

La dystrophie musculaire de Duchenne en Martinique

État des lieux

Elisabeth Sarrazin¹, Anna-Gaëlle Valard-Giguet¹,
France Leturcq², Rémi Bellance¹

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une affection neuromusculaire causée par des mutations du gène *DMD* situé en Xp21.2 codant une protéine appelée dystrophine. Cette affection transmise selon un mode récessif lié au chromosome X implique que seuls les individus de sexe masculin sont atteints et que les personnes de sexe féminin sont à risque de transmettre la maladie. Sur le plan génétique, il existe une grande hétérogénéité mutationnelle du gène *DMD*. On retrouve ainsi des mutations de tous les types : stop, frame-shift ou non, ponctuelle, plus ou moins grande délétion et des mutations cryptiques.

Sur le plan clinique, il existe une certaine variabilité phénotypique allant des formes très sévères de DMD à des formes frontières avec la myopathie de Becker. On observe également différents degrés d'atteinte cardiaque, respiratoire et/ou cognitive, ainsi que des profils distincts en matière de maintien d'une marche autonome.

La prévalence nationale de cette pathologie oscille entre 1 et 9 pour 100 000, avec une incidence estimée à 1/3 500 naissances mâles.

La prise en charge de la DMD s'inscrit dans un cadre multidisciplinaire. En Martinique, cette prise en charge est assurée par le Centre de Référence Caraïben des Maladies Neuromusculaires et Neurologiques Rares (CERCA) du CHU de Martinique.

Le CERCA a été créé en juin 2006, dans le cadre du premier Plan National Maladies Rares. Sa mission est d'assurer l'expertise diagnostique, la prise en charge et la recherche dans le domaine des affections neuromusculaires, de la jonction neuromusculaire, des neuropathies rares chez l'adulte et chez l'enfant. Cette structure a pris la suite de notre ancien Centre AFM puis Unité de Neuromyologie, créé en 1993.

Le territoire géographique de prise en charge défini par le ministère de la santé est l'ensemble des départements et collectivités territoriales française des Amériques : Martinique, Guadeloupe, Guyane, Saint-Martin, Saint-Barthélemy. Ce territoire défini par le cadre légal est naturellement élargi par les pays étrangers du bassin caraïben.

Le suivi de ces patients au CERCA consiste principalement en des consultations multidisciplinaires (CMD)

pluriannuelles faisant intervenir notamment : médecin de rééducation, ergothérapeute, pneumologue, cardiologue, et neurologue.

Au cours de ces CMD, des bilans adaptés sont prescrits de façon systématique.

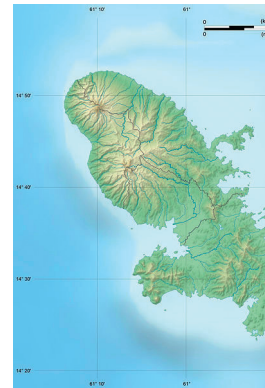
Une étude américaine récente rapporte la prévalence de la DMD aux États-Unis d'Amérique parmi les ethnies hispaniques, caucasiennes et afro-américaines [1]. Mais actuellement, il n'y a pas de données disponibles concernant la description et la prévalence de la DMD dans la population antillaise.

Il est vrai que le recrutement du CERCA s'étend sur les Départements Français d'Amérique (DFA) et sur la Caraïbes, mais son exhaustivité est plus fiable sur le territoire martiniquais où il est basé.

Aussi, dans cette étude, nous proposons une observation descriptive des patients atteints de DMD résidant en Martinique afin d'en définir la fréquence et les caractéristiques cliniques.

