



HAL
open science

Évolution des patients atteints de dystrophinopathie de Duchenne de Boulogne du centre de référence des maladies neuromusculaires du CHRU de Lille de 1975 à 2019

Hippolyte Graveline

► **To cite this version:**

Hippolyte Graveline. Évolution des patients atteints de dystrophinopathie de Duchenne de Boulogne du centre de référence des maladies neuromusculaires du CHRU de Lille de 1975 à 2019. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02949144

HAL Id: dumas-02949144

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02949144>

Submitted on 25 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2020

N°

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Diplôme d'État

PAR

Hippolyte GRAVELINE

Né le 19 décembre 1992 À BÉTHUNE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 JUIN 2020

ÉVOLUTION DES PATIENTS ATTEINTS DE
DYSTROPHINOPATHIE DE DUCHENNE DE BOULOGNE DU
CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES
NEUROMUSCULAIRES DU CHRU DE LILLE DE 1975 À 2019

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur E. VERIN CHRU ROUEN
DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur V. TIFFREAU CHRU LILLE
MEMBRES DU JURY : Madame le Docteur C. VANHULLE CHRU ROUEN
Monsieur le Professeur J. LECHEVALLIER CHRU ROUEN
Monsieur le Professeur V. TIFFREAU CHRU LILLE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : Professeur Benoît VEBER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie

Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET gériatrie	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN Traumatologique	HCN	Chirurgie orthopédique -
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales

Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD d'urgence	HCN	Réanimation médicale - Médecine
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE–COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive

Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie

Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGES OU CERTIFIES

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIE (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique

Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ Pharmacie officinale

Mme Caroline BERTOUX Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël DAOUPHARS

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN Virologie

M. Henri GONDÉ Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR Parasitologie

M. Maxime GRAND Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup HERMIL (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu SCHUERS (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS–MEDECINS GENERALISTES

Mr Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mr Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

Mme Yveline SEVRIN UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse THUEUX UFR Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS –MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal BOULET UFR Médecine générale

Mme Laëtitia BOURDON UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel HAZARD UFR Médecine Générale

Mme Lucile PELLERIN UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar) Sciences du Médicament

Mme Su RUAN (med) Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine CLEREN (med) Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain FRAINEAU (med) Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline GAILDRAT (med) Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas GUEROUT (med) Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel LETELLIER (med) Physiologie

Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med) Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric PASQUET Sciences du langage, orthophonie

Mme Christine RONDANINO (med) Physiologie de la reproduction

Mr Youssan Var TAN Immunologie

Mme Isabelle TOURNIER (med) Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation
Rouen

SJ – Saint Julien

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques, mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

REMERCIEMENTS

Merci aux Facultés de Médecine de Rouen et de Lille de m'avoir formé à la médecine et permis de réaliser ce travail et de le soutenir. Merci également de m'avoir autorisé à faire mon inter-CHU au centre de rééducation pédiatrique de Marc Sautelet.

Au Professeur Éric Vérin, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Merci de votre accueil au sein de la spécialité de médecine physique et réadaptation. Veuillez accepter l'expression de mes sentiments respectueux.

Au Professeur Vincent Tiffreau, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être mon directeur de thèse. Merci de m'avoir confié ce travail, pour ces encouragements et la confiance dont vous avez fait preuve à mon égard. Veuillez accepter l'expression de mes sentiments respectueux.

Au Professeur Joël Lechevallier, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de l'intérêt que vous portez à mon travail. Veuillez accepter l'expression de mes sentiments respectueux.

Au Docteur Catherine Vanhulle, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour l'accueil et l'encadrement durant le stage de Neuropédiatrie malgré les complications dûes à la pandémie du Covid19. Veuillez accepter l'expression de mes sentiments respectueux

À l'équipe de Marc Sautelet pour m'avoir si bien accueilli lors de mon inter-CHU et d'avoir confirmé ma vocation pour la MPR pédiatrique et les maladies neuromusculaires.

Abréviations

DMD : dystrophinopathie de Duchenne

VNI : ventilation non invasive

GPE : gastrostomie

CPK : créatine phosphokinase

EFR : épreuve d'effort respiratoire

CVF : capacité vitale forcée

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

ECG : électrocardiogramme

IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion

ARNm : acide ribonucléique messenger

MDPH : maison départementale

CHU CHRU : centre hospitalo-universitaire

ÉVOLUTION DES PATIENTS ATTEINTS DE
DYSTROPHINOPATHIE DE DUCHENNE DE BOULOGNE DU
CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES
NEUROMUSCULAIRES DU CHRU DE LILLE DE 1975 À 2019

Sommaire

I. INTRODUCTION	24
A. Physiopathogénie	24
B. Critères diagnostiques	25
C. Les complications orthopédiques	27
1. L'ostéoporose	27
2. La scoliose	28
3. Les rétractions articulaires.....	28
D. Les Complications respiratoires	29
E. Les complications cardiaques	31
F. Les complications gastro-intestinales et nutritionnelles	32
G. Sur le plan fonctionnel	33
H. Sur le plan neurocognitif et psychosocial	33
I. Les thérapeutiques	34
1. Les glucocorticoïdes	35
2. Les Bisphosphonates.....	35
3. Vitamine D et calcium	35
4. Les autres thérapeutiques	36
5. Les thérapies géniques.....	36
J. Problématique	36
II. Matériel et méthode	38
A. Caractéristiques de l'étude	38
B. Statistiques	40
III. Résultats	42
A. Description dans la population générale	42
1. Description de la survie des patients	43
2. Description des déformations neuro-orthopédiques par période d'âge	44
3. Les chirurgies	49
4. Gastrostomie, VNI, trachéotomie	49
5. Les fractures.....	51
B. Différence corticoïdes / non corticoïdes	52
1. Flessum de hanche.....	52
2. Flessum de genou	53
3. Équin de cheville	53
4. Flessum de coude	54
5. Rétractions des poignets.....	54
6. Rétractions des doigts.....	55
7. Scoliose	55
8. Les chirurgies	56

9.	Gastrostomie, VNI et trachéotomie.....	57
10.	Durée de suivi.....	58
C.	Différence avant/après 1992.....	59
1.	Flessum de hanche.....	60
2.	Flessum de genou.....	60
3.	Équin de cheville.....	61
4.	Flessum de coude.....	61
5.	Rétractions des poignets.....	62
6.	Rétractions des doigts.....	62
7.	Scoliose.....	63
8.	Les chirurgies.....	67
9.	Gastrostomie, VNI et trachéotomie.....	68
D.	Impact de l'âge de la perte de la marche sur l'incidence des évènements thérapeutiques et les déformations (avant/après l'âge médian = 9 ans).....	68
E.	Lien entre les chirurgies des membres inférieurs et les flessums.....	69
IV.	Discussion.....	71
A.	Description de notre cohorte.....	71
1.	Âge au diagnostic.....	71
2.	Âge à la perte de la marche.....	71
3.	Médiane de survie.....	72
4.	Description des déformations orthopédiques.....	72
5.	Âge d'introduction de la gastrostomie.....	73
6.	Âge d'instauration de la VNI et de la trachéotomie.....	74
7.	Données sur les différentes chirurgies.....	74
B.	Évaluation des pratiques, comparaison avant/après 1992.....	74
1.	Âge de la perte de la marche.....	75
2.	Analyse de la survie.....	75
3.	Les rétractions des membres inférieurs.....	75
4.	Les rétractions des membres supérieurs.....	76
5.	La scoliose.....	76
6.	Les différentes chirurgies.....	76
7.	Âge de mise en place de la gastrostomie.....	76
8.	VNI et trachéotomie.....	76
C.	Impact de la corticothérapie.....	77
1.	Âge de la perte de la marche.....	77
2.	Analyse sur la survie.....	78
3.	Données sur les flessums et rétractions.....	78

4.	Analyse des différentes ténotomies	79
5.	Âge d'introduction de la Gastrostomie.....	79
6.	VNI et trachéotomie	79
D.	Impact de la perte de la marche	80
1.	Survie des patients en fonction de l'âge de la perte de la marche	80
2.	Lien entre la perte de la marche et les ténotomies	80
3.	La gastrostomie.....	80
4.	VNI et trachéotomie	81
E.	Lien entre les chirurgies et les rétractions	81
F.	Avantages et limites de notre étude.....	82
V.	Conclusion.....	83
VI.	Table des matières des tableaux.....	85
VII.	Table des matières des figures.....	87
VIII.	Bibliographie	88

I. INTRODUCTION

A. Physiopathogénie

La Dystrophinopathie de Duchenne de Boulogne (DMD) est une maladie du muscle d'évolution progressive touchant presque exclusivement les garçons. Cette pathologie est classée parmi les plus graves parmi les maladies neuromusculaires sur le plan de l'expression clinique et de son évolution. Comme son nom l'indique, la dystrophinopathie est une maladie touchant une protéine du nom de Dystrophine, protéine du cytosquelette subsarcomérique, localisée préférentiellement dans les tissus musculaires, qui permet la force, la stabilité et la fonctionnalité des myocytes. Elle est codée par le gène de la dystrophine : le gène DMD localisé sur le chromosome X locus p21.2. Les mutations de ce gène sont responsables, soit de l'absence de production d'un transcrite (protéine), soit de la production d'un transcrite modifié dont la fonction peut être altérée.

La localisation sur le chromosome X et la transmission récessive sont responsables de cette atteinte masculine et d'une transmission maternelle⁽¹⁾⁽²⁾. Les mères sont porteuses asymptomatiques ou présentent des manifestations moindres de la maladie. En effet les hommes n'ayant qu'un seul chromosome X, le fait d'être porteur de l'allèle muté va entraîner l'émergence de la maladie ; contrairement aux femmes, qui ont 2 chromosomes X et donc 2 copies de ce même gène. La seconde copie non mutée permet de compenser l'allèle défaillant. L'incidence de la maladie de Duchenne est de 1 garçon sur 3500 à 1 sur 6300 à la naissance en fonction des études réalisées⁽³⁾⁽⁴⁾.

Cette absence de Dystrophine fonctionnelle est responsable d'une détérioration progressive des capacités fonctionnelles des muscles striés au fil des années, occasionnant une faiblesse musculaire, un retard moteur, une perte de la marche aux environs de 9-10 ans⁽⁵⁾⁽⁶⁾, une insuffisance respiratoire, une cardiomyopathie et la mort vers l'âge de 20 ans sans traitement et 30 avec traitement⁽¹⁾⁽⁶⁾.

Il existe des expressions phénotypiques variables en fonction du type de mutation et son effet sur la production de la protéine. Certaines formes moins graves entraînent une perte de la marche plus tardive, après 16 ans, notamment le phénotype appelé Dystrophinopathie de

Becker. Des formes intermédiaires existent, la perte de la marche se situe alors entre 13 et 16 ans.

En dehors des atteintes musculaires, il existe également des atteintes cardiaques et/ou cognitives.

B. Critères diagnostiques

La maladie est suspectée chez les garçons devant :

- une anomalie de la fonction musculaire ⁽⁶⁾⁽³⁾, :
 - Retard des acquisitions motrices
 - Marche anormale
 - Pseudo hypertrophie des mollets
 - Incapacité à sauter
 - Fatigabilité
 - Hypotonie
 - Difficulté pour monter les escaliers
 - Pieds plats
 - Chutes
 - Signe de Gower
 - Diminution de la vitesse de mouvements
 - Crampes
 - Douleurs musculaires
 - Marche sur la pointe des pieds
 - Difficultés à la course ou pour grimper
 - Maladresse dans l'exécution de certaines activités
- Une élévation des transaminases plasmatiques, conséquence de l'augmentation du taux de CPK plasmatiques (supérieur à 800UI/L) ⁽⁴⁾.
- Il existe également des symptômes non moteurs :
 - Les troubles du comportement,
 - Un retard cognitif,
 - Un retard de croissance staturopondérale,

- Des troubles attentionnels et des troubles des apprentissages,
- Un retard de la parole
- Des difficultés d'articulation

Le diagnostic est confirmé vers l'âge de 5-6 ans⁽⁶⁾ par l'absence de dystrophine mise en évidence sur une biopsie musculaire ou par la présence d'une mutation sur le gène de la Dystrophine lors d'explorations génétiques. Dans 70% des cas, il s'agit d'une délétion ou d'une duplication d'un seul ou de plusieurs exons dans le gène de la dystrophine⁽¹⁾⁽⁴⁾.

Même si l'examen génétique est de plus en plus courant dans nos pratiques pour réaliser le diagnostic, il est nécessaire de poursuivre la réalisation des biopsies musculaires. En effet il existe une multitude de mutations possibles du gène de la dystrophine (délétions, duplications, mutations faux sens et non-sens...)⁽²⁾⁽⁴⁾.

Celles qui se font en dehors du cadre de lecture entraînent une réduction importante de la taille de la molécule, voire un défaut complet de production, celles qui se font dans le cadre de lecture entraînent la création d'une protéine partiellement fonctionnelle responsable d'un phénotype intermédiaire ou de Becker.

Cependant, il existe de nombreuses exceptions à cette règle expliquant qu'à l'heure actuelle, aucune corrélation entre la génétique et le phénotype n'a pu être faite. Par exemple, une délétion dans le cadre de lecture affectant une région dont la fonction est essentielle à la protéine peut être responsable d'un phénotype sévère type DMD.

La réalisation d'une biopsie permet de s'assurer du phénotype de Duchenne et d'analyser la structure moléculaire du transcrit. Cela est primordial si des stratégies thérapeutiques ciblées sont envisagées⁽¹⁾. En effet, les thérapeutiques dans cette pathologie ont pour objectif de reconstituer la dystrophine manquante ou non fonctionnelle dans le tissu musculaire. Afin de s'assurer de leur efficacité, il sera nécessaire de réaliser une seconde biopsie pour la comparer à la première et ainsi s'assurer de la présence d'une plus grande quantité de dystrophine sur la seconde biopsie.

Si le génotype est très variable, le phénotype l'est tout autant même s'il semble suivre une progression naturelle standardisée et ce quel que soit la région du monde ⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾.

L'absence de dystrophine dans le tissu musculaire va entraîner sa fibrose prématurée avec une perte de son élasticité et de l'efficacité motrice. D'abord proximale puis distale, la faiblesse musculaire progresse avec l'âge. On observe un retard des acquisitions motrices, puis une perte de la contraction musculaire contre la pesanteur et une perte de la marche. Cette dégénérescence est source de nombreuses complications : orthopédiques, respiratoires, cardiaques, nutritionnelles, fonctionnelles, cognitives et sociales.

C. Les complications orthopédiques

1. L'ostéoporose

L'ostéoporose est liée à la diminution des contraintes osseuses favorisées par une baisse de la mobilité mais également par l'utilisation des corticoïdes introduits pour diminuer la fibrose musculaire, retarder la perte de la marche et les autres complications. Elle se manifeste par des fractures à faible cinétique, de localisation vertébrale et/ou des os longs. En effet 30% des patients manifestent des fractures vertébrales qui entraînent des douleurs dorsales, des déformations du rachis et 20 à 60% présentent des fractures des extrémités. Ces dernières peuvent engendrer une perte de la marche prématurée. La probabilité de fracture augmente avec l'âge et s'accélère avec la perte de la déambulation, elle est de 4% à 6ans, 9% à 9 ans, 31% à 12 ans, 60% à 15 ans et corrélée à 100% avec la mise en place des corticoïdes pour les fractures vertébrales⁽¹⁰⁾. Le taux de fractures des os longs est 2 à 6 fois plus important chez ceux traités par corticoïdes que les autres ⁽¹¹⁾.

Le dépistage se fait par une densitométrie osseuse avec un seuil diagnostique à -2DS pour le Z score ou la présence de fractures à faible cinétique. Le traitement repose sur les bisphosphonates et la chirurgie orthopédique des fractures⁽¹¹⁾. Si la fracture survient au stade marchant, le traitement orthopédique est à privilégier pour maintenir l'ambulation plutôt que les traitements immobilisateurs comme les plâtres ou attelles.

2. La scoliose

La scoliose est fréquente, car elle touche 68 à 90% des malades. Elle peut être présente à tout âge mais a tendance à s'aggraver à la puberté (50% des patients présentant une détérioration de la stabilité du rachis vers l'âge de 13 ans)⁽¹²⁾.

L'âge de survenue de la scoliose est d'autant plus tardif que la perte de la marche survient tard. En effet, plus la perte de la marche est précoce, plus la sévérité de la scoliose à l'âge de 17 ans sera importante.

On observe également une corrélation entre la sévérité de la scoliose et l'asymétrie des hanches ainsi que la sévérité du syndrome restrictif aux épreuves fonctionnelles respiratoires EFR⁽¹⁾.

Sa prise en charge est principalement préventive, basée sur une surveillance radiologique régulière annuelle puis biannuelle à la puberté. A la maturité osseuse, une surveillance annuelle est suffisante.

Le traitement curatif est d'abord orthopédique par l'utilisation de corsets qui n'empêchent pas l'aggravation mais améliorent l'installation et la posture⁽¹³⁾. Puis il devient chirurgical par arthrodeèse si la scoliose devient symptomatique, si l'angle de Cobb est supérieur à 30° chez un enfant pubère, supérieur à 20° chez un enfant pré pubère ou sous corticoïdes⁽¹⁴⁾. Il est recommandé de fixer le bassin si l'obliquité de celui-ci est supérieure à 15° car cela permet de maintenir la correction et l'équilibre dans le temps⁽¹⁵⁾.

Elle peut cependant être contre-indiquée en fonction de l'état cardiaque ou pulmonaire. Toutefois, une préparation respiratoire pré chirurgicale par un entraînement des muscles inspiratoires (alfa 300, relaxateurs de pressions) et un maintien de ces exercices à plus long terme a permis à de nombreux adolescents de se faire opérer, entraînant une amélioration de leur état respiratoire, des capacités d'installation, de l'utilisation des membres supérieurs et de leur qualité de vie après la chirurgie⁽¹⁶⁾.

3. Les rétractions articulaires

La diminution de l'élasticité des fibres musculaires entraîne une augmentation de la rigidité articulaire dépendante de plusieurs facteurs⁽¹¹⁾ :

- La perte de mobilisation active des articulations dans l'ensemble de leurs amplitudes,

- Le positionnement en flexion à la perte de la marche dans le fauteuil,
- La fibrose musculaire
- Le déséquilibre des forces musculaires s'appliquant sur les articulations.

Dès que le diagnostic est posé, la prise en charge préventive est nécessaire. Elle doit comprendre des étirements passifs par kinésithérapie ou orthèses, des aides aux déplacements, l'utilisation de verticalisateurs ou fauteuils roulants électriques verticalisateurs puis des ténotomies (chirurgie consistant à sectionner un tendon afin de permettre de retrouver une amplitude complète)⁽¹⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾.

Les activités physiques sous maximales en aérobie ont été recommandées telles que la natation, le vélo afin d'entretenir les amplitudes articulaires, lutter contre les rétractions et entretenir les capacités respiratoires. Cependant, il faut éviter les efforts trop importants en force ou résistance, ainsi que les exercices musculaires excentriques qui fragiliseraient la structure des muscles, entraîneraient des anomalies métaboliques et d'oxydation entraînant une ischémie des muscles. Ceci accélérerait la progression de la maladie⁽¹⁾.

La chirurgie achilléenne est recommandée pour corriger le positionnement du varus et l'équin, et améliorer la dorsiflexion de cheville ainsi que la marche⁽¹⁹⁾. A un stade non marchant, les opérations des rétractions ne sont recommandées qu'à la demande du patient, s'il est algique pour améliorer les douleurs et le positionnement dans le fauteuil ou le lit. Il est important de ne pas oublier les attelles de posture en post chirurgie pour éviter aux rétractions de s'installer à nouveau^{(11) (17)}.

D. Les Complications respiratoires

Le remaniement musculaire touche également les muscles respiratoires entraînant l'apparition progressive d'une insuffisance respiratoire restrictive aggravée par une éventuelle scoliose.

