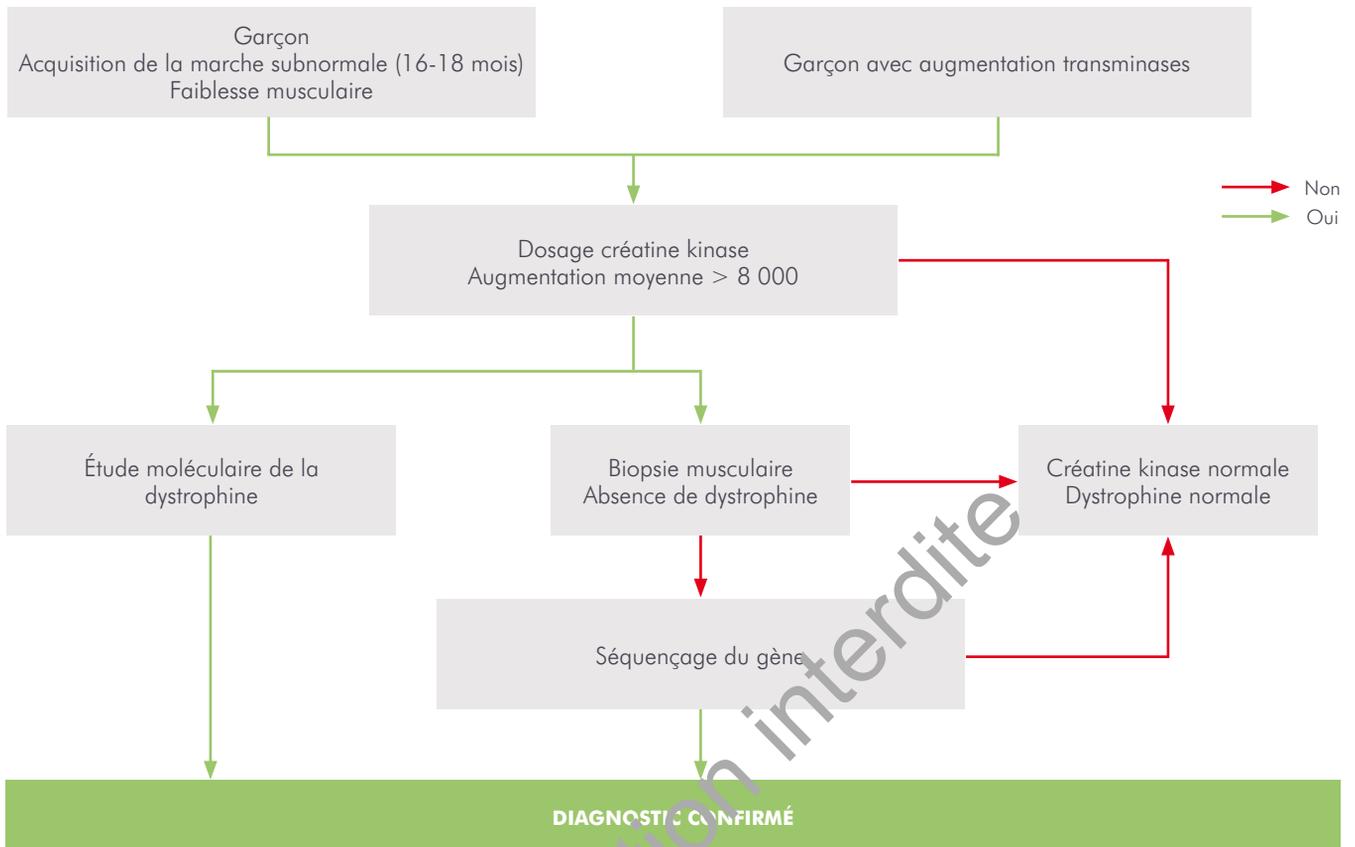
**2. « Stop codon read-through »** a pour objectif de surmonter les mutations « stop » (13 % des patients DMD). L'arrêt prématuré de la traduction, conduit à une dystrophine instable et non fonctionnelle. La molécule PTC124 inhibe la reconnaissance des codons « stop » prématurés pendant la traduction. Elle permet la synthèse d'une protéine de taille normale. Une stabilisation clinique (test de marche de 6 minutes), au cours de 48 semaines de traitement, a été observée dans un sous-groupe de patients traités par une dose de 40 mg/kg/j.