Méthode

Nous avons revu de façon rétrospective, la totalité des dossiers des patients atteints de DMD résidant en Martinique, et qui ont été suivis au CERCA entre 1993 et 2017. Dans notre observation, n'ont été inclus que les patients atteints de DMD confirmée sur le plan génétique. Les dossiers de patients originaires de Guadeloupe, Ste-Lucie, ou Guyane qui sont les principaux autres lieux de résidence de nos patients ont été exclus. Nous avons repris les dossiers de patients vivants et décé-



¹Centre de Référence des Maladies rares neuromusculaires AOC, Hôpital Pierre Zobda Quitman, niveau-1, BP 632, CHU Martinique, 97200 Fort de France, Martinique.

²Laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire, Bâtiment Jean Dausset, 3^e étage, Hôpital Cochin, 27, rue du faubourg St-Jacques, 75014 Paris, France. elisabeth.SARRAZIN@chu-martinique.fr



N°	Âge aux premiers signes	Âge à la première consultation	Âge de perte de la marche	Âge de décès	Mutation	Transmission	Cœur	EFR	Cognitif
1	2	16	20		Exon cryptique	De novo	normal	Sd restrictif, VNI	DI
2	4	DPN	non		Codon stop ex 33	maternelle	normal	normal	normal
3	1	1	non		Mutation ponctuelle ex 70	maternelle	normal	impossible	DI, THADA
4	3	10.5	13		Codon stop ex 31	maternelle	normal	Sd restrictif	TSA
5	3	6	11		Codon stop ex 31	maternelle	normal	normal	TSA
6	3	3.5	non		Insertion d'une base ex 45	maternelle	normal	normal	TSA
7	3	3	10		Délétion ex 40	De novo	normal	normal	normal
8	3	5	9		Codon stop ex 17	De novo	VG dilaté FE 60 %	normal	TSA
9	1.5	8	13		Codon stop ex 44	De novo	normal	Sd restrictif modéré	normal
10	3	5	non		Insertion d'une base ex 3	<i>De novo</i>	normal	normal	normal
11	3	9.3	non		Insertion hors phase ex 60	maternelle	normal	normal	DI
12	3	5.9	non		Insertion hors phase ex 60	maternelle	normal	impossible	TSA
13	3	4	non	16	Codon stop ex 33	maternelle	CMD, troubles du rythme	normal	normal
14	4	6	7	18	Délétion ex 58	maternelle	FE 45 %	Sd restrictif, VNI	TSA
15	4	6	14	33	Délétion ex 48 à 50	De novo	normal	Sd restrictif, VNI	normal
16	3	7	8	19	Délétion ex 45 à 52	De novo	CMD sévère, FE 30 %	Sd restrictif, VNI	TSA
17	1.5	6	10	12	Délétion ex 3 à 30	maternelle	normal	Sd restrictif	DI
18	3	11	non	14	Codon stop ex 51	maternelle	VG dilaté, OAP	SAOS, sd restrictif VNI	DI

Tableau 1. Résultats. Tableau récapitulatif des données collectées. CMD : cardiomyopathie ; DI : déficience intellectuelle ; DPN : diagnostic prénatal ; ex : exon ; FE : fraction d'éjection ; OAP : œdème aigu du poumon ; SAOS : syndrome apnée obstructif du sommeil ; Sd : syndrome ; TSA : troubles des apprentissages ; VG : ventricule gauche ; VNI : ventilation non invasive.



dés. Les données concernant l'identité, les dates de naissance et de décès, l'âge au diagnostic et à la perte de la marche, la mutation en cause et son caractère hérité ou *de novo*, l'atteinte cardiaque, l'atteinte pulmonaire, le développement cognitif ont été collectées.

Résultats

Les résultats sont consignés dans le *Tableau 1*.

Dix-huit patients atteints de DMD caractérisés sur le plan moléculaire ont été inclus. La Martinique ayant une population de 397 460 habitants, on peut estimer la prévalence à 9 cas pour 100 000 habitants. À ce jour, nous comptons 6 décès survenus à un âge moyen de 18,5 ans avec des extrêmes allant de 12 à 33 ans.