Cause majeure de morbi-mortalité, les complications respiratoires comprennent également une fatigabilité musculaire respiratoire responsable du syndrome restrictif, de dyspnées sévères, d'atélectasies, de pneumopathies sur troubles de la déglutition mais également par

l'absence de toux efficace. Ces infections respiratoires sont en règle générale la cause d'hospitalisations longues et également la principale cause de décès chez ces patients⁽¹¹⁾.

La capacité vitale chez les patients atteints de dystrophinopathie de Duchenne est maximale entre 9 et 16 ans puis décroît de 5 à 10% chaque année, jusqu'à ce qu'une assistance respiratoire soit nécessaire à leur survie. A 18 ans plus de la moitié des patients ont une ventilation non invasive (VNI)⁽⁶⁾⁽²⁰⁾⁽³⁾.

L'atteinte respiratoire est progressive et évolue en fonction de l'atteinte motrice.

La prise en charge comprend la surveillance et l'utilisation de machines utilisant le recrutement pulmonaire (ALPHA 300, 500), la toux assistée (cough assist), de la VNI et la trachéotomie. Ces appareils peuvent réduire les complications respiratoires, améliorer la qualité de vie et prolonger la survie des patients d'une dizaine d'années⁽⁶⁾⁽²¹⁾⁽³⁾. Il est aussi important de bien vacciner ces patients fragiles.

Le suivi de l'atteinte respiratoire est différent en fonction de l'âge et du statut déambulatoire du patient⁽¹¹⁾ :

- Au stade marchant : il faut débiter le suivi par la spirométrie vers 5-6 ans (avant, l'utilisation de la machine est trop complexe). La capacité vitale fonctionnelle CVF augmente avec la croissance jusqu'à ce que l'enfant perde la marche. Chez ceux qui ne sont pas traités par corticoïdes, l'âge de perte de la marche est prédictif de l'âge du pic de CVF atteint. Une perte de marche précoce est corrélée par un pic de CVF plus précoce et plus bas⁽¹¹⁾.

- Au stade non marchant précoce (de la perte de la marche à la fin de l'adolescence) : les mesures se font tous les 6 mois. La perte de compliance due à la maladie entraîne une restriction du volume pulmonaire mobilisable et donc un syndrome restrictif. Pour lutter contre cela, le recrutement pulmonaire ralentira la progression. La prévention du syndrome restrictif est un des objectifs de la chirurgie de la scoliose.

- Au stade non ambulatoire avancé (correspondant à la fin de l'adolescence) : on observe le plus souvent une perte du réflexe de toux, augmentant le risque d'atélectasie et de pneumonie. Au fil de la maladie on peut voir apparaître une insuffisance respiratoire. Il est

intéressant à ce stade d'avoir un appareil de toux assistée. Il est Indiqué quand la CVF est <50% ou que le débit de pointe à la toux est faible <270L/min⁽²²⁾⁽⁶⁾.

Arrive ensuite le stade où la ventilation assistée est indiquée pour suppléer une hypoventilation.

La VNI est à mettre en place quand on observe une fatigue plus marquée, une dyspnée, des céphalées matinales ou constantes, des réveils nocturnes fréquents, des apnées du sommeil, des cauchemars fréquents, une hyper somnolence, des difficultés de concentration, une tachycardie ou quand la CVF est <50%. La VNI est initialement nocturne puis quand elle devient insuffisante et à la demande des patients, elle peut être diurne et jusqu'à 24h/24 si nécessaire.

Il n'y a pas de consensus sur la mise en place de la trachéotomie. Un travail de rédaction de recommandations nationales mené par la Haute autorité de santé est actuellement en cours. Les critères médicaux de la trachéotomie sont le plus souvent : l'incapacité à utiliser une VNI, 3 tentatives d'extubations échouées pendant une maladie grave malgré une utilisation optimale de la VNI et du cough assist, un échec des méthodes non invasives de l'aide à la toux pour empêcher l'aspiration de sécrétions dans les poumons⁽¹¹⁾.

E. Les complications cardiaques

Il s'agit de l'une des principales causes de morbi-mortalité. La carence en dystrophine est responsable d'une cardiomyopathie dilatée chez 90% des patients de plus de 18 ans⁽¹³⁾. Progressivement, le myocarde ne va plus répondre aux exigences physiologiques et une insuffisance cardiaque (FEVG<55%) va se développer. Ces modifications vont également être responsables de troubles du rythme (fibrillation atriale, flutter, tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire)⁽⁶⁾.

Le suivi cardiologique comprend une consultation annuelle ou biennale avec un ECG et une échographie cardiaque. Le traitement repose sur un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) débuté vers l'âge de 10 ans et la pose d'un défibrillateur pour les adultes ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) <35%⁽¹¹⁾.

F. Les complications gastro-intestinales et nutritionnelles

A chaque consultation, il est nécessaire d'évaluer le poids et les apports alimentaires des patients car il existe un risque de surpoids et d'obésité mais également d'insuffisance pondérale chez nos patients. En effet, selon Martigne et al. 73% des enfants de 13 ans sont obèses, 23% sont dans la moyenne et 4% en insuffisance pondérale. Un plateau pondéral est atteint à 17-18 ans puis le poids a tendance à diminuer progressivement. Cette obésité permettrait donc de prévenir l'insuffisance pondérale à la fin de l'adolescence⁽²³⁾. A noter que l'étude de Martigne et al n'a pas mis en évidence de lien entre la surcharge pondérale et l'insuffisance respiratoire ou les chirurgies⁽²³⁾.

Cette obésité à 13 ans pourrait être expliquée par une baisse des dépenses énergétiques liée à la fatigabilité musculaire et la perte de la marche⁽¹⁾.

L'insuffisance pondérale ou la perte de poids après 13 ans peut s'expliquer par la fatigabilité musculaire en particulier les muscles masticateurs entraînant une lenteur de prise des repas majorant la fatigue et donc réduisant la quantité alimentaire. Cela est responsable d'une baisse des apports nutritionnels et un risque de dénutrition⁽¹⁾. Dans l'optique de remédier à ce risque il est recommandé de mettre en place une alimentation entérale par gastrostomie adaptée aux besoins du patient⁽¹⁾. Cette dernière permet également de prévenir les fausses routes en limitant les apports alimentaires par voie orale quand il existe d'importants troubles de la déglutition, avec un risque majoré de pneumopathies d'inhalation en raison d'un réflexe de toux défaillant dans cette population^(1,11).

La constipation est une autre complication fréquente. Elle se majore avec l'immobilité, la faiblesse des muscles abdominaux et la déshydratation. La prise en charge consiste en un traitement par laxatifs et lavements⁽¹⁾.

Le reflux gastro-œsophagien est également une complication non rare de la maladie. Il est majoré par la présence d'une scoliose, d'un traitement par corticoïdes mais également lorsque les patients sont porteurs d'une gastrostomie. Il est alors recommandé de débiter un traitement par inhibiteur de la pompe à proton⁽¹⁾.

G. Sur le plan fonctionnel

L'évolution de la maladie va entraîner une dépendance physique progressive. Cette faiblesse musculaire est présente très tôt dans la vie des garçons mais la décroissance des capacités physiques se manifeste vers l'âge de 7-8ans⁽⁴⁾.

Après cet âge, les tests fonctionnels ont montré un déclin progressif des performances physiques, et ce déclin est plus important au cours des 12 mois suivant la 7^e année (test marche 6 min <325m, montée de 4 marches >8secondes, temps de tenue debout plus de 30 secondes, marcher plus de 10 minutes, ou courir plus de 10 secondes)⁽¹⁾.

Les patients expriment cependant une bonne qualité de vie, principalement sur le plan social et mental. Néanmoins, elle est le plus souvent sous-estimée par les soignants et leur entourage⁽²⁴⁾.

H. Sur le plan neurocognitif et psychosocial

L'expression de la dystrophine dans le système nerveux central varie en fonction de la mutation génétique. Cela s'explique par un certain degré d'expression de la dystrophine dans le système nerveux central. Il existe différents isoformes de la dystrophine dépendants du promoteur du gène responsable de différents transcrits d'ARNm. Ces derniers vont être responsables de la création de différentes formes de dystrophine qui en fonction de leurs tailles et du stade de développement vont se répartir différemment dans le système nerveux central. Les zones préférentielles d'expression de la dystrophine sont les suivantes : les amygdales (principalement la zone qui reçoit les informations du cortex préfrontal), l'hippocampe et le thalamus.⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

Son expression clinique peut entraîner des troubles neurodéveloppementaux et/ou neuropsychiatriques. 17 à 27% des patients ont une déficience intellectuelle, 26% des troubles des apprentissages, 15% des troubles du spectre autistique, 32% une hyperactivité avec déficit attentionnel et 27% une anxiété⁽²⁷⁾⁽³⁾.

La maladie impacte l'enfant ainsi que sa famille car il y a un risque accru de dépression, d'anxiété, d'isolement social, notamment lors des périodes de transition et d'évolution de la

maladie (la mise en place du fauteuil roulant, des attelles, la perte de la marche, la mise en place de la VNI de la trachéotomie, de la GPE, la transition enfant-adulte...)^(22,27). Il est donc nécessaire de mettre en place un suivi psychologique et plus ou moins psychiatrique dès que nécessaire. Il sera alors important de faire attention aux interactions médicamenteuses avec les troubles cardiaques et respiratoires⁽²⁷⁾.

Il est également important de faire le point sur le lieu de vie, les moyens de transports, la conduite automobile, la dynamique familiale, les loisirs, la sexualité, ainsi que le ressenti des soignants et leurs difficultés⁽²⁷⁾.

La multitude des atteintes nécessite la mise en place d'une prise en charge pluridisciplinaire avec :

- Un ergothérapeute pour les installations au fauteuil, les aménagements du domicile, les aides techniques
- Un kinésithérapeute pour les étirements, l'apprentissages des exercices, l'utilisation des appareils de rééducation ventilatoires (alfa300, cough assist)
- Une activité physique adaptée en fonction de l'état physique
- L'orthophoniste et le neuropsychologue interviennent dans la prise en charge des troubles cognitifs et de la déglutition⁽²⁷⁾
- Il est également important de les diriger vers une assistante sociale et des associations de malades afin de les aider dans les démarches administratives pour l'accès aux ressources financières par le biais de la MDPH⁽⁶⁾.

La transition enfant-adulte est une période charnière avec une transition des soins. Il est donc important de faire participer le patient à sa prise en charge⁽⁴⁾⁽²⁸⁾, de lui permettre d'accéder aux soins sociaux et de les aider lors de la transition du dossier médical protégé⁽²⁸⁾.

I. Les thérapeutiques

Il n'y a à ce jour aucun traitement curatif mais il existe des thérapeutiques préventives visant à ralentir la progression du déficit musculaire et ses conséquences.

1. Les glucocorticoïdes

Seule thérapeutique validée malgré un mécanisme d'action encore mal compris (probablement en diminuant l'inflammation, ce qui serait responsable du ralentissement de l'apparition de la fibrose du tissu musculaire), les corticoïdes retardent l'âge de la perte de la marche, diminuent le risque de scoliose, stabilisent l'atteinte pulmonaire, retardent et réduisent l'incidence de cardiomyopathie et donc du décès⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾. Ils sont recommandés dès la phase de stagnation des acquisitions motrices, vers 6-8 ans, et avant le déclin moteur⁽²²⁾.

Pourtant, il est important de reconnaître aux corticoïdes des effets indésirables non négligeables. En effet, ils majorent la déminéralisation osseuse, le risque de fractures, les tassements vertébraux, ralentissent la croissance osseuse, majorent la prise de poids, provoquent une intolérance au glucose et parfois un hypogonadisme, un hirsutisme ou un syndrome Cushingoïde. Il est donc nécessaire de mettre en place une prise en charge multidisciplinaire⁽¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾.

Parmi ces corticoïdes, il existe plusieurs molécules efficaces. La Prednisone et la Deflazacort® ont une efficacité équivalente. Des schémas thérapeutiques différents existent avec une action similaire (0,75mg/kg/J ou 1 jour sur 2 en fonction de la tolérance ou 10mg par weekend)⁽³³⁾.

2. Les Bisphosphonates

Leur efficacité n'est pas prouvée dans la prévention des complications orthopédiques mais ils sont recommandés en intraveineux dans le traitement des fractures vertébrales et des douleurs osseuses⁽¹³⁾⁽³³⁾⁽¹¹⁾.

3. Vitamine D et calcium

Il est recommandé de supplémenter ces patients en vitamine D et en calcium en prévention des fractures d'autant plus si un traitement par corticoïdes est en place⁽³¹⁾⁽¹⁾.

4. Les autres thérapeutiques

Les autres traitements tels que la coenzyme Q10 (Idebenone®), la carnitine, les acides aminés, les anti-inflammatoires, antioxydants n'ont pas fait preuve d'efficacité pour le moment.⁽³⁵⁾

5. Les thérapies géniques

De nombreuses thérapies géniques sont à l'étude comme les thérapies ciblées avec l'Eteplirsén® oligonucléotide anti sens conçu pour ignorer l'exon 51 en intervenant au moment du passage de l'ARN pré-messager à l'ARN messenger pour sauter cet exon et obtenir une protéine plus courte appelée « Quasi-dystrophine » et l'Ataluren® pour favoriser la lecture ribosomale du codon stop non-sens prématuré du gène. Ces thérapeutiques n'ont pas encore prouvé leur efficacité⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾. D'autres comme la microdystrophine sont des thérapies par vecteur viral où l'objectif est d'introduire une séquence génétique dans l'objectif de retranscrire un ADN d'une dystrophine plus petite mais ayant conservé les principales composantes du gène de la microdystrophine. Cette dernière thérapeutique est similaire au Zolgensma® pour l'amyotrophie spinale et le gène SMN1⁽³⁵⁾⁽³⁸⁾.

La prise en charge multidisciplinaire des patients joue un rôle capital dans l'amélioration de la qualité des soins, de leur qualité de vie et leur espérance de vie⁽²²⁾.

J. Problématique

La dystrophinopathie de Duchenne est une maladie évolutive entraînant de nombreuses complications (orthopédiques, respiratoires, cardiologiques, nutritionnelles, fonctionnelles, neuropsychologiques et vitales).

La cohorte des patients atteints de DMD suivis au CHU de Lille nous permet d'analyser de façon rétrospective l'incidence des troubles locomoteurs, orthopédiques et cardiorespiratoires à différents âges de la vie.

En tant que médecins en médecine physique et réadaptation nous nous intéresserons plus particulièrement aux complications neuro-orthopédiques encore sous étudiées dans la littérature.

Nous souhaitons savoir si l'incidence des rétractions tendineuses est différente en fonction de la topographie articulaire, et comparer leurs évolutions selon l'époque du suivi (patients nés avant et après 1992), époque à laquelle les modalités de prise en charge au CHRU de Lille ont commencé à changer (mise en place du suivi et prise en charge pluridisciplinaire au CHU de Lille, généralisation et codification de la mise en place de la VNI, de la trachéotomie, de la GPE) et année médiane de naissance dans la population.

Il est également intéressant d'étudier si la corticothérapie a modifié l'évolution de la maladie et plus particulièrement l'âge de la perte de la marche, les déformations neuro-orthopédiques, la réalisation des différentes interventions chirurgicales orthopédiques, et la mise en place de la GPE, la VNI et la trachéotomie .

Nous nous sommes intéressés à l'existence d'un potentiel lien entre l'âge de la perte de la marche (critère de gravité de la maladie) et les complications orthopédiques, la pose de la GPE, la VNI et la trachéotomie, mais également entre la réalisation des différentes ténotomies des membres inférieurs et l'instauration des rétractions.

II. Matériel et méthode

A. Caractéristiques de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective et unicentrique en recueillant les données nécessaires dans le dossier médical de patients atteints de la Dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne et suivis au CHRU de Lille de 1975 à 2019. Les informations de la période pédiatrique ont été recueillies sur le dossier médical informatisé de neuropédiatrie des patients ; concernant les données à l'âge adulte, elles ont été incluses à partir du dossier médical informatisé du service de médecine physique et réadaptation du centre de référence des maladies neuromusculaires du CHRU de Lille.

Le seul critère d'inclusion était un diagnostic phénotypique de DMD confirmé par l'absence totale (<5%) de dystrophine à la biopsie musculaire et/ou la présence d'une mutation du gène DMD responsable de l'absence de traduction d'une Dystrophine fonctionnelle.

Les critères d'exclusions étaient

- Un phénotype intermédiaire entre Duchenne et Becker (perte de la marche entre 13 et 16 ans pour le phénotype intermédiaire et au-delà de 16 ans pour les Becker)
- La présence d'un syndrome des gènes contigus avec insuffisance surrénalienne nécessitant une corticothérapie au long cours.

Les données recueillies comprenaient :

- Les caractéristiques des patients à la date du recueil des données en 2019 :
 - La date de naissance du patient
 - Son âge
 - En vie ou décédé

- L'évolution initiale de la maladie :
 - L'âge d'acquisition de la marche
 - L'âge du début des troubles de la marche

- L'âge du diagnostic
 - L'âge de la perte de la marche
- La confirmation diagnostique : par les résultats de la biopsie ou par une exploration génétique
 - La survenue et les dates de mise en place :
 - De la VNI
 - De la trachéotomie
 - De la gastrostomie
 - Des différentes opérations de chirurgie (les ténotomies de chevilles, de genoux, de hanches, l'arthrodèse du rachis)
 - Concernant la description des déformations articulaires (flessums et équins), nous avons opté pour une répartition par tranches d'âge de 5 ans depuis la naissance. Les critères retenus pour identifier la présence des déformations étaient liés au degré de sévérité.
 - Le seuil de 20° a été choisi comme marqueur de sévérité pour les flessums de hanches, de genoux et pour l'équin de cheville.
 - Pour la scoliose c'est l'angulation de 30° qui a été sélectionnée, angle recommandé pour l'arthrodèse.
 - Pour les membres supérieurs, seule la présence ou non a été précisée par manque de données chiffrées.
 - Les données concernant la présence d'une fracture, l'âge d'apparition de cette dernière ont également été répertoriées.

Ces données nous ont permis de réaliser une description de l'évolution de la maladie, des déformations neuro-orthopédiques sur l'ensemble des patients mais également de comparer les populations nées avant et après 1992.

Nous avons également comparé la population traitée par corticoïdes et celle non traitée afin de comparer notre population avec les données de la littérature sur l'histoire naturelle de la DMD sans et avec corticothérapie.

Nous avons également étudié les liens entre l'âge de la perte de la marche et les âges de mise en place de la VNI, de la trachéotomie, de la gastrostomie, de l'arthrodèse, et l'âge du diagnostic (début des symptômes) afin de déterminer si l'âge de la perte de la marche est un critère pronostique de l'évolution de la maladie.

B. Statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage.

Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalles interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Le modèle des courbes de survie de Kaplan-Meier a été choisi pour décrire l'incidence des événements analysés par périodes d'âge : décès, survenue d'évènements de prise en charge (mise sous ventilation non invasive, gastrostomie, trachéotomie, ténotomie etc ...) ainsi que la présence des déformations articulaires.

Le taux de survie en différents temps a été déterminé grâce à la méthode du Kaplan-Meier. L'impact des prises de corticoïdes et de l'année de naissance (avant ou après 1992) sur le taux d'évènements au cours du temps ont été analysés grâce au test du Logrank. L'impact de l'âge de la perte de la marche sur le taux d'évènements au cours du temps a été analysé à l'aide d'un modèle de Cox (à risques proportionnels) après avoir vérifié les hypothèses de proportionnalité des risques et de log-linéarité au cours du temps. Si l'hypothèse de proportionnalité n'était pas respectée, une interaction avec le temps était modélisée en calculant un risque relatif pour deux périodes différentes selon l'évènement d'intérêt.

Le délai de suivi médian a été calculé avec son intervalle de confiance à l'aide de la courbe de Kaplan-Meier inversée en fonction de la prise de corticoïdes.