Translarna By Pass Codon stop

**4. Blocage de la voie de signalisation myostatine.** Le blocage de la myostatine, un facteur de croissance de la famille TGF- $\beta$ , et le blocage de la signalisation via son récepteur ActRIIB stimulent la croissance musculaire de manière extrêmement rapide et efficace dans les modèles animaux.

# QUAND SUSPECTER LA MALADIE ?



## À QUI S'ADRESSER ?

La prise en charge pluridisciplinaire indispensable de ces patients a permis grâce au suivi orthopédique, cardiaque et respiratoire, d'améliorer la survie des patients mais aussi leur qualité de vie. Elle s'organise au mieux au sein des centres de référence des maladies neuromusculaires où par ailleurs se mettent en place les essais thérapeutiques présents et à venir.

### Centres de Référence neuromusculaires

Centre GMNH (CRMR) Pr. Estournet/Pr. Desguerre (Garches-Necker-Mondor-Hendaye)  
 Centre PARIS-Est (CRMR) Pr. Eyamard/Dr. Mayer (Salpêtrière, Trousseau, Tenon, Rothschild)  
 Centre LILLE (CRMR) Pr. Thevenon/Dr. Cuisset (Lille)  
 Centre PACA (CRMR) Prs. Pouget/Pr. Chabrol (Marseille)/ Pr. Desnuelle/Dr. Richelme (Nice)  
 Centre RHONE-ALPES (CRMR) Pr. Antoine (St Etienne, Lyon, Grenoble)  
 Centre ANTILLES-GUYANE (CRMR) Dr. Bellance (Martinique, Guadeloupe, Guyane)  
 Centre REUNION (CRMR) Dr. Mignard (Ile de la Réunion)  
 Centre EST (CRMR) Pr. Tranchant/Pr. Laugel (Reims, Nancy, Strasbourg)  
 Centre PAYS DE LOIRE (CRMR) Pr. Pereon (Angers, Nantes)  
 Centre GRAND SUD (CRMR) Dr. Ferrer/Dr. Espil (Bordeaux)/  
 Dr. Cances (Toulouse)/Pr. Rivier (Montpellier)

### Centres de Compétence

Centre NORMANDIE (CCMR)  
 Pr. Chapon (Caen, Rouen)  
 Centre BOURGOGNE-Fr. COMTE (CCMR)  
 Dr. Dulieu (Dijon, Besançon)  
 Centre BRETAGNE (CCMR)  
 Dr. Zagnoli/Dr. Peudenier (Rennes, Brest, Roscoff, Vannes)  
 Centre TOURS (CCMR)  
 Dr. Pelieux/Dr. Lagrue (Tours)

**Rédaction :** Pr. Brigitte Chabrol et Pr. Isabelle Desguerre

**Liens d'intérêts :** aucun

La publication de ce contenu est effectuée sous la seule responsabilité de l'éditeur et du comité de rédaction de la revue. Ce document est diffusé en tant que service d'information aux professionnels de santé par le Laboratoire PCT Therapeutics. Le sponsor n'est pas intervenu dans la rédaction des contenus.

**Coordination médicale :** Dr. Catherine Romain

**Responsable de marché :** Benoît Sibaud / b.sibaud@elsevier.com

**Chef de projet :** Marie Sadoux. **Conception graphique :** Jennifer Briat

**Crédits photographiques :** Couverture : fotolia

et fonds : Isabelle Desguerre et Brigitte Chabrol

©2015 Elsevier Masson SAS. Document réservé à l'usage exclusif du corps médical.

### Pour en savoir plus :

Chelly J, Desguerre I. Progressive muscular dystrophies (Chapter 141). *Handb Clin Neurol* 2013;113:1343-66.

Desguerre I, Christov C, Mayer M, et al. Clinical heterogeneity of duchenne muscular dystrophy (DMD): definition of sub-phenotypes and predictive criteria by long-term follow-up. *PLoS One* 2009;4:e4347.

Humbertclaude V, Hamroun D, Bezzou K, et al. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: implication for clinical trials. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:149-60.

Sabouraud P, Cuisset JM, Cances C, et al.; Commission Maladies Neuromusculaires de la Société Française de Neurologie Pédiatrique. Diagnostic approach of hyperCKemia in childhood. *Arch Pediatr* 2009;16:678-80.