Ces 18 cas appartiennent à 15 familles : 6 sont des frères (3 familles). Il y a 11 cas de transmission maternelle (61.1 %) contre 7 cas *de novo* (38.8 %). Parmi les mutations identifiées, il y a 8 mutations ponctuelles STOP, 5 délétions, 4 insertions et un exon cryptique. L'exon cryptique a été identifié chez un patient présentant une atteinte malformative cérébrale et le retard mental le plus sévère de notre échantillon.

Le début des symptômes se situe entre 1 et 4 ans avec un âge moyen de 2 ans 8 mois. L'interrogatoire a permis de mettre en évidence un retard d'acquisition de la marche dans 37.5 % des cas. L'âge au diagnostic se situe entre 1 et 16 ans, avec une moyenne de 6 ans. L'âge de la perte de la marche dans notre population s'étend de 8 à 20 ans pour un âge moyen de 11 ans 5 mois. Tous nos patients sont porteurs de rétractions articulaires avec un équin dans 100 % des cas. Neuf patients sur 18 ont une scoliose. Le taux de CPK est supérieur à 10 000 U pour 100 % des patients. Treize patients sur 18 ont un état cardiologique normal, cinq présentent des anomalies cardiologiques avec quatre cas de cardiomyopathie avec hypokinésie et un cas de cardiomyopathie avec troubles du rythme.

Parmi les patients décédés, trois l'ont été dans un contexte de défaillance cardiaque, un par trouble du rythme et un par atteinte respiratoire.

Huit patients présentent un syndrome restrictif avéré (EFR Gaz du sang) et cinq d'entre eux sont sous ventilation non invasive.

Trois patients bénéficient depuis plusieurs mois d'un traitement par Ataluren (médicament permettant la translecture de codons stop).

Les difficultés d'apprentissages se retrouvent chez 12 cas sur 18 (66.6 %).

On peut noter que cinq patients ont une véritable déficience intellectuelle (27.7 %), sept patients ont des difficultés d'apprentissage touchant aussi bien le domaine du langage que les performances (38.8 %). Six de nos patients n'ont aucune difficulté à ce jour et poursuivent une scolarité normale (33.3 %).

Discussion

Il s'agit de la première étude systématique de prévalence et des caractéristiques publiée de DMD en population d'ascendance afro-caribéenne dans les îles Caraïbes.

Cette étude nous semble quasi exhaustive en raison du caractère captif de la population d'une part et d'autre part en raison de la rareté de cette maladie qui est systématiquement adressée au centre de référence. Sur le plan diagnostic, la réalisation des biopsies musculaires se fait dans notre centre avec étude en histologie, immuno-histologie des protéines musculaires. L'étude en *western-blot* et l'analyse moléculaire du gène de la dystrophine est confiée au laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire du docteur F. Leturcq.

Le suivi de ces patients est organisé sous la forme de consultations multidisciplinaires hebdomadaires permettant ainsi une prise en charge régulière, adaptée évitant ainsi les « perdus de vue ». Lors de ces consultations, sont présents médecin neuropédiatre du CERCA, médecin de Médecine physique et Réadaptation, ergothérapeute, assistante sociale et appareilleur.

La participation du psychologue est adaptée en fonction des situations : annonce du handicap, situation psychologique difficile. Les patients réalisent leurs explorations fonctionnelles respiratoires le jour même ; les examens cardiologiques, eux par contre, se font sur rendez-vous ; les résultats nous parviennent par mail le jour de leur rendez-vous.

Selon les recommandations, nos patients bénéficient d'un traitement à visée de protection cardiaque par inhibiteur de l'enzyme de conversion vers l'âge de 9-10 ans. Le rythme des explorations cardiaques et respiratoires est annuel ; il se renforce en fonction de l'âge et du statut du patient.

Le présent travail permet de montrer que les moyennes d'âge de survenue de diagnostic et de décès sont comparables aux données de la série de Leyden [2]. Cependant on note dans notre étude un écart important d'âge au diagnostic entre 1 et 16 ans. Les âges tardifs de consultation sont expliqués pour une famille par un milieu socio-économique défavorisé et pour le patient diagnostiqué à l'âge de 16 ans par un important retard mental. Néanmoins, il est à noter que l'étude de ces dossiers montre une tendance significative à des demandes d'avis de plus en plus précoces, certainement d'une meilleure connaissance du CERCA par les médecins libéraux.