L'association entre la survenue d'un flessum (hanche, genou ou cheville) et la chirurgie associée a été analysée pour chaque tranches d'âge à l'aide d'un test du Chi-deux (ou de Fisher exact).

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide

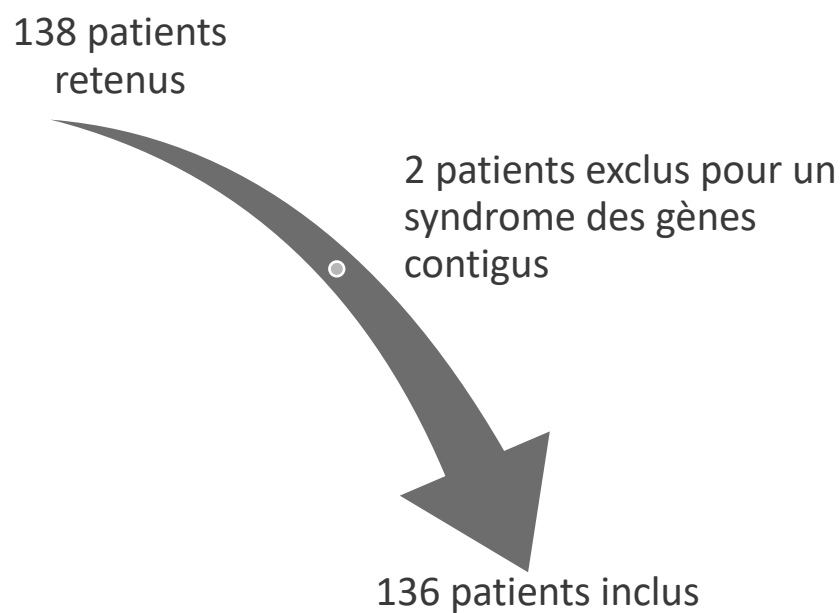
du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). En raison du caractère rétrospectif de notre étude une autorisation de la CNIL a été obtenue en accord avec la loi Jardé. (Annexe 1)

III. Résultats

A. Description dans la population générale

La population incluse est composée de 136 patients, l'âge maximal est de 53 ans et l'âge minimal est de 5 ans.

Figure 1 : flow chart



L'âge d'acquisition de la marche est en moyenne de 20,1 mois soit un peu plus de l'âge médian de 1,5 ans. Les troubles de la marche apparaissent tôt dans l'évolution de la maladie à 3,2 ans en moyenne avec une médiane à 2,5 ans.

Dans notre étude, la perte de la marche a eu lieu en moyenne à l'âge de 9,4 ans avec une médiane à 9 ans. La perte de la déambulation la plus prématurée s'est faite à l'âge de 5 ans, et la plus tardive à 14 ans.

L'âge moyen du diagnostic des patients suivis au CHRU de Lille est de 5,1 ans avec une médiane à 4 ans. Le diagnostic le plus prématuré s'est fait avant même les premiers symptômes car il s'est fait en anténatal et le plus tardif à l'âge de 32ans.

A la date de la fin du relevé en avril 2019, 47 personnes (34,8%) sont décédées et 89 sont vivantes. La moyenne d'âge du décès est de 32,18 ans avec un âge médian du décès à 33 ans.

	Nombre de patients renseignés	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Q1	Q3	Minimal	Maximal
Âge aux dernières nouvelles en années	132	23,8	9,2	23	17	31	5	53
Acquisition de la marche en mois	88	20,1	7,4	18	15	23	9	60
Âge d'apparition des troubles de la marche en années	97	3,2	1,7	2,5	2	4	1	8
Âge du diagnostic en années	114	5,1	4,2	4	3	6	0	32
Âge de la perte de la marche en années	107	9,4	1,7	9	8	10,5	5	14
Âge du décès en années	43	32,18		33	25		12	40

Tableau 1 : Description de la population de l'étude

Les populations les plus représentées sont celles des 15-24 ans suivies par les 25-34 ans.

Nous avons eu, au cours de cette étude 3 patients perdus de vue.

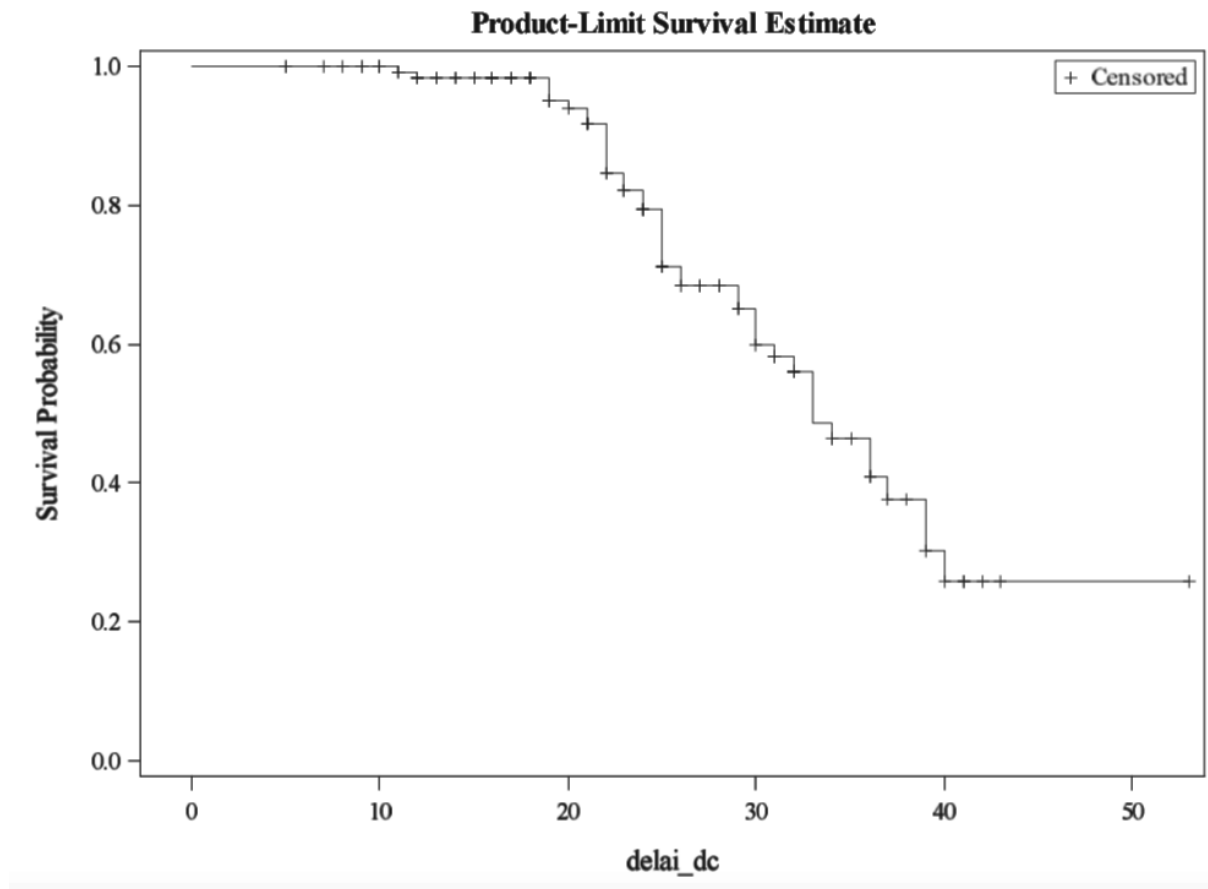
	0-4ans	5-9ans	10-14ans	15-19ans	20-24ans	25-29ans	30-34ans	35-39ans	40-44ans	>45ans
Nombre de patients	0	6	17	24	27	20	21	11	6	1

Tableau 2 : Répartition de la population par tranche d'âge (âge atteint en 2019)

1. Description de la survie des patients

La courbe de survie dans l'ensemble de la population nous permet de constater que 25% des patients sont décédés à 25 ans et la moitié de notre population est décédée à 33 ans.

Figure 2 : courbe de survie dans la population générale



2. Description des déformations neuro-orthopédiques par période d'âge

a. Flessum de hanche

Le Flessum de hanche apparaît dès 5 à 9 ans chez 6,4% de la population. Sa prévalence augmente fortement entre 10 et 14 ans avec 39,6% de la population. Le maximum est atteint entre 20 et 24 ans avec 66,2%.

	Patients avec Flessum de Hanche >20°	Nombre de Patients	Nombre total de Patients renseignés
0-4ans	0%	0.0	129
5-9ans	6,40%	8.0	125
10-14ans	39,60%	44.0	111
15-19ans	60,70%	54.0	89
20-24ans	66,20%	43.0	65
Après 25ans	62,10%	18.0	29

Tableau 3 : Prévalence du flessum de hanche >20° par tranche d'âge

b. Flessum de genou

Le flessum de genou apparaît également entre 5 et 9 ans chez 4% de la population de l'étude, augmente fortement entre 10 et 14 ans en atteignant les 48,6% et atteint son maximum à 72,3% de la population entre 20 et 24 ans.

	Patients avec Flessum de Genou>20°	Nombre de Patients	Nombre total de Patients renseignés
0-4ans	0%	0.0	129
5-9ans	4%	5.0	125
10-14ans	48,60%	54.0	111
15-19ans	66,30%	59.0	89
20-24ans	72,30%	47.0	65
Après 25ans	69%	20.0	29

Tableau 4 : Prévalence du flessum de genou >20° par tranche d'âge

c. Équin de cheville

L'équin de cheville apparaît comme les autres déformations entre 5 et 9 ans avec 16,8% des patients. Sa prévalence augmente progressivement jusqu'à 69% dans la population des plus de 25 ans.

	Patients avec Équin de Cheville>20°	Nombre de Patients	Nombre total de Patients renseignés
0-4ans	0%	0.0	129
5-9ans	16,80%	21.0	125
10-14ans	37,80%	42.0	111
15-19ans	61,80%	55.0	89
20-24ans	66,20%	43.0	65
Après 25ans	69%	20.0	29

Tableau 5 : Prévalence des équins >20° par tranche d'âge

d. Flessum de coude

L'apparition du flessum de coude survient comme les autres déformations entre 5 et 9 ans, puis double dans la population des 10–14 ans et finit par se stabiliser à 95% à partir de 15-19 ans.

	Patients avec Flessum de Coude	Nombre de Patients	Nombre total de Patients renseignés
0-4ans	0%	0.0	5
5-9ans	40%	2.0	5
10-14ans	80%	8.0	10
15-19ans	95,5	21.0	22
20-24ans	93,80%	30.0	32
Après 25ans	94,70%	18.0	10

Tableau 6 : Prévalence du flessum de coude par tranche d'âge

e. Rétractions des poignets

Les rétractions des poignets suivent le même schéma que le flessum de coude, elles apparaissent entre 5 et 9 ans, augmentent progressivement pour atteindre un maximum entre 15 et 19 ans avec 92,9%.

	Patients avec Rétractions des Poignets	Nombre de Patients	Nombre total de Patients renseignés
0-4ans	0%	0.0	5
5-9ans	40%	2.0	5
10-14ans	57,10%	4.0	7
15-19ans	92,90%	13.0	14
20-24ans	75%	21.0	28
Après 25ans	85,70%	12.0	14

Tableau 7 : Prévalence des rétractions des poignets par tranche d'âge

f. Rétractions des doigts

Les rétractions des doigts apparaissent entre 5 et 9 ans avec d'emblée une forte prévalence (57%). Après 25 ans, la totalité des patients en est atteinte.

	Patients avec Rétractions des Doigts	Nombre de Patients	Nombre total de Patients renseignés
0-4ans	0%	0.0	5
5-9ans	57,10%	4.0	7
10-14ans	60%	3.0	5
15-19ans	92,90%	13.0	14
20-24ans	93,80%	30.0	32
Après 25ans	100%	20.0	20

Tableau 8 : Prévalence des rétractions des doigts par tranche d'âge

g. Scoliose

La scoliose apparaît également entre 5 et 9 ans avec une prévalence plus faible que les autres déformations (1,2%). A partir de l'âge de 10 ans, la proportion de patients atteints avoisine les 25% puis diminue à 20% à 20 ans.

	Patients avec une Scoliose >30°	Nombre de Patients	Nombre total de Patients renseignés
0-4ans	0%	0.0	94
5-9ans	1,20%	1.0	84
10-14ans	25,40%	17.0	67
15-19ans	27,30%	12.0	44
20-24ans	20%	6.0	30
Après 25ans	20%	4.0	20

Tableau 9 : Prévalence de la scoliose >30° par tranche d'âge

Figure 3 : comparaison par tranche d'âge des déformations neuro-orthopédiques entre-elles

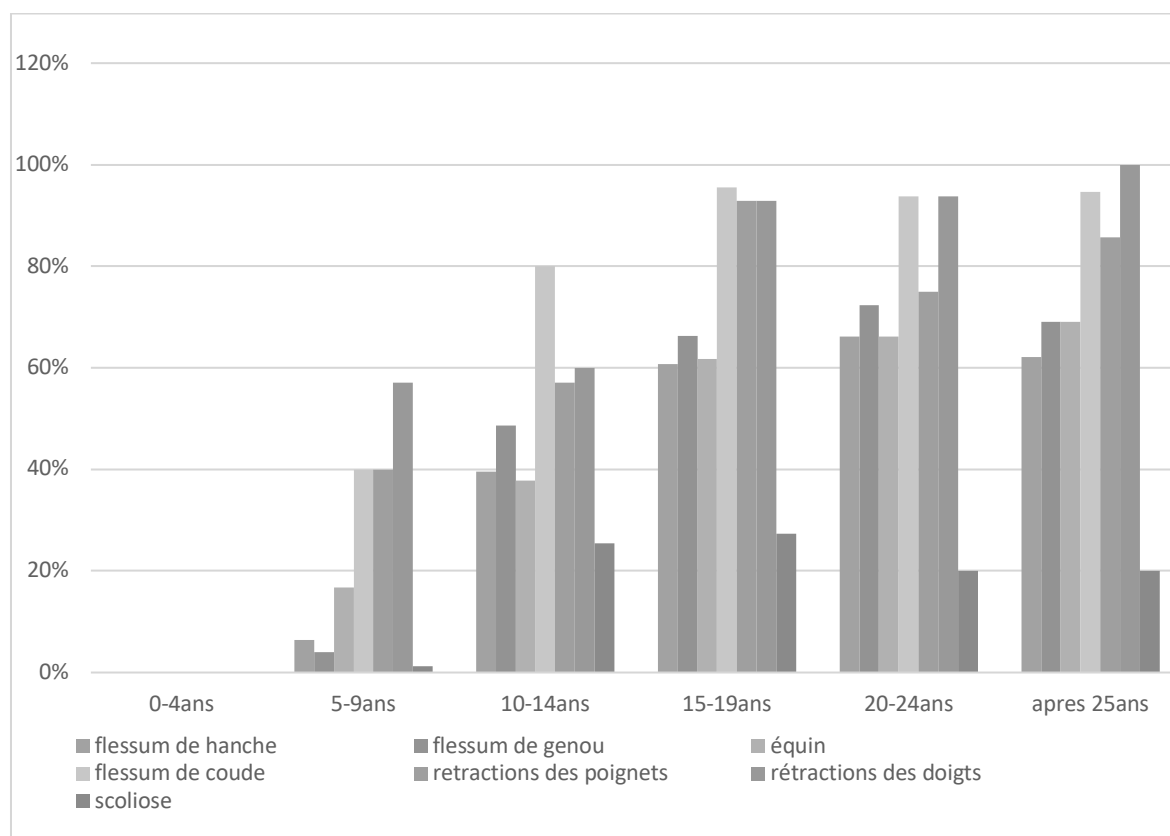
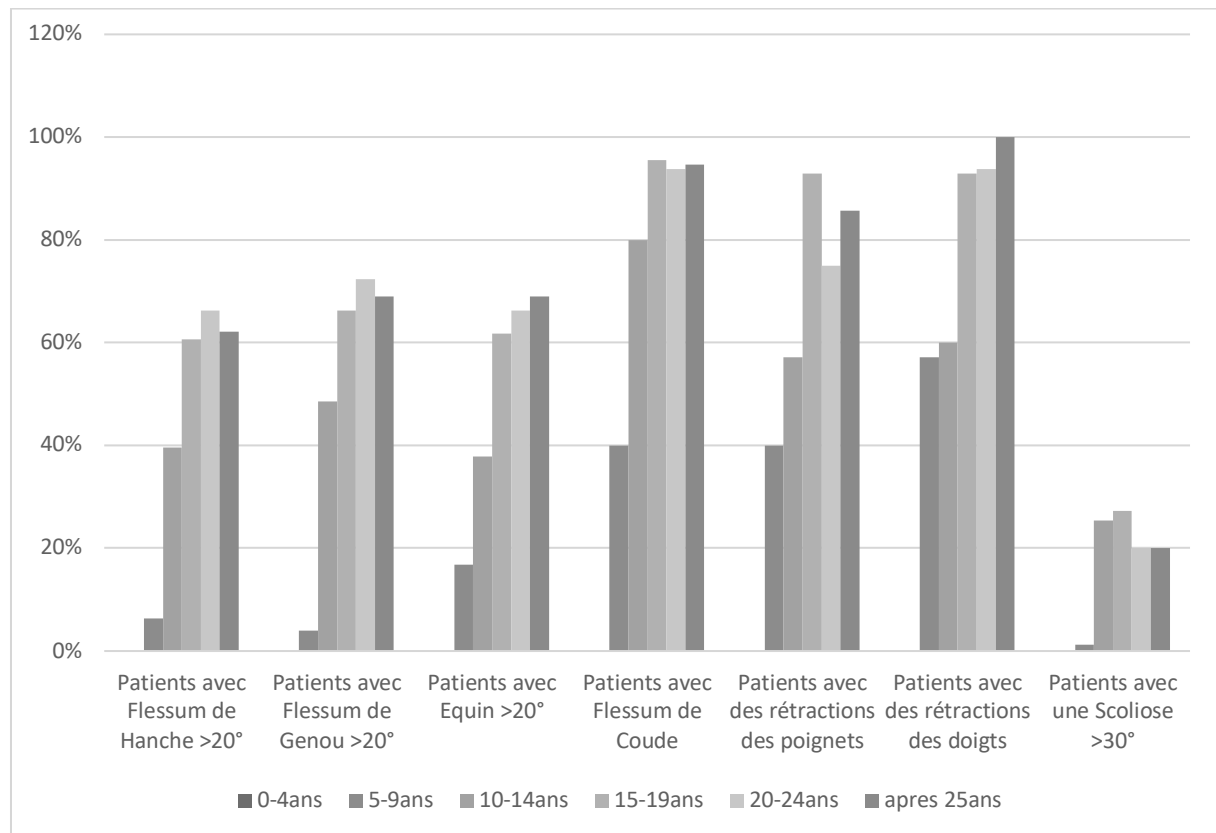


Figure 4 : comparaison par déformation neuro-orthopédique du pourcentage de chacune d'entre elle au cours du temps (par tranche d'âge)



Ce graphique montre que toutes les déformations orthopédiques apparaissent entre 5 et 9 ans.

La déformation des membres inférieurs la plus précoce est l'équin de cheville suivi par les flessums de hanches et genoux. Leurs prévalences sont équivalentes à partir de 15 ans. Les rétractions des doigts sont les déformations avec l'incidence la plus importante entre 5 et 9 ans. Les déformations orthopédiques des membres supérieurs sont équivalentes à partir de 15 ans.

On remarque également que la scoliose de plus de 30° est la déformation la moins fréquente, tout âge confondu.

3. Les chirurgies

La chirurgie la plus fréquente dans l'ensemble de la population étudiée est l'arthrodèse du rachis avec 62,4% des patients, suivie par la ténotomie de cheville (52,9%), puis la ténotomie de genou (31,4%) et de hanche (28,3%). Les chirurgies des membres supérieurs ne sont pas une pratique courante car seule une chirurgie de ténotomie de poignet a été réalisée dans la cohorte.

Les différentes chirurgies des membres inférieurs ont lieu aux alentours de 14 ans avec une légère avance pour les ténotomies d'Achille. L'arthrodèse a lieu un peu plus tardivement avec une moyenne à 16,8 ans et une médiane à 15 ans.

	Nombre de patients	%	Nombre de patients renseignés	Moyenne	Médiane	Q1	Q3	Minimal	Maximal
Ténotomie de hanche	34	28,3	30	14,9		15		7	16
Ténotomie de genou	38	31,4	34	14,1		14		8	15
Ténotomie de cheville	64	52,9	58	13,7	14	11		4	17
Ténotomie de coude	0	0	0						
Ténotomie de poignet	1	0,8	1	16				16	16
Ténotomie des doigts	0	0	0						
Arthrodèse	78	62,4	77	16,8	15	14	24	10	24

Tableau 10 : Description des chirurgies orthopédiques

4. Gastrostomie, VNI, trachéotomie

La ventilation non invasive est l'événement le plus fréquent (64,8%). Elle est mise en place à l'âge médian de 19ans, et précède de quelques années la trachéotomie dont la médiane et la moyenne sont proches de 30ans. À cette période est également instaurée la gastrostomie mais la médiane n'est pas encore atteinte dans notre population.

	Nombre patients	%	Nombre de patients	Moyenne	Médiane	Q1	Q3	Minimal	Maximal
Gastrostomie	36	30,8	35	27,2		23		12	32
VNI	79	64,8	72	19,6	19	16	22	11	27
Trachéotomie	36	30	36	27	30	24		12	31
Fractures	43	39,8	32	12,8	11,5	9	14	2	35

Tableau 11 : Description de l'évolution des événements de la maladie

Figure 5 : courbe de survie sans VNI

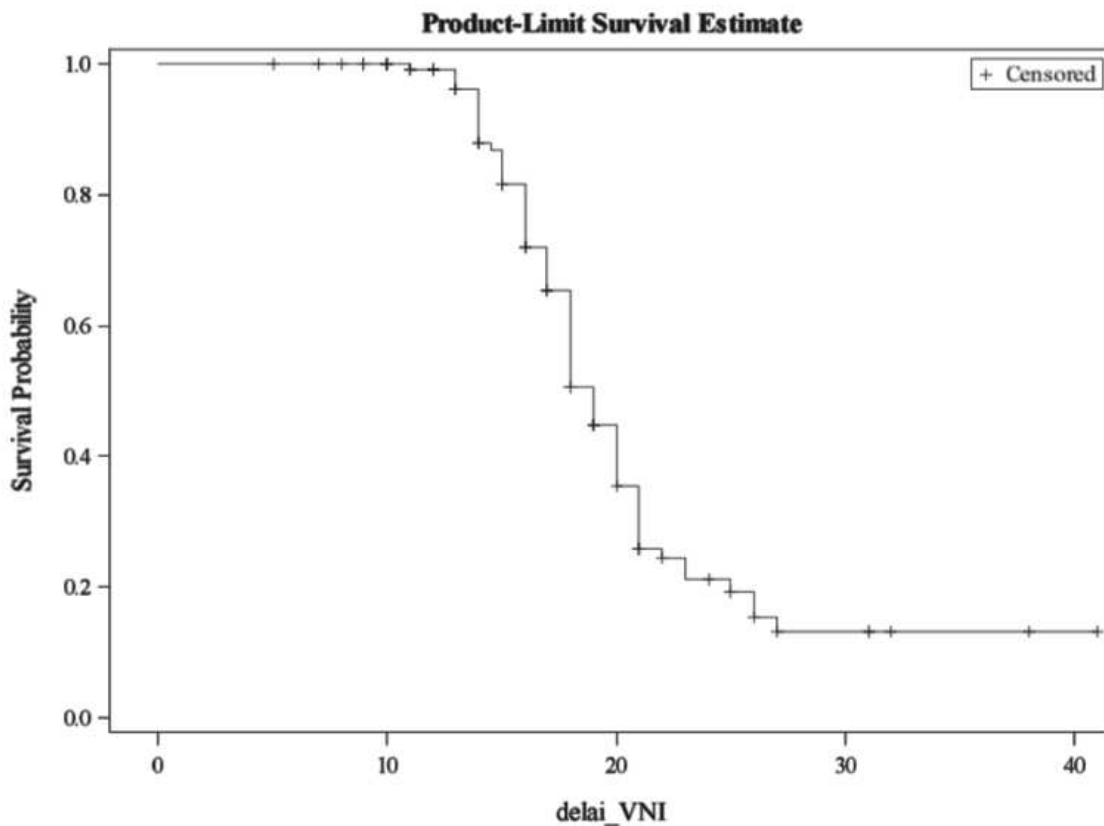


Figure 6 : courbe de survie sans trachéotomie

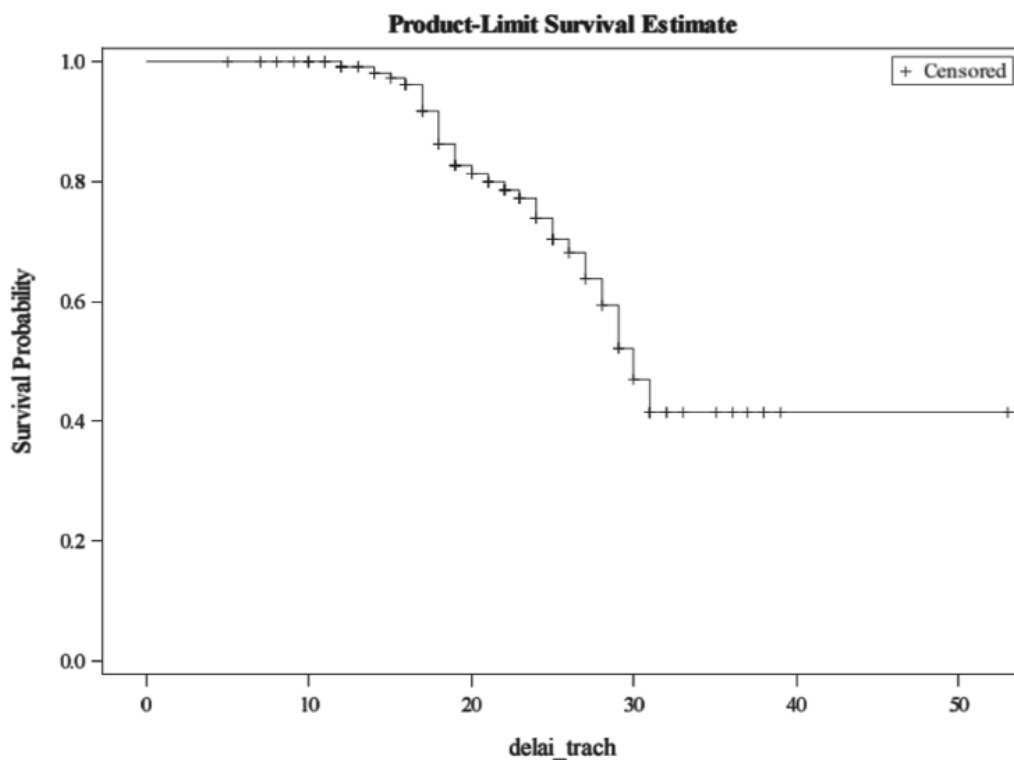
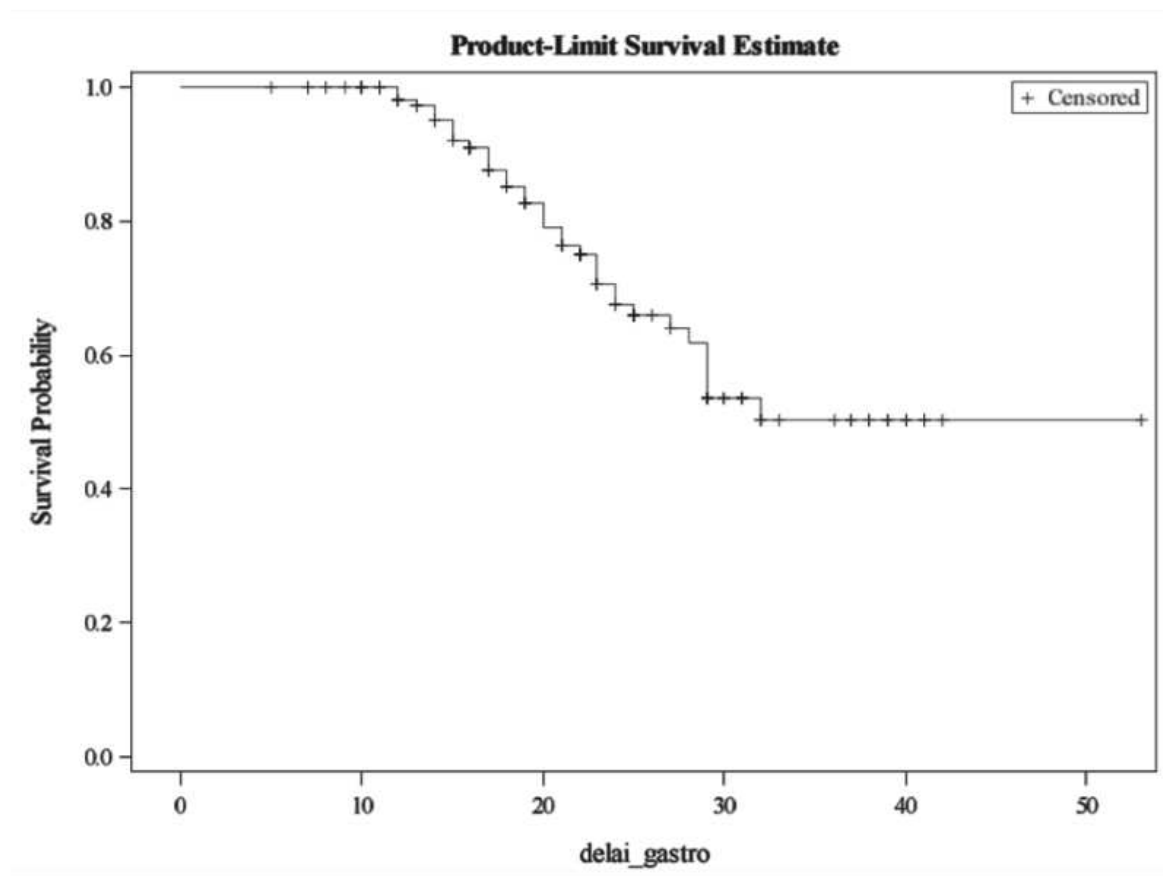


Figure 7 : Courbe de survie sans gastrostomie



5. Les fractures

43 patients soit 39,8% ont au moins une fracture au cours de leur vie. Cette dernière survient en moyenne à un peu plus de 12 ans et demi avec une médiane à 11,5 ans. La plus grande partie des patients (59,5%) n'ont qu'une seule fracture au cours de l'évolution de la maladie.

Nombre de fractures	Nombre de patients	%
1	25	59,5
2	10	23,8
3	6	14,3
4	0	0
5	1	2,4

Tableau 12 : État des lieux des fractures

B. Différence corticoïdes / non corticoïdes

Seul 20% des patients de la maladie de Duchenne du CHRU de Lille bénéficient d'un traitement par corticoïdes, avec un âge moyen d'introduction à 8,8 ans et une médiane à 8 ans. La mise en place la plus précoce est à 6 ans et la plus tardive à 21 ans.

	Nombre de patients renseignés	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Q1	Q3	Minimal	Maximal
Âge début corticoïdes en années	26	8,8	3	8	7	10	6	21

Tableau 13 : Description de l'âge de début de la corticothérapie

Les corticoïdes n'ont pas d'incidence sur l'âge de la perte de la marche, cette dernière est de 9 ans en médiane sans traitement et de 10 ans avec traitement ($p=0,47$).

Âge perte de la marche en années		Sans corticoïde	Avec corticoïdes	p=
	Nombre patients	88	19	
	Moyenne (ET)	9,4 (1,7)	9,6 (1,7)	
	Médiane (Q1,Q3)	9 (8,0 ; 10,3)	10 (8,0 ; 11,0)	0,47
	Minimum/Maximum	5 ; 14	7 ; 13	

Tableau 14 : Tableau comparatif de l'âge de perte de la marche en fonction d'un traitement par corticoïdes ou non

Nous n'avons pas pu étudier la survie de la population traitée avec corticoïdes car cette population est encore trop jeune.

1. Flessum de hanche

Le flessum de hanche apparaît pour la première fois entre 5 et 9 ans, sa prévalence augmente fortement entre 10 et 14 ans. A 20 ans tous les patients ayant reçu une corticothérapie ont un flessum de hanche.

Âges	Sans corticoïdes			Avec corticoïdes		
	Nb patients renseignés	Flessum hanche		Nb patients renseignés	Flessum hanche	
		N	%		N	%
0-4ans	101	0	0%	27	0	0%
5-9ans	97	6	6,20%	27	2	7,40%
10-14ans	93	36	38,70%	17	7	41,20%
15-19ans	81	47	58,00%	8	7	87,50%
20-24ans	61	39	63,90%	4	4	100,00%
apres 25ans	29	18	62,10%	0		0,00%

Tableau 15 : Comparaison de la prévalence de flessum de hanche entre patients traités et non traités par corticoïdes

2. Flessum de genou

Le flessum de genou apparaît également entre 5 et 9 ans avec une prévalence assez faible (4%) pour les patients avec et sans traitement. Elle augmente fortement entre 10 et 14 ans et à 20 ans tous les patients avec une corticothérapie ont un flessum de genou.

Âges	Sans corticoïdes			Avec corticoïdes		
	Nb patients renseignés	Flessum genou		Nb patients renseignés	Flessum genou	
		N	%		N	%
0-4ans	101	0	0%	27	0	0%
5-9ans	97	4	4,10%	27	1	3,70%
10-14ans	93	44	47,30%	17	9	52,90%
15-19ans	81	53	65,40%	8	6	75,00%
20-24ans	61	43	70,50%	4	4	100,00%
apres 25ans	29	20	69,00%	0	0	0%

Tableau 16 : Comparaison de la prévalence du flessum de genou entre patients traités et non traités par corticoïdes

3. Équin de cheville

Comme les deux déformations précédentes, l'équin de cheville débute entre 5 et 9 ans, a une augmentation de sa prévalence assez forte entre 10 et 14 ans. A 20 ans, tous les patients avec une corticothérapie ont un équin de cheville.

Âges	Sans corticoïdes			Avec corticoïdes		
	Nb patients renseignés	Équin		Nb patients renseignés	Équin	
		N	%		N	%
0-4ans	101	0	0%	27	0	0%
5-9ans	97	17	17,50%	27	3	11,10%
10-14ans	93	35	37,60%	17	7	41,20%
15-19ans	81	50	61,70%	8	5	62,50%
20-24ans	61	41	67,20%	4	4	100,00%
apres 25ans	29	20	69,00%	0	0	0%

Tableau 17 : Comparaison de la prévalence de l'équin de cheville entre patients traités et non traités par corticoïdes

4. Flessum de coude

Le flessum de coude apparaît pour la population sous corticothérapie entre 5 et 9 ans.

A 15 ans, tous les patients renseignés ont un flessum de coude. Chez ceux n'ayant pas bénéficié de corticoïdes le flessum apparaît entre 10 et 14 ans.

Âges	Sans corticoïdes			Avec corticoïdes		
	Nb patients renseignés	Flessum coude		Nb patients renseignés	Flessum coude	
		N	%		N	%
0-4ans	2	0	0%	3	0	0%
5-9ans	0	0	0,00%	5	2	40,00%
10-14ans	8	7	87,50%	2	1	50,00%
15-19ans	17	16	94,10%	5	5	100,00%
20-24ans	28	26	92,90%	4	4	100,00%
apres 25ans	19	18	94,70%	0	0	0%

Tableau 18 : Comparaison de la prévalence du flessum de coude entre les patients traités et non traités par corticoïdes

5. Rétractions des poignets

Les rétractions des poignets suivent le même schéma que le flessum de coude. Elles apparaissent entre 5 et 9 ans pour les patients avec une corticothérapie et entre 10 et 14 ans pour ceux n'en ayant pas eu. La prévalence est de 75% dans nos 2 populations à 20 ans.

Âges	Sans corticoïdes			Avec corticoïdes		
	Nb patients renseignés	Rétractions poignets		Nb patients renseignés	Rétractions Poignets	
		N	%		N	%
0-4ans	2	0	0,00%	3	0	0%
5-9ans	0	0	0,00%	5	2	40,00%
10-14ans	5	4	80,00%	2	0	0,00%
15-19ans	10	10	100,00%	4	3	75,00%
20-24ans	24	18	75,00%	4	3	75,00%
apres 25ans	14	12	85,70%	0	0	0%

Tableau 19 : Comparaison de la prévalence des rétractions des poignets entre les patients traités et non traités par corticoïdes

6. Rétractions des doigts

Elles apparaissent entre 5 et 9 ans (100% et 50%) pour nos patients sans et avec corticothérapie.

Âges	Sans corticoïdes			Avec corticoïdes		
	Nb patients renseignés	Rétractions doigts		Nb patients renseignés	Rétractions doigts	
		N	%		N	%
0-4ans	2	0	0%	3	0	0%
5-9ans	1	1	100,00%	6	3	50,00%
10-14ans	4	3	75,00%	1	0	0,00%
15-19ans	10	10	100,00%	4	3	75,00%
20-24ans	28	27	96,40%	4	3	75,00%
apres 25ans	20	20	100,00%	0	0	0%

Tableau 20 : comparaison de la prévalence des rétractions des doigts entre les patients traités et non traités par corticoïdes

7. Scoliose

La scoliose apparaît pour 1 patient traité par corticoïdes entre 5 et 9 ans ce qui nous fait une prévalence de 5%.

Dans notre seconde population (sans corticoïdes), elle apparaît à 10-14 ans avec une prévalence de 26,7% et reste stable jusqu'à 20 ans puis diminue à 20% sur les autres périodes.

Âges	Sans corticoïdes			Avec corticoïdes		
	Nb patients renseignés	Scoliose		Nb patients renseignés	Scoliose	
		N	%		N	%
0-4ans	74	0	0%	19	0	0%
5-9ans	64	0	0,00%	20	1	5,00%
10-14ans	60	16	26,70%	7	1	14,30%
15-19ans	43	11	25,60%	1	1	100,00%
20-24ans	30	6	20,00%	0	0	0,00%
apres 25ans	20	4	20,00%	0	0	0%

Tableau 21 : Comparaison de la prévalence de scoliose entre les patients traités et non traités par corticoïdes

Aucune analyse statistique comparative entre les populations ayant bénéficié ou non d'une corticothérapie n'a pu être réalisée en raison du faible nombre de patients en ayant reçu.

8. Les chirurgies

Dans la population non traitée par corticoïdes, la ténotomie de hanche survient en moyenne à 14,9 ans mais la médiane n'est pas atteinte. En comparaison, dans l'autre population, elle est à 11,7 ans, sans médiane. La ténotomie de genou se fait aux mêmes âges environ avec 14,2 ans de moyenne pour la population sans traitement et 13 ans dans notre population ayant bénéficié d'un traitement.

La ténotomie d'Achille se fait en moyenne à 13,1 ans et en médiane à 14 ans pour la population non traitée, et de 14,5 ans en moyenne et 17 ans en médiane pour les patients traités.

Les données des chirurgies des membres supérieurs ne sont pas suffisantes pour être analysées.

Concernant l'arthrodèse, la moyenne est à 16,7 ans et la médiane à 15 ans pour les non bénéficiaires de corticothérapie. Elle est 15,5 ans en moyenne et 15 ans en médiane pour les traités.