Il apparaît toujours en comparaison avec cette étude une différence significative sur l'âge de la perte de la marche (11 ans 5 mois dans notre série contre 9 ans dans celle de Leyden). Ceci peut être certainement expliqué par la mise systématique sous corticoïdes de nos patients dès le diagnostic conformément aux recommandations ainsi que la prise en charge rééducative pluridisciplinaire régulièrement adaptée et coordonnée avec les thérapeutes libéraux.

Le pourcentage de troubles d'apprentissage et de déficience intellectuelle semble plus élevé que celui retrouvé dans les études récentes [3], certainement de par le contexte socio-culturel faible de certaines familles. Le patient 1 a une déficience majeure mais il est à noter qu'il présente également une malformation cérébrale. Nous n'avons qu'un seul enfant présentant un tableau d'hyperactivité ce qui semble peu au vu de ce qui est rapporté dans la littérature [4]. Ceci est certainement en lien avec le nombre relativement faible de notre population. Tous ces enfants bénéficient de prises en charge adaptées à leurs difficultés, la scolarité se fait en milieu classique ou adapté selon l'importance des troubles.

Cependant, des difficultés subsistent dans la prise en charge de ces patients. En effet, à ce jour, nous ne disposons pas de médecin spécialiste de la prise en charge respiratoire sur le versant pédiatrique, celle-ci est assurée par les médecins du Centre. En cas de besoin d'un avis plus spécialisé, des échanges ont lieu avec nos collègues voire un transfert du patient. Les conditions sociales précaires de certains de nos patients nécessitent également un suivi plus personnalisé et une collaboration étroite avec les services médicosociaux de proximité. L'habitat, parfois dans des lieux escarpés ou exigus, peut engendrer une perte de chance en termes d'autonomie pour certains patients.

La collaboration étroite entre l'Association Française contre les Myopathies (AFM-Téléthon), l'Institut de Myologie et le Centre de Référence a permis d'optimiser le dépistage et la prise en charge des patients atteints de DMD. Cependant, des efforts restent à fournir pour une orientation plus rapide de ces patients vers le centre de référence. Cela passera certainement par une communication renforcée et des enseignements auprès des médecins libéraux et hospitaliers,

ainsi qu'une participation accrue des associations de patients dans le parcours de soins.

Cette étude a permis d'estimer la fréquence de la DMD en population d'ascendance afro-caribéenne (valeur attendue-fourchette haute) et de montrer que les caractéristiques cliniques et génétiques y sont habituelles. ♦

An overview of Duchenne muscular dystrophy in Martinique

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Van Essen AJ, Verheij JBGM, Reefhuis J, et al. The natural history of Duchenne muscular dystrophy: analysis of data survey and review of age-related events. *Online Leyden Muscular Dystrophy* 2004. <http://www.dmd.nl/>
2. Romitti PA, Zhu Y, Puzhankara S, et al. Prevalence of Duchenne and Becker dystrophies in the United States. *Pediatrics* 2015 ; 135 : 513-21.
3. Banihani R, Smile S, Yoon G, et al. Cognitive and neurobehavioral profile in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol* 2015 ; 30 : 1472-82.
4. Pane M, Lombardo ME, Alfieri P, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and cognitive function in Duchenne muscular dystrophy: phenotype-genotype correlation *J Pediatr* 2012 ; 161 : 705-9.

TIRÉS À PART

É. Sarrazin



NEGATIVE RESULTS

SCIENTIFIC JOURNAL

Scientific findings are like icebergs,
it floats with around 10% of published
discovery above 90% of negative results.

To shape a better science, we need to
have access to the whole 100% of results.



www.negative-results.org