Il n'y a aucune différence significative sur l'âge de survenue des différentes chirurgies entre nos 2 populations.

Corticoïdes	Nombre de patients renseignés		Moyenne		Médiane		Q1		Q3		p=
	SANS	AVEC	SANS	AVEC	SANS	AVEC	SANS	AVEC	SANS	AVEC	
Ténotomie de hanche	26	4	14,9	11,7			14				0,8086
Ténotomie de genou	27	7	14,2	13			14	12			0,23
Ténotomie de cheville	49	9	13,1	14,5	14	17	10	12			0,5223
Ténotomie de coude	0	0									
Ténotomie de poignet	1	0	16								
Ténotomie des doigts	0	0									
Arthrodèse	69	8	16,7	15,5	15	15	13	15	19		0,3723

Tableau 22 : Description comparative des différentes chirurgies en fonction de la présence d'un traitement par corticoïdes ou non

Il n'existe aucune différence entre les 2 populations concernant les ténotomies de hanches ($p=0,81$), la ténotomie de genou ($p=0,23$), la ténotomie de cheville ($p=0,52$) et l'arthrodèse ($p=0,37$).

9. Gastrostomie, VNI et trachéotomie

Dans la population ayant bénéficié d'un traitement par corticoïdes, l'âge de mise en place de la gastrostomie est de 19 ans pour le seul patient en ayant eu besoin. Dans notre 2^e population, la moyenne est de 27 ans avec une médiane à 32 ans.

La ventilation non invasive est instaurée en moyenne à 18,7 ans et en médiane à 20 ans chez les patients traités contre 19,5 ans en moyenne et une médiane à 18 ans pour les patients non traités.

Aucun patient traité n'a encore nécessité de trachéotomie mais 36 patients de la population sans corticoïdes en ont eu une, avec une moyenne à 26,8 ans et une médiane à 30 ans.

Les statistiques n'ont pas mis en évidence de différence significative entre nos 2 populations sur les différents événements (gastrostomie, VNI et trachéotomie).

	Nombre de patients renseignés		Moyenne		Médiane		Q1		Q3		p=
	SANS	AVEC	SANS	AVEC	SANS	AVEC	SANS	AVEC	SANS	AVEC	
Corticoïdes											
Gastrostomie	34	1	27	19	32		22				0,41
VNI	66	6	19,5	18,7	18	20	16	16	22		0,6172
Trachéotomie	36	0	26,8		30		24				0,1347

Tableau 23 : Description comparative des différents événements en fonction de la présence d'un traitement par corticoïdes ou non

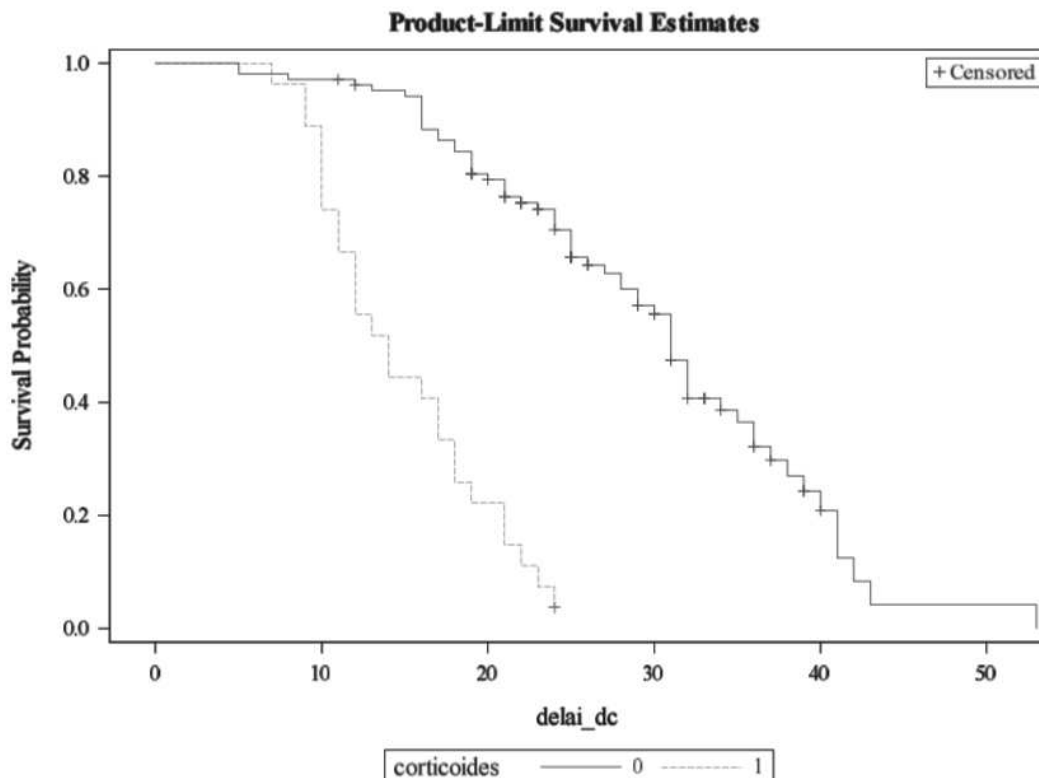
10. Durée de suivi

Une différence significative a été mise en évidence dans la durée de suivi des patients entre nos deux populations (traitée ou non) avec un $p < 0,0001$. La durée du suivi des patients ayant reçu des corticoïdes est significativement inférieure à celle des patients n'en ayant pas eu.

Durée de suivi des patients avec et sans corticoïdes en années					
	Moyenne de suivi	Médiane de suivi	Q1	Q3	p=
Sans corticoïdes	30,4	31	23	39	0,0001
Avec corticoïdes	15	14	10	19	

Tableau 24 : analyse statistique différence durée de suivi patients avec/sans corticoïdes

Figure 8 : Courbe de suivi des patients traités ou non par corticoïdes



C. Différence avant/après 1992

La dichotomie de la population de l'étude par l'année 1992, coïncide avec l'année de naissance médiane de la population de l'étude avec 48,5% des patients nés avant et 51,5% nés après 1992.

	Nombre de patients	%
Nés avant 1992	66	48,5
Nés après 1992	70	51,5

Tableau 25 : Répartition de la population née avant/après 1992

Concernant l'âge de la perte de la marche, les médianes et moyennes sont identiques entre les patients nés avant et après 1992. L'âge minimal et maximal de perte de la marche sont également équivalents.

Âge perte de la marche en années		Avant 1992	Après 1992
	Nombre patients	50	57
	Moyenne (ET)	9,5 (1,9)	9,4 (1,5)
	Médiane (Q1,Q3)	9,0 (8,0 ; 10,5)	9,0 (8,0 ; 10,5)
	Minimum/Maximum	5 ; 14	6,5 ; 13

Tableau 26 : description de l'âge de la perte de la marche en fonction de la date de naissance

La moyenne d'âge de décès chez les patients nés avant 1992 est de 33 ans versus 23 ans pour celle née après 1992.

La médiane de survie de la population née après 1992 n'est pas atteinte. Elle est de 34 ans pour les patients nés avant. Il n'est donc pas possible de comparer nos 2 populations sur la survie.

	Nombre de patients renseignés		Moyenne		Médiane		Q1		Q3		Minimal		Maximal	
	< 1992	> 1992	< 1992	> 1992	< 1992	> 1992	< 1992	> 1992	< 1992	> 1992	< 1992	> 1992	< 1992	> 1992
Age du décès en années	34	9	33	23	34		26	23			19	12	40	24

Tableau 27 : comparaison de l'âge de décès en fonction de la date de naissance

1. Flessum de hanche

Pour la population née après 1992 le flessum de hanche apparaît entre 5 et 9 ans à hauteur de 11,9% et pour ceux nés avant 1992 le flessum de hanche apparaît entre 10 et 14 ans à hauteur de 28,1%. La prévalence du flessum augmente beaucoup durant la période suivante il passe respectivement à 50,9% et 49,1%.

Il existe une différence significative entre nos 2 populations avec plus de flessum de hanche chez nos patients nés après 1992 sur toutes les périodes ($p=0,0074$; $p=0,014$; $p=0,0044$; $p=0,0112$).

Âges	Avant 1992			Après 1992			p=
	Nb patients renseignés	Flessum hanche		Nb patients renseignés	Flessum hanche		
		N	%		N	%	
0-4ans	60	0	0%	68	0	0%	
5-9ans	57	0	0,00%	67	8	11,90%	0,0074
10-14ans	57	16	28,10%	53	27	50,90%	0,014
15-19ans	55	27	49,10%	34	27	79,40%	0,0044
20-24ans	50	29	58,00%	15	14	93,30%	0,0112
après 25ans	29	18	62,10%	0	0	0,00%	

Tableau 28 : comparaison de la prévalence du flessum de hanche en fonction de la date de naissance

2. Flessum de genou

Pour la population née après 1992 le flessum de genou apparaît entre 5 et 9 ans à hauteur de 7,5% et pour ceux nés avant 1992 le flessum de genou apparaît entre 10 et 14 ans à hauteur de 31,6%. La prévalence du flessum augmente beaucoup durant la période suivante il passe respectivement à 66% et 56,4%.

Il existe une différence significative entre nos 2 populations avec plus de flessum de genoux pour les patients nés après 1992 ($p=0,0003$, $p=0,0117$ et $p=0,0494$ sur les périodes 10-14 ; 15-19 ; 20-24ans).

Âges	Avant 1992			Après 1992			p=
	Nb patients renseignés	Flessum genou		Nb patients renseignés	Flessum genou		
		N	%		N	%	
0-4ans	60	0	0%	68	0	0%	
5-9ans	57	0	0,00%	67	5	7,50%	
10-14ans	57	18	31,60%	53	35	66,00%	0,0003
15-19ans	55	31	56,40%	34	28	82,40%	0,0117
20-24ans	50	33	66,00%	15	14	93,30%	0,0494
apres 25ans	29	20	69,00%	0	0	0%	

Tableau 29 : comparaison de la prévalence du flessum de genou en fonction de la date de naissance

3. Équin de cheville

Pour nos 2 populations, l'équin de cheville apparaît entre 5 et 9 ans à hauteur de 16,4% pour ceux nés après 1992 et à 15,8% pour ceux nés avant. La prévalence de l'équin augmente beaucoup durant la période suivante. Il passe respectivement à 43,4% et 33,3%.

Il n'existe pas de différence significative entre nos 2 populations.

Âges	Avant 1992			Après 1992			p=
	Nb patients renseignés	Équin		Nb patients renseignés	Équin		
		N	%		N	%	
0-4ans	60	0	0%	68	0	0%	
5-9ans	57	9	15,80%	67	11	16,40%	0,9245
10-14ans	57	19	33,30%	53	23	43,40%	0,2777
15-19ans	55	32	58,20%	34	23	67,60%	0,3719
20-24ans	50	32	64,00%	15	11	73,30%	0,5029
apres 25ans	29	20	69,00%	0	0	0%	

Tableau 30 : comparaison de la prévalence de l'équin de cheville en fonction de la date de naissance

4. Flessum de coude

Le flessum de coude est peu représenté dans notre population mais il apparaît entre 5 et 9 ans pour 40% patients nés après 1992 et augmente progressivement avec l'âge. Il apparaît entre 15 et 19 ans avec 100% des patients pour les patients nés avant 1992.

Âges	Avant 1992			Après 1992		
	Nb patients renseignés	Flessum coude		Nb patients renseignés	Flessum coude	
		N	%		N	%
0-4ans	0	0	0%	5	0	0%
5-9ans	0	0	0,00%	5	2	40,00%
10-14ans	0	0	0,00%	10	8	80,00%
15-19ans	8	8	100,00%	14	13	92,90%
20-24ans	18	16	88,90%	14	14	100,00%
apres 25ans	19	18	94,70%	0	0	0%

Tableau 31 : comparaison de la prévalence du flessum de coude en fonction de la date de naissance

5. Rétractions des poignets

Les rétractions des poignets suivent le même schéma évolutif que le flessum de coude. Elles apparaissent entre 5 et 9 ans pour 40% des patients nés après 1992 et augmentent avec l'âge. Elles apparaissent pour 80% des patients nés avant 1992 entre 15 et 19% et restent stables dans les périodes suivantes.

Âges	Avant 1992			Après 1992		
	Nb patients renseignés	Rétractions poignets		Nb patients renseignés	Rétractions Poignets	
		N	%		N	%
0-4ans	0	0	0,00%	5	0	0%
5-9ans	0	0	0,00%	5	2	40,00%
10-14ans	0	0	0,00%	7	4	57,10%
15-19ans	5	4	80,00%	9	9	100,00%
20-24ans	13	9	69,20%	15	12	80,00%
apres 25ans	14	12	85,70%	0	0	0%

Tableau 32 : comparaison de la prévalence des rétractions des poignets en fonction de la date de naissance

6. Rétractions des doigts

Les rétractions des doigts évoluent dans le même sens. Elles apparaissent pour 57,1% des patients nés après 1992 entre 5 et 9 ans, restent stables entre 10 et 14 ans puis augmentent à 100% à partir de 15 ans. Dans notre 2^e population, elles apparaissent à partir de 15 ans

avec 83,3% des patients, restent stables entre 20-24 ans et augmentent à 100% à partir de 25 ans.

Âges	Avant 1992			Après 1992		
	Nb patients renseignés	Rétractions doigts		Nb patients renseignés	Rétractions doigts	
		N	%		N	%
0-4ans	0	0	0%	5	0	0%
5-9ans	0	0	0,00%	7	4	57,10%
10-14ans	0	0	0,00%	5	3	60,00%
15-19ans	6	5	83,30%	8	8	100,00%
20-24ans	17	15	88,20%	15	15	100,00%
après 25ans	19	19	100,00%	1	1	100%

Tableau 33 : comparaison de la prévalence des rétractions des doigts en fonction de la date de naissance

7. Scoliose

La scoliose de plus de 30° apparaît avec une faible prévalence (1,9%) dans la population née après 1992 et augmente à 24,2% entre 10 et 14 ans. Chez nos patients nés avant 1992, la scoliose apparaît entre 10 et 14 ans avec d'emblée une prévalence à 26,5%. La scoliose reste stable jusque 20 ans puis diminue pour atteindre 20% des patients nés avant 1992, nous n'avons aucune donnée pour les patients nés après 1992 après 20 ans.

Âges	Avant 1992			Après 1992		
	Nb patients renseignés	Scoliose		Nb patients renseignés	Scoliose	
		N	%		N	%
0-4ans	42	0	0%	51	0	0%
5-9ans	31	0	0,00%	53	1	1,90%
10-14ans	34	9	26,50%	33	8	24,20%
15-19ans	32	8	25,00%	12	4	33,30%
20-24ans	30	6	20,00%	0	0	0,00%
après 25ans	20	4	20,00%	0	0	0%

Tableau 34 : comparaison de la prévalence de la scoliose en fonction de la date de naissance

Figure 9 : prévalence du flessum de hanche selon l'âge et l'année de naissance

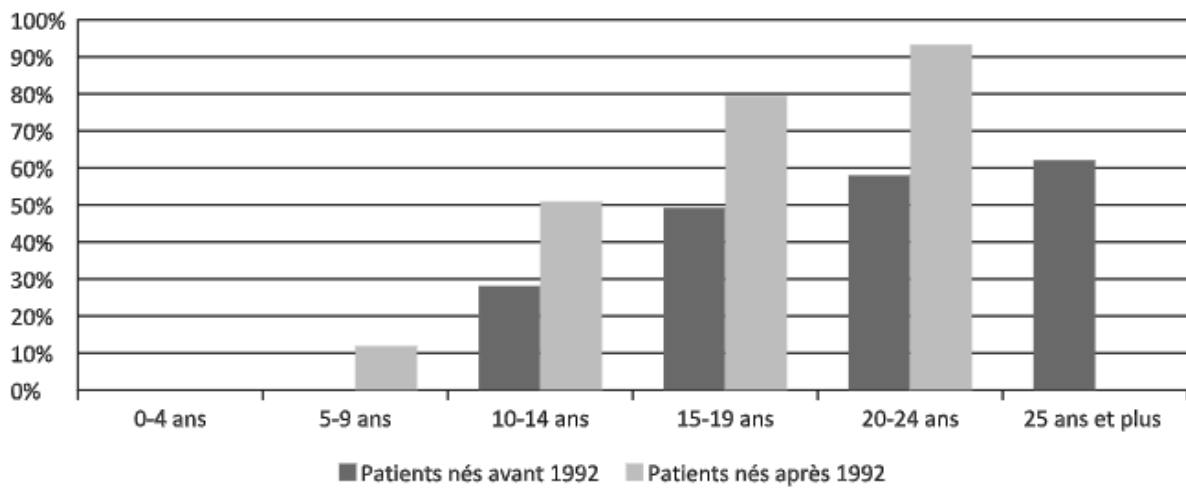


Figure 10 : prévalence du flessum de genou en fonction de l'âge et de l'année de naissance

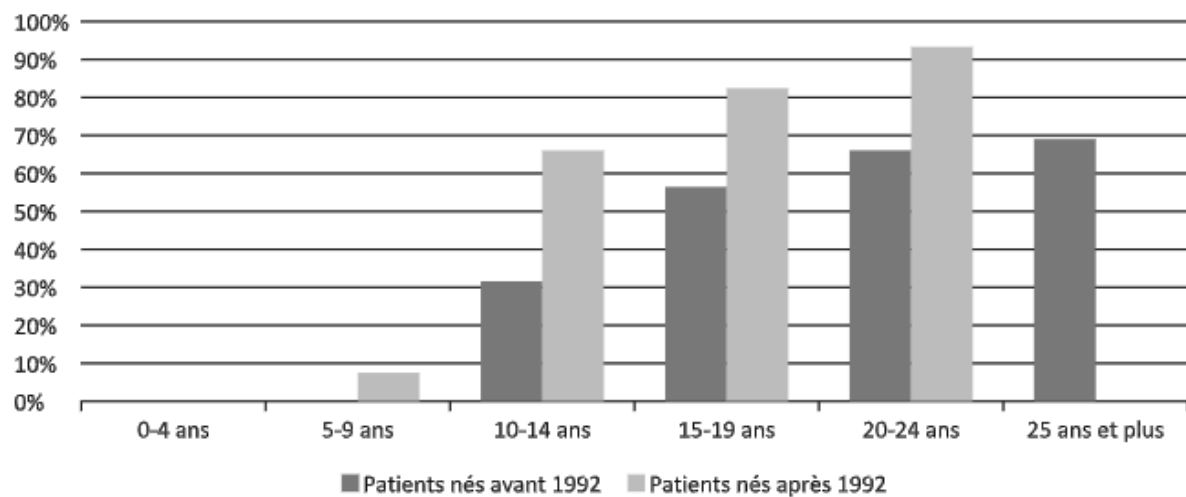


Figure 11 : prévalence de l'équin de cheville en fonction de l'âge et de la date de naissance

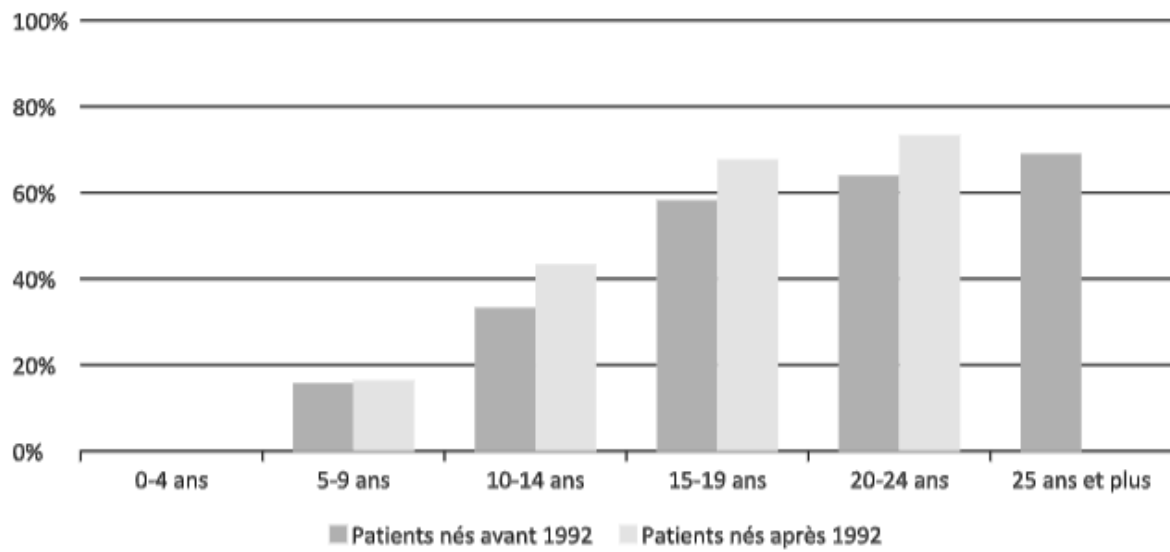


Figure 12 : prévalence de la scoliose en fonction de l'âge et de la date de naissance

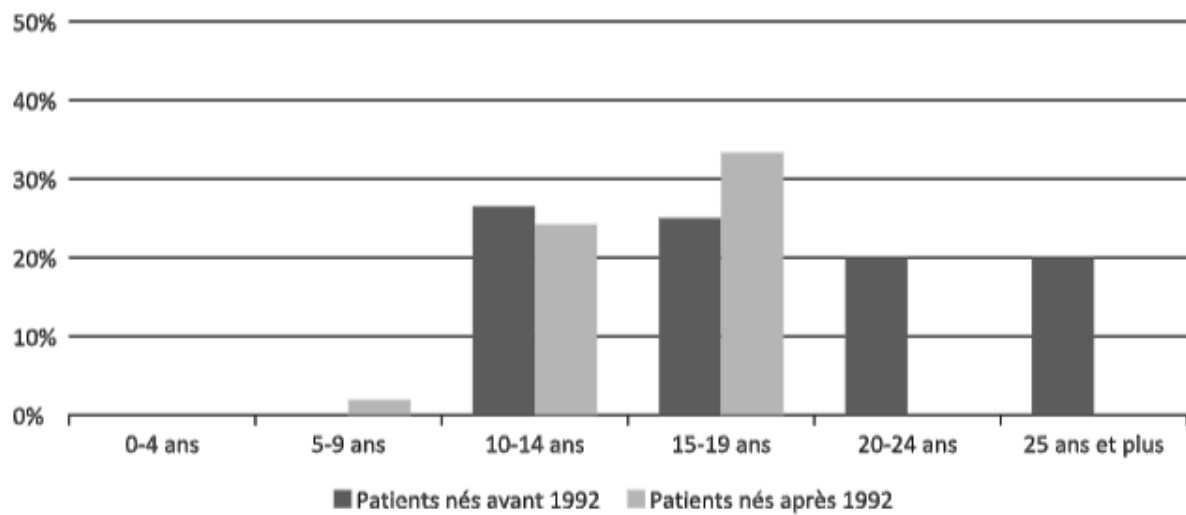


Figure 13 : prévalence du flessum de coude en fonction de l'âge et de la date de naissance

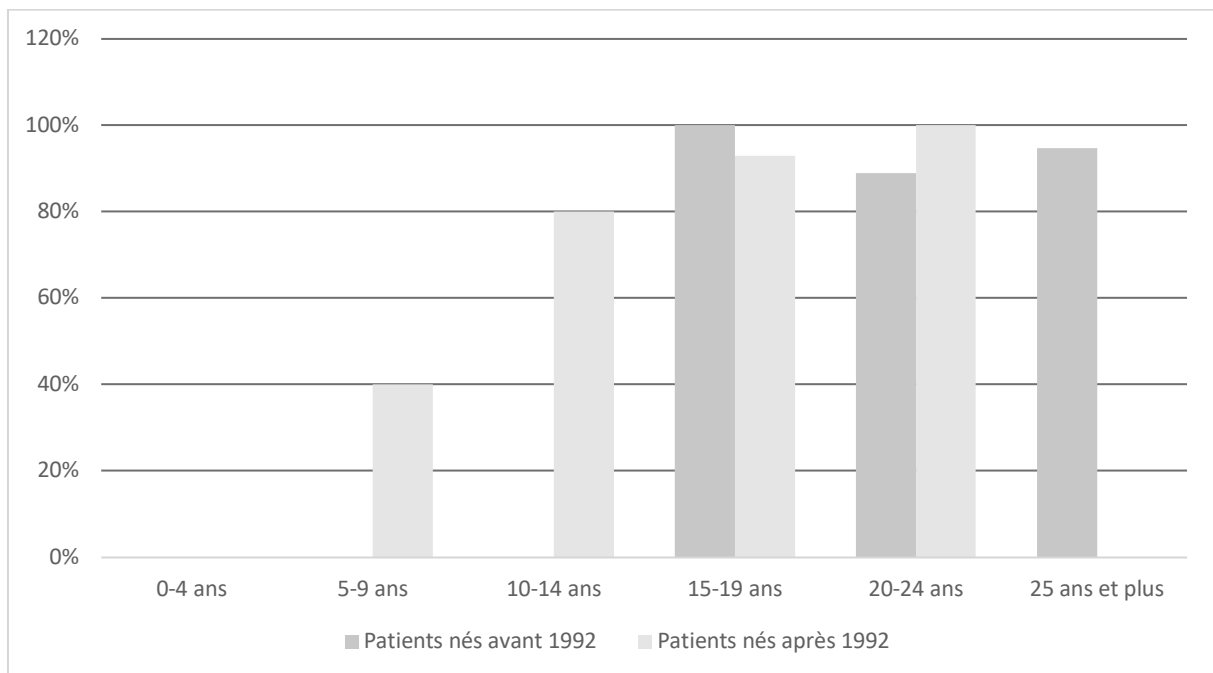


Figure 14 : prévalence des rétractions des poignets en fonction de l'âge et de la date de naissance

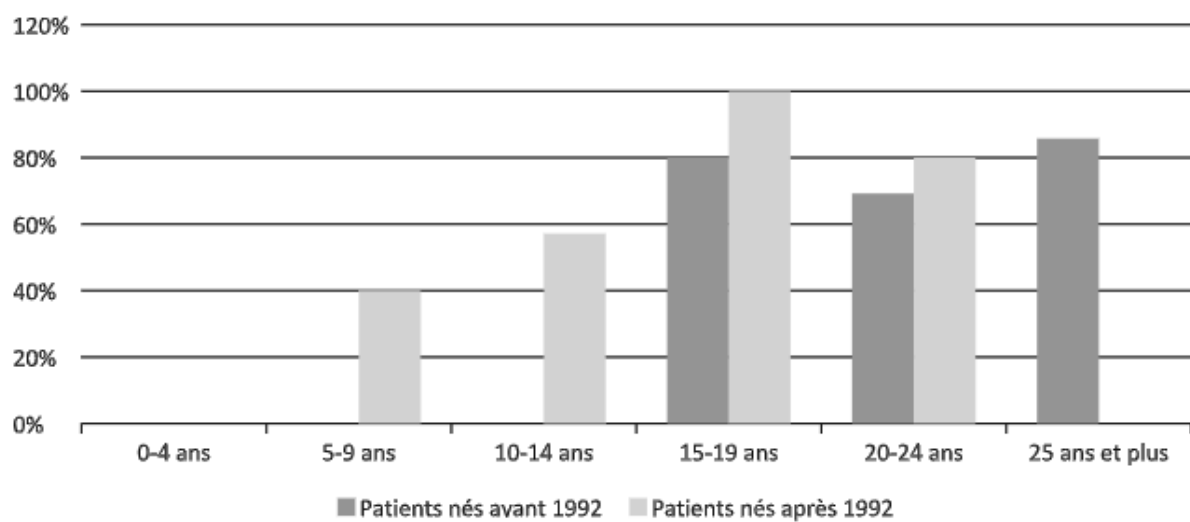
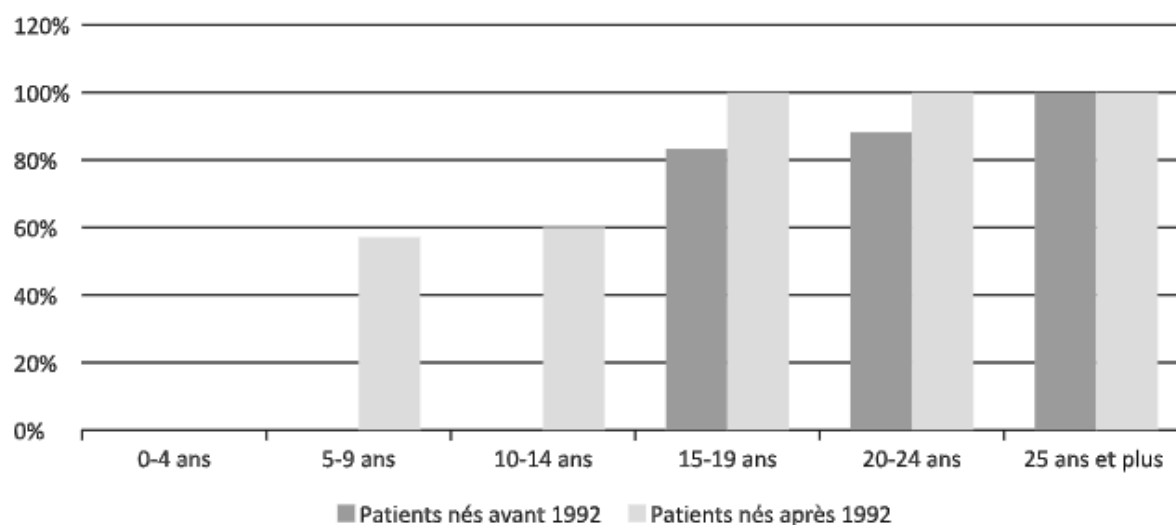


Figure 15 : prévalence des rétractions des doigts en fonction de l'âge et de la date de naissance



8. Les chirurgies

	Nombre de patients renseignés		Moyenne		Médiane		Q1		Q3		p=
	< 1992	> 1992	< 1992	> 1992	< 1992	> 1992	< 1992	> 1992	< 1992	> 1992	
Ténotomie de hanche	15	15	15,1	14			15	14			0,6591
Ténotomie de genou	16	18	14,2	14			14	13			0,436
Ténotomie de cheville	31	27	12,4	14,2	13,5	16	10	12			0,3109
Ténotomie de coude	0	0									
Ténotomie de poignet	1	0	16								
Ténotomie des doigts	0	0									
Arthrodèse	44	33	16,7	15,2	15	15	13	14		17	0,68

Tableau 35 : comparaison de l'âge de réalisation des différentes chirurgies en fonction de la date de naissance

Il n'existe pas de différence significative entre nos 2 populations concernant la ténotomie de hanche ($p=0,6591$). Il n'en existe pas non plus pour la ténotomie de genou ($p=0,436$), pour la ténotomie de cheville ($p=0,3109$) et pour l'arthrodèse ($p=0,68$).

9. Gastrostomie, VNI et trachéotomie

	Nombre de patients renseignés		Moyenne		Médiane		Q1		Q3		p=
	< 1992	> 1992	< 1992	> 1992	< 1992	> 1992	< 1992	> 1992	< 1992	> 1992	
Gastrostomie	20	15	28,8	20,3		23	27	17			0,0007
VNI	45	27	20	18,2	19	19	17	15	23	21	0,4059
Trachéotomie	30	6	26,9	17,8	30		24				0,5459

Tableau 36 : comparaison de l'âge de réalisation des différents évènements en fonction de la date de naissance

Les analyses statistiques ont permis de mettre en avant une différence concernant la gastrostomie ($p=0,0007$). Elle est en effet mise plus tôt dans la population née après 1992 avec une médiane à 23 ans et une moyenne à 20,3 ans.

D. Impact de l'âge de la perte de la marche sur l'incidence des évènements thérapeutiques et les déformations (avant/après l'âge médian = 9 ans)

Il n'existe pas de corrélation entre l'âge du diagnostic et l'âge de la perte de la marche ($p=0,0764$), ni de causalité entre l'âge de la perte de la marche et l'âge du décès ($p=0,3065$).

Par contre, si la perte de la marche apparaît avant l'âge de 9 ans, elle intervient dans la survenue de différents évènements :

- L'incidence de la VNI est plus élevée avant l'âge de 20 ans si la marche a été perdue avant l'âge de 9 ans ($p<0,0001$)
- L'incidence de la trachéotomie est plus élevée avant l'âge de 25 ans si la marche a été perdue avant l'âge de 9 ans ($p=0,0034$)
- L'incidence des ténotomies des membres inférieurs est plus élevée avant 10 ans si la marche a été perdue avant l'âge de 9 ans (hanche $p=0,0346$, genou $p=0,0191$, cheville $p=0,0003$).
- Il n'y a pas de lien significatif entre l'âge de perte de la marche et la survenue d'une GPE mais nous sommes à la limite de la significativité avec un $p=0,562$.

Evènements	p=
Age perte de marche	0,0764
Age du décès	0,3065
VNI avant 20 ans	<0,0001
VNI après 20 ans	0,8617
Trachéotomie avant 25 ans	0,0034
Trachéotomie après 25 ans	0,1258
GPE	0,0562
Ténotomie hanche avant 10 ans	0,0346
Ténotomie hanche après 10 ans	0,8274
Ténotomie genou avant 10 ans	0,0191
Ténotomie genou après 10 ans	0,1056
Ténotomie achille avant 10 ans	0,0003
Ténotomie Achille après 10 ans	0,3925
Arthrodèse avant 15 ans	0,0803
Arthrodèse après 15 ans	0,7988

Tableau 37 : impact de l'âge de la perte de la marche sur les différents évènements

E. Lien entre les chirurgies des membres inférieurs et les flessums

Il n'existe pas de différence significative sur la présence d'un flessum de hanche entre nos patients opérés et non opérés d'une ténotomie de hanche quelle que soit la période de suivi.

	% de flessum de hanche par tranche d'ages					
	0-4ans	5-9ans	10-14ans	15-19ans	20-24ans	>25ans
Non opérés	0%	6,25%	33,33%	58,33%	63,64%	65,22%
Opérés		0%	55%	60,87%	72,22%	50%
p=			0,0721	0,8334	0,5167	

Tableau 38 : comparatif flessum de hanche en fonction de la réalisation d'une ténotomie ou non

Il y a plus de flessums de genoux dans notre population opérée d'une ténotomie de genou sur la période 10-14 ans. Sur les autres périodes, il n'y a pas de différence sur la présence de ce flessum s'ils ont été opérés ou non.

	% de flessum de genou par tranche d'ages					
	0-4ans	5-9ans	10-14ans	15-19ans	20-24ans	>25ans
Non opérés	0%	4,39%	39,24%	62,96%	69,05%	65,22%
Opérés		0%	73%	70,00%	80,00%	100%
p=			0,0027	0,5157	0,3662	

Tableau 39 : comparaison de la présence d'un flessum de genou en fonction de la réalisation d'une ténatomie ou non

La présence d'un équin de cheville n'est pas différenciée entre les patients opérés d'une ténatomie de cheville et ceux non opérés.

	% d'equin par tranche d'ages					
	0-4ans	5-9ans	10-14ans	15-19ans	20-24ans	>25ans
Non opérés	0%	36,00%	38,18%	75,00%	80,77%	76,92%
Opérés		33%	36%	53,85%	58,33%	71,43%
p=		0,1850	0,8172	0,0525	0,0622	1,0000

Tableau 40 : comparaison de la présence d'un équin de cheville en fonction de la réalisation d'une ténatomie ou non

IV. Discussion

Notre étude avait pour objectif de décrire l'évolution de la maladie et ses complications, en particulier les rétractions articulaires en fonction de leurs topographies et de la période de prise en charge. Nous voulions également étudier l'impact de la corticothérapie sur la maladie mais aussi le retentissement de l'âge de la perte de la marche sur nos patients. Et savoir s'il existait un lien entre les ténotomies et la prévalence des rétractions.

A. Description de notre cohorte

L'effectif de notre cohorte fait partie des points forts de notre étude ainsi que la durée de suivi, mais cela est contrebalancé par le caractère rétrospectif de notre recueil de données et du manque d'effectif dans certaines sous catégories. Comme pour toute étude rétrospective, nous manquons de données pour certains patients.

Parmi les 136 patients de notre cohorte, 6 avaient un phénotype intermédiaire entre Duchenne et Becker selon l'European Neuromuscular Center, car ils ont perdu la marche entre 13 et 16 ans. Parmi ces 6 patients, 1 a été traité par corticoïdes et 2 sont nés après 1992.

1. Âge au diagnostic

L'âge moyen au diagnostic pour nos patients suivis à Lille est de 5,1 ans avec une médiane à 4 ans. cela est concordant avec les données de la littérature où le diagnostic se fait entre 4 et 5 ans.^{(22) (21)}

2. Âge à la perte de la marche

L'âge médian de perte de la marche est de 9 ans avec une moyenne à 9,4 ans ce qui est concordant avec la littérature. Elle serait de 10 ans selon Birnkrant⁽¹⁾, Koeks⁽³⁴⁾, Awano⁽³⁹⁾ et Parker⁽⁴⁰⁾; 9,5 ans selon Kohler⁽⁴¹⁾ et Humbertclaude⁽⁴²⁾.

3. Médiane de survie

La médiane de survie des patients de l'étude est de 33 ans, ce qui est plus élevé que dans la littérature (30 ans en moyenne selon Birnkrant⁽¹⁾, 27 ans en Allemagne selon Rall and al⁽⁴³⁾, 27 ans également en Italie selon Passamano⁽⁶⁾ et 20 ans au Chili selon San Martin⁽⁴⁴⁾). Dans leur méta-analyse mondiale (excepté l'Afrique), Landfeldt et al⁽³⁾ ont une médiane de survie de 31 ans avec une VNI et de 19 ans sans la VNI, qui est devenue systématique depuis les années 1990. Cette médiane reste derrière la nôtre mais nous n'avons pas d'explication unificatrice à cette longévité plus importante de nos patients. Elle pourrait s'expliquer par l'organisation pluridisciplinaire, la coordination des soins et les capacités d'accueil dans nos réanimations, mais il n'y a pas de preuve que notre organisation soit meilleure que dans d'autres pays.

4. Description des déformations orthopédiques

Toutes les déformations neuro-orthopédiques apparaissent entre 5 et 9 ans avec une plus forte prévalence pour l'équin de cheville à cette période. Elles apparaissent donc chez l'enfant encore marchant et poursuivent leurs évolutions en s'aggravant tout au long de leur vie même après une ténotomie d'Achille. Les flessums de hanche et de genou sont plus fréquents après la perte de la marche entre 10 et 14 ans. Ces résultats coïncident avec la mise en place du fauteuil roulant et la position assise en flexion de hanche et de genou qu'elle impose. Très peu d'articles de la littérature ont étudié ces déformations et la plupart s'intéressent préférentiellement aux équins de cheville sans étudier les autres problèmes orthopédiques. Ces observations sont concordantes avec celles de Choi et al⁽⁴⁵⁾, pour qui les déformations débuteraient principalement par l'équin de cheville avec une apparition durant la période de déambulation. Ils mettent également en avant que les flessums de hanche et de genou sont plutôt des déformations de la personne non marchante probablement en lien avec les installations au fauteuil. Ils concluent en émettant l'hypothèse que les rétractions sont liées aux fonctions motrices et ambulateurs. Ainsi, plus la détérioration des fonctions motrices est avancée, plus on est à risque de développer des rétractions articulaires, hypothèse que nous partageons.

La scoliose est la déformation la moins présente et la plus tardive, mais ces résultats sont à nuancer car nous n'avons pas pris en compte les autres déformations notamment l'hyperlordose lombaire, la cyphose thoracique qui sont prédominantes chez certains patients. De plus, une fois opéré, le rachis est fixé, la scoliose est donc moins souvent mesurée car non évolutive.

Le manque de données chiffrées et le faible nombre de renseignements concernant les déformations des membres supérieurs ne nous permettent pas de conclure sur leurs prévalences. Cependant, notre étude permet de mettre en évidence qu'elles apparaissent entre 5 et 9 ans avec probablement un angle de rétraction assez faible mais celui-ci se majore entre 15 et 19 ans, quelques années après l'instauration du fauteuil roulant.

Il serait intéressant de réaliser un suivi prospectif de ces rétractions avec une prise de mesures systématiques des amplitudes articulaires car elles représentent un enjeu pronostique concernant l'autonomie des patients à un âge plus avancé de la maladie.

Si nous parvenions à connaître l'âge précis du début de ces rétractions, nous pourrions mettre en place une prise en charge afin de les limiter et de préserver l'autonomie.

5. Âge d'introduction de la gastrostomie

La gastrostomie est introduite dans notre population d'étude à l'âge moyen de 27 ans. Elle est réalisée plus tard que dans l'études de Pandya et al ⁽⁴⁷⁾ qui l'instaurent à 19 ans en raison d'une perte de poids importante et/ou des troubles de déglutition. Pour Martigne et al ⁽⁴⁶⁾, étude lilloise sur la même population il y a une dizaine d'années, la mise en place de la gastrostomie était à 23 ans, soit 4 ans plus tôt que nos patients à l'heure actuelle. Nous introduisons donc plus tardivement la gastrostomie mais nos résultats sont à relativiser en raison de l'introduction récente de cette pratique dans la prise en charge de nos patients. Une étude ultérieure devrait permettre de constater qu'elle est mise en place maintenant plus précocement.

6. Âge d'instauration de la VNI et de la trachéotomie

La VNI est instaurée à 19 ans, ce qui est comparable aux études de Pandya ⁽⁴⁷⁾, Rall ⁽²¹⁾ et Fayssol ⁽⁴⁸⁾ pour lesquelles elle est mise en place à 18, 20 et 21 ans.

La trachéotomie est, quant à elle, mise en place ultérieurement vers l'âge de 27 ans en moyenne, bien plus tard que les 19 ans de l'étude de Pandya ⁽⁴⁷⁾. Mais la littérature manque de données concernant l'âge d'introduction de la trachéotomie pour notre type de population.

7. Données sur les différentes chirurgies

Concernant les différentes chirurgies, la ténatomie de cheville est la plus précoce car réalisée à 13,7 ans. Elle précède la ténatomie de genou et de hanche qui ont lieu respectivement vers 14,1 ans et 14,9 ans. Le manque de données concernant les opérations des membres supérieurs nous empêche de les étudier, mais cela confirme que les opérations des membres inférieurs sont les plus courantes en dehors de l'arthrodèse qui est réalisée à l'adolescence à l'âge de 15 ans. Cela est concordant avec la littérature. En effet, l'arthrodèse a lieu en moyenne à 14,5 ans selon Pandya et al ⁽⁴⁷⁾, entre 14 et 20 ans selon Koeks ⁽³⁴⁾. Concernant les chirurgies des membres inférieurs, les avis sont plus partagés. Certains, comme Smith et Stuart ⁽⁴⁹⁾, les réalisent vers 10 ans, d'autres comme Forst ⁽¹⁹⁾ les recommandent précocement vers 6,5 ans afin de prolonger la période de déambulation. Il n'y a pas de consensus sur la réalisation de ces ténatomies, mais nous les réalisons plus tardivement que ce qui semble être proposé dans la littérature.

B. Évaluation des pratiques, comparaison avant/après 1992

Avec cette dichotomie nous voulions évaluer si les changements de pratiques réalisés au sein du CHU de Lille avait eu une influence sur l'évolution de la maladie. De ce fait aucune comparaison avec la littérature n'a été réalisée.

1. Âge de la perte de la marche

Il n'y a aucune différence significative sur l'âge de la perte de la marche selon la date de naissance. Elle est de 9 ans pour ceux nés avant et après 1992. Il semble donc que l'époque de prise en charge n'ait pas eu d'influence sur l'âge de la perte de la marche en l'absence de traitement curatif.

2. Analyse de la survie

La survie des patients nés après 1992 n'a pas pu être étudiée. En effet, ces patients âgés au maximum de 27 ans, sont encore trop jeunes. Pour étudier ce paramètre, il faudra réaliser à nouveau cette étude dans quelques années.

3. Les rétractions des membres inférieurs

A notre grande surprise, nous avons recensé plus de flessums de hanche et de genou chez nos patients nés après 1992. Cette différence n'existe pas concernant l'équin de cheville. Cette absence de différence pourrait s'expliquer par le fait que l'équin a été la première déformation à avoir été étudiée, la première à apparaître et la plus connue et ce, bien avant 1992. Cela s'explique également par les modalités de prises en charge qui sont similaires depuis plusieurs années avec les attelles suropédieuses et la kinésithérapie. Pour les flessums de hanche et de genou, il est probable que ces résultats soient liés à l'évaluation plus systématique depuis quelques années des déformations neuro-orthopédiques avec un manque d'exhaustivité pour nos patients les plus âgés. Il est également possible que les déformations orthopédiques soient plus régulièrement dépistées.

Cependant, nous pouvons craindre que les soins orthopédiques (au moyen des postures et appareillages) soient moins systématiques qu'auparavant, jugés trop contraignants par les soignants, les patients et leurs familles.

4. Les rétractions des membres supérieurs

Les études comparatives des rétractions des membres supérieurs n'ont pas pu être réalisées en raison d'un manque de données. C'est un des points faibles de l'étude du fait de son caractère rétrospectif.

5. La scoliose

La scoliose n'a pas été étudiée sur une longue période d'observation car l'arthrodèse est quasi-systématique à l'adolescence.

6. Les différentes chirurgies

Nous n'avons pas mis en évidence de différence sur la réalisation des différentes ténotomies et arthrodèses entre nos patients nés avant et après 1992.

7. Âge de mise en place de la gastrostomie

Nos patients nés après 1992 ont plus fréquemment et plus précocement une gastrostomie dans l'évolution de la maladie. Cela s'explique par la mise en place relativement récente de la GPE dans nos pratiques.

La gastrostomie est le plus souvent mise avant la réalisation de l'arthrodèse en prévention des risques de dénutritions et de pneumopathies d'inhalation.

8. VNI et trachéotomie

Il n'existe pas de changement sur les âges et la fréquence de mise en place de la VNI ou de la trachéotomie. Cela veut donc dire que ces traitements font partie des recommandations Lilloises depuis longtemps et pourrait expliquer en partie la médiane de survie plus élevée en comparaison à la littérature.

C. Impact de la corticothérapie

La population des patients traités par corticothérapie est encore jeune. En effet, la mise en place de la corticothérapie au CHRU de Lille n'est devenue systématique qu'en 2005, ce qui est plus tardif que dans la plupart des pays anglophones et du monde.

Ce retard de mise en place systématique est un des freins pour notre étude. En effet, cela a engendré un faible effectif de patients traités (puisque seul 20% des patients ont bénéficié d'une corticothérapie) mais également un manque de recul pour objectiver un potentiel changement sur les différents éléments étudiés.

La médiane d'âge d'introduction des corticoïdes dans notre population est de 8 ans, ce qui est plus tardif que dans la littérature. En effet, selon Kinnett ⁽²²⁾ et al et Kiefer et al ⁽⁵⁰⁾, l'âge du début du déclin des capacités motrices se fait vers l'âge de 7 ans. De ce fait, Kinnett et al ⁽²²⁾, tout comme Birnkrant et al ⁽¹⁾, recommandent de débiter la corticothérapie avant ce déclin moteur soit vers l'âge de 6 ans, soit 2 ans plus tôt que ce que nous faisons actuellement.

L'étude de l'impact de la corticothérapie sur les âges de mise en place de la VNI, trachéotomie et gastrostomie devrait pouvoir être réalisable dans quelques années. En effet nos patients traités sont encore trop jeunes pour avoir recours à ces dispositifs.

1. Âge de la perte de la marche

Contrairement à ce qui est décrit dans la littérature ⁽⁵¹⁾, il n'existe dans notre étude, aucune différence significative concernant l'âge de perte de la marche si un traitement a été mis en place ou non. Cet âge est de 9 ans sans et 10 ans avec. La différence n'est pas significative mais ces résultats sont à critiquer en raison du faible nombre de patients ayant bénéficié de la corticothérapie (19 patients) en comparaison aux patients n'en ayant pas reçu (88 patients). En plus de la différence d'effectifs, 5 patients sans corticothérapie avaient un phénotype intermédiaire ou de Becker contre seulement 1 avec traitement. Ces patients avec un phénotype intermédiaire pourraient avoir influé les résultats statistiques en augmentant artificiellement l'âge de perte de la marche dans notre population sans traitement.

L'absence de différence peut également être minimisée par le fait que la corticothérapie n'a été introduite de manière plus systématique que depuis les années 2005. Car selon la littérature Yilmaz⁽³¹⁾ et Moxley⁽⁵¹⁾, les corticoïdes modifient l'évolution de la maladie en prolongeant la période de déambulation. Aussi, dans quelques années nous devrions mettre en évidence un âge de perte de la marche plus tardif.

Contrairement à notre étude, McDonald et al⁽⁵²⁾ ont pu démontrer les effets des corticoïdes sur les capacités motrices des patients ayant été traités au moins 1 an. En effet, son étude a prouvé que le traitement retardait l'âge de la perte de la marche de 3 ans (10 ans sans traitement et 13 ans avec), et était similaire pour la capacité de monter les escaliers. Ils démontrent également que la moitié des enfants sans traitement n'est plus capable de se relever en position debout depuis le sol à 9,5ans et à 10 ans plus aucun n'en est capable. En comparaison, la médiane pour les enfants traités est de 11,5 ans. Sur le même principe, ils ont évalué la capacité à mettre la main à la bouche, et les corticoïdes prolongent cette aptitude de 5 ans (15,5 ans sans traitement et 20,5 ans avec traitement).

2. Analyse sur la survie

Comme pour les patients nés après 1992, les patients ayant bénéficié d'une corticothérapie sont encore trop jeunes pour permettre une analyse de la survie et la comparer à la littérature.

3. Données sur les flessums et rétractions

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence concernant les différentes déformations neuro-orthopédiques et l'introduction ou non d'une corticothérapie. Tout comme pour la perte de la marche, le nombre de patients traités par corticoïdes est insuffisant pour réaliser une analyse statistique mais il semble qu'il y ait plus de flessums et de rétractions chez les patients traités.

Cette tendance serait due comme pour les patients nés après 1992 au fait que le dépistage et l'analyse des différentes rétractions seraient réalisés de façon plus systématique et par une équipe plus sensibilisée à ces problèmes depuis quelques années. En effet, pour la population

plus ancienne, le dépistage des rétractons n'était pas une priorité, nous avons donc un biais pour les patients libres de corticoïdes car seuls les plus jeunes ont pu en bénéficier.

Les corticoïdes préviennent l'apparition de la scoliose comme l'ont démontré Yilmaz⁽³¹⁾, Gloss⁽³³⁾, mais aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'impact des corticoïdes sur les différentes rétractions des membres supérieurs et inférieurs. Une étude ultérieure serait intéressante afin de déterminer si les corticoïdes diminuent le risque de rétractions ou non.

4. Analyse des différentes ténotomies

Il n'existe aucune différence significative concernant les différentes chirurgies. Cependant, le faible effectif de patients ayant bénéficié d'une chirurgie dans la population traitée par corticothérapie rend cette analyse peu fiable. De même, aucune étude n'a évalué l'impact des corticoïdes sur la réalisation des différentes chirurgies, nous n'avons donc pas pu comparer nos résultats à la littérature. La réalisation d'une nouvelle analyse serait nécessaire dans quelques années afin d'obtenir un effectif suffisant parmi les patients traités par corticoïdes.

5. Âge d'introduction de la Gastrostomie

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence entre nos 2 populations. La puissance de l'analyse est trop faible car seul 1 patient traité par corticoïdes avait une gastrostomie à l'heure du recueil de données. De ce fait aucune comparaison avec les données de la littérature n'est possible.

6. VNI et trachéotomie

Notre étude n'a pas objectivé de différence significative entre nos patients traités ou non. Cette analyse est à nuancer en raison du faible nombre de patients ayant une VNI pour nos patients avec une corticothérapie (6 patients) et l'absence de patients ayant nécessité une trachéotomie au moment du recueil. Le manque de données peut s'expliquer par le fait que nos patients avec corticoïdes sont trop jeunes pour en avoir besoin. Dans cette optique, l'étude serait à renouveler d'ici quelques années.

D. Impact de la perte de la marche

1. Survie des patients en fonction de l'âge de la perte de la marche

Il n'existe aucun lien entre l'âge de la perte de la marche et l'âge du décès pour notre étude. Il faut cependant garder un œil critique sur cette donnée car les analyses de survie avec une grande période d'évolutivité entre les 2 évènements (ce qui est le cas ici) sont très difficiles en raison d'un grand nombre de facteurs pouvant causer la mort de nos patients. Aucune comparaison n'a été possible avec la littérature en raison de l'absence de données sur ce sujet

2. Lien entre la perte de la marche et les ténotomies

Il existe un lien entre l'âge de la perte de la marche et la survenue des différentes chirurgies des membres inférieurs. Plus on perd la marche tôt, plus on est à risque d'avoir une ténotomie des membres inférieurs. Cela peut s'expliquer par le fait qu'après la perte de la marche, l'installation au fauteuil entraîne l'apparition de douleurs et de positions vicieuses difficiles à corriger et à prendre en charge en dehors de la chirurgie. Cela va dans le même sens que l'étude de Choi ⁽⁴⁵⁾, vue plus haut, qui explique que les déformations sont plus nombreuses après la perte de la marche. Or, on ne réalise pas de ténotomie s'il n'y a pas de rétraction. Selon Forst et al ⁽⁵³⁾, les chirurgies ne devraient être réalisées que si elles améliorent la qualité de vie du patient et sa situation psychosociale, s'il n'y a pas d'alternative à l'opération et que l'état cardiorespiratoire du patient le permet.

3. La gastrostomie

Il n'existe aucune corrélation statistique entre l'âge de la perte de la marche et l'instauration de la gastrostomie (le résultat est à la limite de la significativité). Notre étude manque sûrement de puissance pour mettre en évidence ce lien statistique. Une étude ultérieure serait intéressante afin de confirmer ou infirmer cette absence de lien statistique. Aucune comparaison à la littérature n'est possible par manque de données sur cette dernière.

4. VNI et trachéotomie

Notre analyse montre que plus les patients perdent la marche tôt, plus ils sont à risque d'avoir une VNI et une trachéotomie. Cela voudrait donc dire que si l'atteinte musculaire est sévère, on est plus à risque d'avoir des atteintes respiratoires avec un recours à des assistances respiratoires. Il existerait donc une corrélation entre la capacité respiratoire et la force musculaire. Ce qui est cohérent avec l'étude de Eagle ⁽⁵⁴⁾.

E. Lien entre les chirurgies et les rétractions

Les différentes chirurgies ont été réalisées pour différentes raisons comme la réduction des rétractions pour diminuer les douleurs, améliorer les installations, mais également dans l'optique de prévenir ces différentes rétractions et de voir si cela permettait de prolonger la période de déambulation.

Concernant les ténotomies de hanche et le flessum de hanche, nous n'avons pas mis en évidence de lien entre les deux. Comme pour la hanche, il n'y a pas plus, ni moins d'équin de cheville dans notre population de patients ayant bénéficié d'une chirurgie de ténotomie de cheville.

À contrario, notre étude a permis de mettre en évidence une plus grande prévalence de flessum de genou pour les 10-14 ans dans notre population ayant bénéficié d'une ténotomie de genou.

Ces différents résultats nous interrogent sur les bénéfices d'une chirurgie chez nos patients souffrants de rétractions. Ces ténotomies ne semblent pas prévenir le risque d'apparition, ni de récurrence des flessums et équins. Cela rejoint les propos de Apkon⁽¹⁴⁾, de Griffet⁽⁵⁵⁾ et de Weichbrodt⁽¹⁸⁾ qui expliquent que les chirurgies n'améliorent pas les capacités de marche de nos patients et que les ténotomies ne protègent pas des rétractions. Il est également expliqué que la prise en charge la plus adaptée et la plus performante reste la mise en place d'attelles de postures qui exercent une action d'étirement passif suffisante pour ralentir la progression de la maladie, à condition que la compliance soit suffisante et qu'elles soient mises le plus tôt possible (avant le début de l'enraidissement). Cela rejoint les propos de De Souza⁽¹⁷⁾ et de Case et al⁽⁵⁾ qui rajoutent, dans la prise en charge anti rétraction, la réalisation d'exercices en

aérobie contre la gravité et infra douloureux, sans mouvements excentriques qui eux provoqueraient des lésions sur les fibres musculaires et pourraient occasionner une perte de fonction plus prématurée.

Les seules indications de la chirurgie seraient les douleurs, les difficultés de positionnement ou d'hygiène et l'intégrité cutanée ⁽⁵⁵⁾.

Il n'y aurait donc pas ou peu d'efficacité à la réalisation des différentes ténotomies pour les patients souffrant de maladies de Duchenne. En effet, nos résultats seraient concordants avec une revue de la littérature éditée par la Cochrane ⁽⁵⁶⁾ qui démontre que les ténotomies seraient efficaces à 12 mois mais que les rétractions récidiveraient dans les 24 mois suivant la réalisation de la chirurgie.

F. Avantages et limites de notre étude

Notre étude a pour avantage d'être une cohorte avec un nombre assez conséquent de patients sur une durée assez longue de prise en charge de plus de 30 ans. Le critère d'inclusion simple a permis de ne pas oublier de patients et de n'en exclure qu'un faible nombre. Nous n'avons que 3 perdus de vue, ce qui veut dire peu de biais de sélection avec un recours au dossier médical informatisé qui est une source objective et fiable. L'exploitation des données globales du patient a permis d'étudier le patient dans son intégralité avec notre point de vue de médecin rééducateur (prise en charge orthopédique, pneumologique, digestive et thérapeutique). Nous avons pu également réaliser des sous-groupes de patients (traités par corticoïdes ou non et nés avant et après 1992 qui selon nous est une année charnière du changement de prise en charge à Lille).

En revanche le caractère unicentrique de notre étude ne permet pas une généralisation à la population Duchenne dans sa globalité. Le fait que le recueil de données se fasse de manière rétrospective est également un problème car il est source de biais par la perte d'informations. Malgré l'effectif important de départ, un manque de puissance est à noter pour obtenir des résultats significatifs, en particulier dans les analyses en sous-groupes car certains patients sont encore trop jeunes.

V. Conclusion

Notre étude nous permet de mettre en avant certains points tels qu'une évolutivité avec aggravation progressive des déformations orthopédiques dès leurs apparition. L'équin de cheville est une déformation de l'enfant encore marchant car il apparaît entre 5 et 9 ans, tandis que les flessions de hanche et de genou sont des déformations de l'enfant non marchant en raison de leurs apparitions plus tardives vers 10-14 ans. La scoliose est une déformation de l'adolescence mais sa progression est endiguée par la réalisation de l'arthrodèse vers 15 ans.

Les modifications des pratiques réalisées en 1992 n'ont malheureusement pas modifié l'évolution des déformations orthopédiques, mais elles ont permis de mettre en évidence un meilleur dépistage de ces dernières sans augmentation du nombre de chirurgies. Il n'y a pas de modification quant à la mise en place de la VNI et de la trachéotomie car ces pratiques sont antérieures aux années 90. Cependant la gastrostomie est plus fréquente depuis les modifications des pratiques en 1992.

Concernant la corticothérapie, le faible effectif des patients traités est un frein majeur pour en étudier ses effets.

Nous nous sommes également aperçus que plus la perte de la marche est précoce, plus les patients sont à risque de chirurgie. La même constatation a aussi été observée pour la mise en place de la VNI et de la trachéotomie.

Cependant, notre étude n'a pas mis en évidence de modification de l'évolution des rétractions si une chirurgie a été réalisée ou non.

Il serait donc intéressant de refaire une nouvelle étude dans plusieurs années. Ainsi, nous aurions la possibilité de réaliser un recueil prospectif avec un suivi annuel et un dépistage des déformations des membres inférieurs mais également des membres supérieurs (donnée dont nous n'avons que peu d'information) dont dépendent les capacités fonctionnelles à plus long terme pour nos patients. De cette façon, nous pourrions prévoir et anticiper leurs besoins

notamment pour le choix de la rééducation, des appareillages, des connecteurs pour fauteuils roulants électriques et la communication.

De même, une réévaluation à distance des données des patients nés après 1992 nous permettrait d'analyser avec plus de précisions ces informations et analyser leurs survies. Le faible effectif des patients traités par corticoïdes est un point faible de notre étude. Un plus grand recul sur ces patients permettrait d'avoir un panel plus important et nous donnerait l'opportunité d'analyser la survie et la survenue des différents évènements (rétraction, gastrostomie, VNI, trachéotomie...) avec plus de précision.

Nous pouvons donc conclure que notre étude survient trop précocement pour déterminer si les nouvelles prises en charge et la corticothérapie modifient l'évolution de la maladie mais elle pourra servir de tremplin pour une étude ultérieure qui permettra, je l'espère, d'améliorer les conditions et l'espérance de vie des patients atteints de la Maladie de Duchenne de Boulogne.

VI. Table des matières des tableaux

Tableau 1 : Description de la population de l'étude	43
Tableau 2 : Répartition de la population par tranche d'âge (âge atteint en 2019).....	43
Tableau 3 : Prévalence du flessum de hanche >20° par tranche d'âge	44
Tableau 4 : Prévalence du flessum de genou >20° par tranche d'âge	45
Tableau 5 : Prévalence des équins >20° par tranche d'âge	45
Tableau 6 : Prévalence du flessum de coude par tranche d'âge.....	46
Tableau 7 : Prévalence des rétractions des poignets par tranche d'âge	46
Tableau 8 : Prévalence des rétractions des doigts par tranche d'âge.....	46
Tableau 9 : Prévalence de la scoliose >30° par tranche d'âge	47
Tableau 10 : Description des chirurgies orthopédiques	49
Tableau 11 : Description de l'évolution des événements de la maladie	49
Tableau 12 : État des lieux des fractures	51
Tableau 13 : Description de l'âge de début de la corticothérapie	52
Tableau 14 : Tableau comparatif de l'âge de perte de la marche en fonction d'un traitement par corticoïdes ou non	52
Tableau 15 : Comparaison de la prévalence de flessum de hanche entre patients traités et non traités par corticoïdes.....	53
Tableau 16 : Comparaison de la prévalence du flessum de genou entre patients traités et non traités par corticoïdes.....	53
Tableau 17 : Comparaison de la prévalence de l'équin de cheville entre patients traités et non traités par corticoïdes.....	54
Tableau 18 : Comparaison de la prévalence du flessum de coude entre les patients traités et non traités par corticoïdes.....	54
Tableau 19 : Comparaison de la prévalence des rétractions des poignets entre les patients traités et non traités par corticoïdes	55
Tableau 20 : comparaison de la prévalence des rétractions des doigts entre les patients traités et non traités par corticoïdes	55
Tableau 21 : Comparaison de la prévalence de scoliose entre les patients traités et non traités par corticoïdes	56
Tableau 22 : Description comparative des différentes chirurgies en fonction de la présence d'un traitement par corticoïdes ou non.....	57
Tableau 23 : Description comparative des différents événements en fonction de la présence d'un traitement par corticoïdes ou non.....	58
Tableau 24 : analyse statistique différence durée de suivi patients avec/sans corticoïdes ...	58
Tableau 25 : Répartition de la population née avant/après 1992	59
Tableau 26 : description de l'âge de la perte de la marche en fonction de la date de naissance	59
Tableau 27 : comparaison de l'âge de décès en fonction de la date de naissance.....	59
Tableau 28 : comparaison de la prévalence du flessum de hanche en fonction de la date de naissance	60
Tableau 29 : comparaison de la prévalence du flessum de genou en fonction de la date de naissance	61
Tableau 30 : comparaison de la prévalence de l'équin de cheville en fonction de la date de naissance	61

Tableau 31 : comparaison de la prévalence du flessum de coude en fonction de la date de naissance	62
Tableau 32 : comparaison de la prévalence des rétractions des poignets en fonction de la date de naissance	62
Tableau 33 : comparaison de la prévalence des rétractions des doigts en fonction de la date de naissance.....	63
Tableau 34 : comparaison de la prévalence de la scoliose en fonction de la date de naissance	63
Tableau 35 : comparaison de l'âge de réalisation des différentes chirurgies en fonction de la date de naissance	67
Tableau 36 : comparaison de l'âge de réalisation des différents évènements en fonction de la date de naissance	68
Tableau 37 : impact de l'âge de la perte de la marche sur les différents évènements.....	69
Tableau 38 : comparatif flessum de hanche en fonction de la réalisation d'une ténotomie ou non	69
Tableau 39 : comparaison de la présence d'un flessum de genou en fonction de la réalisation d'une ténotomie ou non	70
Tableau 40 : comparaison de la présence d'un équin de cheville en fonction de la réalisation d'une ténotomie ou non	70

VII. Table des matières des figures

Figure 1 : flow chart	42
Figure 2 : courbe de survie dans la population générale.....	44
Figure 3 : comparaison par tranche d'âge des déformations neuro-orthopédiques entre-elles	47
Figure 4 : comparaison par déformation neuro-orthopédique du pourcentage de chacune d'entre elle au cours du temps (par tranche d'âge)	48
Figure 5 : courbe de survie sans VNI.....	50
Figure 6 : courbe de survie sans trachéotomie.....	50
Figure 7 : Courbe de survie sans gastrostomie	51
Figure 8 : Courbe de suivi des patients traités ou non par corticoïdes.....	58
Figure 9 : prévalence du flessum de hanche selon l'âge et l'année de naissance	64
Figure 10 : prévalence du flessum de genou en fonction de l'âge et de l'année de naissance	64
Figure 11 : prévalence de l'équin de cheville en fonction de l'âge et de la date de naissance	65
Figure 12 : prévalence de la scoliose en fonction de l'âge et de la date de naissance	65
Figure 13 : prévalence du flessum de coude en fonction de l'âge et de la date de naissance	66
Figure 14 : prévalence des rétractions des poignets en fonction de l'âge et de la date de naissance	66
Figure 15 : prévalence des rétractions des doigts en fonction de l'âge et de la date de naissance	67

VIII. Bibliographie

1. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):251-67.
2. Tuffery-Giraud S, Bérout C, Leturcq F, Yaou RB, Hamroun D, Michel-Calemard L, et al. Genotype-phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD-DMD database: a model of nationwide knowledgebase. *Hum Mutat.* juin 2009;30(6):934-45.
3. Kieny P, Chollet S, Delalande P, Le Fort M, Magot A, Pereaon Y, et al. Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper centre between 1981 and 2011. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.* sept 2013;56(6):443-54.
4. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. *Neurología.* sept 2019;34(7):469-81.
5. Case LE, Apkon SD, Eagle M, Gulyas A, Juel L, Matthews D, et al. Rehabilitation Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics.* 1 oct 2018;142(Supplement 2):S17-33.
6. Passamano L, Taglia A, Palladino A, Viggiano E, D'ambrosio P, Scutifero M, et al. Improvement of survival in Duchenne Muscular Dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myol.* oct 2012;31(2):121-5.
7. Liang W-C, Wang C-H, Chou P-C, Chen W-Z, Jong Y-J. The natural history of the patients with Duchenne muscular dystrophy in Taiwan: A medical center experience. *Pediatrics & Neonatology.* avr 2018;59(2):176-83.
8. Singh R-J, Manjunath M, Preethish-Kumar V, Polavarapu K, Vengalil S, Thomas PT, et al. Natural history of a cohort of Duchenne muscular dystrophy children seen between 1998 and 2014: An observational study from South India. *Neurology India.* 1 janv 2018;66(1):77.
9. Gissy JJ, Johnson T, Fox DJ, Kumar A, Ciafaloni E, van Essen AJ, et al. Delayed onset of ambulation in boys with Duchenne muscular dystrophy: Potential use as an endpoint in clinical trials. *Neuromuscular Disorders.* oct 2017;27(10):905-10.
10. Perera N, Sampaio H, Woodhead H, Farrar M. Fracture in Duchenne Muscular Dystrophy: Natural History and Vitamin D Deficiency. *J Child Neurol.* août 2016;31(9):1181-7.
11. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018;17(4):347-61.
12. Kinali M, Main M, Eliahoo J, Messina S, Knight RK, Lehovsky J, et al. Predictive factors for the development of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *European Journal of Paediatric Neurology.* mai 2007;11(3):160-6.
13. Manzur AY, Kinali M, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Archives of Disease in Childhood.* 1 nov 2008;93(11):986-90.
14. Apkon SD, Alman B, Birnkrant DJ, Fitch R, Lark R, Mackenzie W, et al. Orthopedic and Surgical Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics.* 1 oct 2018;142(Supplement 2):S82-9.
15. Modi HN, Woo Suh S, Song H-R, Hyuk Yang J, Jajodia N. Evaluation of pelvic fixation in neuromuscular scoliosis: a retrospective study in 55 patients. *International Orthopaedics (SICOT).* janv 2010;34(1):89-96.

16. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, Okada T, Fukushima K, Ueno M, et al. Surgical management of severe scoliosis with high risk pulmonary dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: patient function, quality of life and satisfaction. *International Orthopaedics (SICOT)*. juin 2010;34(5):695-702.
17. de Souza MA, Figueiredo MML, de Baptista CR de JA, Aldaves RD, Mattiello-Sverzut AC. Beneficial effects of ankle-foot orthosis daytime use on the gait of Duchenne muscular dystrophy patients. *Clinical Biomechanics*. juin 2016;35:102-10.
18. Weichbrodt J, Eriksson B-M, Kroksmark A-K. Evaluation of hand orthoses in Duchenne muscular dystrophy. *Disability and Rehabilitation*. 6 nov 2018;40(23):2824-32.
19. Forst J, Forst R. Lower limb surgery in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. mai 1999;9(3):176-81.
20. Ishikawa Y, Miura T, Ishikawa Y, Aoyagi T, Ogata H, Hamada S, et al. Duchenne muscular dystrophy: Survival by cardio-respiratory interventions. *Neuromuscular Disorders*. janv 2011;21(1):47-51.
21. Rall S, Grimm T. Survival in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myologica*. oct 2012;31(2):117.
22. Kinnett K, Rodger S, Vroom E, Furlong P, Aartsma-Rus A, Bushby K. Imperatives for DUCHENNE MD: a Simplified Guide to Comprehensive Care for Duchenne Muscular Dystrophy. *PLoS Currents Muscular Dystrophy*. 7 août 2015
23. Martigne L, Salleron J, Mayer M, Cuisset J-M, Carpentier A, Neve V, et al. Natural evolution of weight status in Duchenne muscular dystrophy: a retrospective audit. *Br J Nutr*. 28 mai 2011;105(10):1486-91.
24. Kohler M, Clarenbach CF, Böni L, Brack T, Russi EW, Bloch KE. Quality of Life, Physical Disability, and Respiratory Impairment in Duchenne Muscular Dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 oct 2005;172(8):1032-6.
25. Doorenweerd N, Mahfouz A, van Putten M, Kaliyaperumal R, t' Hoen PAC, Hendriksen JGM, et al. Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy. *Sci Rep*. déc 2017;7(1):12575.
26. Taylor PJ, Betts GA, Maroulis S, Gilissen C, Pedersen RL, Mowat DR, et al. Dystrophin Gene Mutation Location and the Risk of Cognitive Impairment in Duchenne Muscular Dystrophy. *Nogales-Gadea G, éditeur. PLoS ONE*. 20 janv 2010;5(1):e8803.
27. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol*. 2018;17(5):445-55.
28. Tiffreau V, Schill A, Popielarz S, Herbau C, Blanchard A, Thevenon A. La continuité de prise en charge lors de la transition des soins de l'enfant à l'adulte handicapé. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*. déc 2006;49(9):652-8.
29. Ciafaloni E, Moxley RT. Treatment options for Duchenne muscular dystrophy. *Curr Treat Options Neurol*. mars 2008;10(2):86-93.
30. Coratti G, Brogna C, Norcia G, Ricotti V, Abbott L, D'Amico A, et al. Longitudinal natural history in young boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. nov 2019;29(11):857-62.
31. Yilmaz O, Karaduman A, Topaloglu H. Prednisolone therapy in Duchenne muscular dystrophy prolongs ambulation and prevents scoliosis. *Eur J Neurol*. août 2004;11(8):541-4.
32. Goemans N. How glucocorticoids change life in Duchenne muscular dystrophy. *The Lancet*. 3 févr 2018;391(10119):406-7.

33. Gloss D, Moxley RT, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2 févr 2016;86(5):465-72.
34. Koeks Z, Bladen CL, Salgado D, van Zwet E, Pogoryelova O, McMacken G, et al. Clinical Outcomes in Duchenne Muscular Dystrophy: A Study of 5345 Patients from the TREAT-NMD DMD Global Database. *J Neuromuscul Dis*. 4(4):293-306.
35. Amthor H. Principes des approches thérapeutiques des DMD. *Archives de Pédiatrie*. déc 2015;22(12):12S63-8.
36. Shimizu-Motohashi Y, Murakami T, Kimura E, Komaki H, Watanabe N. Exon skipping for Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. déc 2018;13(1):93.
37. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. sept 2017;390(10101):1489-98.
38. Boehler JF, Ricotti V, Gonzalez JP, Soustek-Kramer M, Such L, Brown KJ, et al. Membrane recruitment of nNOS μ in microdystrophin gene transfer to enhance durability. *Neuromuscular Disorders*. oct 2019;29(10):735-41.
39. Awano H, Itoh C, Takeshima Y, Lee T, Matsumoto M, Kida A, et al. Ambulatory capacity in Japanese patients with Duchenne muscular dystrophy. *Brain and Development*. 1 juin 2018;40(6):465-72.
40. Parker AE, Robb SA, Chambers J, Davidson AC, Evans K, O'Dowd J, et al. Analysis of an adult Duchenne muscular dystrophy population. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1 oct 2005;98(10):729-36.
41. Kohler M, Clarenbach CF, Bahler C, Brack T, Russi EW, Bloch KE. Disability and survival in Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 mars 2009;80(3):320-5.
42. Humbertclaude V, Hamroun D, Bezzou K, Bérard C, Boespflug-Tanguy O, Bommelaer C, et al. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: Implication for clinical trials. *European Journal of Paediatric Neurology*. mars 2012;16(2):149-60.
43. RALL S, GRIMM T. Survival in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol*. oct 2012;31(2):117-20.
44. San Martín P. P, Solis F. F, Cavada Ch. G, San Martín P. P, Solis F. F, Cavada Ch. G. Survival of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Revista chilena de pediatría*. août 2018;89(4):477-83.
45. Choi Y-A, Chun S-M, Kim Y, Shin H-I. Lower extremity joint contracture according to ambulatory status in children with Duchenne muscular dystrophy. *BMC Musculoskelet Disord*. déc 2018;19(1):287.
46. Martigne L, Seguy D, Pellegrini N, Orlikowski D. Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in Duchenne muscular dystrophy. *Clinical Nutrition*. 2010;5.
47. Dpt SP, James KA, Westfield C, Thomas S, Fox DJ, Ciafaloni E, et al. Health Profile of a Cohort of Adults with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). :22.
48. Fayssoil A, Ognà A, Chaffaut C, Lamothe L, Ambrosi X, Nardi O, et al. Natural history of cardiac function in Duchenne and Becker muscular dystrophies on home mechanical ventilation. *Medicine (Baltimore)*. juillet 2018;97(27)
49. Smith SE, Green NE, Cole RJ, Robison JD, Fenichel GM. Prolongation of Ambulation in Children with Duchenne Muscular Dystrophy by Subcutaneous Lower Limb Tenotomy: *Journal of Pediatric Orthopaedics*. mai 1993;13(3):336-40.

50. Kiefer M, Bonarrigo K, Quatman-Yates C, Fowler A, Horn PS, Wong BL. Progression of Ankle Plantarflexion Contractures and Functional Decline in Duchenne Muscular Dystrophy: Implications for Physical Therapy Management. *Pediatric Physical Therapy*. janv 2019;31(1):61-6.
51. Moxley RT, Pandya S, Ciafaloni E, Fox DJ, Campbell K. Change in Natural History of Duchenne Muscular Dystrophy With Long-term Corticosteroid Treatment: Implications for Management. *J Child Neurol*. sept 2010;25(9):1116-29.
52. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Duong T, Joyce NC, Hu F, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *The Lancet*. févr 2018;391(10119):451-61.
53. FORST J, FORST R. Surgical treatment of Duchenne muscular dystrophy patients in Germany: the present situation. *Acta Myol*. mai 2012;31(1):21-3.
54. Eagle M, Bourke J, Bullock R, Gibson M, Mehta J, Giddings D, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy – The additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscular Disorders*. juin 2007;17(6):470-5.
55. Griffet J, Decroq L, Rauscent H, Richelme C, Fournier M. Lower extremity surgery in muscular dystrophy. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. oct 2011;97(6):634-8.
56. Rose KJ, Burns J, Wheeler DM, North KN. Interventions for increasing ankle range of motion in patients with neuromuscular disease. *Cochrane Neuromuscular Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 17 févr 2010;



DIRECTION GENERALE
DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC19-092

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

*Phillippe LECA
Directeur
Délégation du Système
d'Information*

*Guillaume DERAEDT
Responsable Sécurité du
Système d'Information*

*Secrétariat
Tél. 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59*

Je soussigné, Monsieur Guillaume DERAEDT, en qualité de Data Protection Officer (Délégué à la Protection des Données) du GHT Lille métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité « **données cliniques de suivi d'histoire naturelle de la maladie chez des patients atteints de Dystrophie musculaire de Duchenne** », POLE REEDUCATION READAPTATION ET SOINS DE SUITE - SERVICE MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION BUDGET B, mis en œuvre en **2018**, a bien été déclaré par **Vincent TIFFREAU / Pr Vincent TIFFREAU / Pr Vincent TIFFREAU, Chef de Service** .

La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Déclaration enregistrée sous la référence : DEC19-092

Fait à LILLE, le **15/03/2019**

Guillaume Deraedt
Data Protection Officer
03.20.44.41.00.

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LILLE
2 avenue Oscar Lambret - 59037 LILLE Cedex
www.chru-lille.fr



Département Ressources Numériques
ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage – rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex

ÉVOLUTION DES PATIENTS ATTEINTS DE DYSTROPHINOPATHIE DE DUCHENNE DE BOULOGNE DU CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES NEUROMUSCULAIRES DU CHRU DE LILLE DE 1975 À 2019

Objectifs - Les objectifs sont, (1) décrire l'évolution des rétractions tendineuses chez plusieurs groupes de patients atteints d'une Dystrophie de Duchenne (DMD) (nés avant ou après 1992 ; traités ou non par corticoïdes) , (2) rechercher un lien entre l'âge de perte de marche et la survenue d'évènements intercurrents (complications orthopédiques, pose de GPE, ventilation par VNI / trachéotomie), (3) évaluer l'impact des ténotomies sur les rétractions.

Méthode - Étude rétrospective unicentrique au CHRU de Lille, de 1975 à 2019 se basant sur les données (épidémiologiques, anamnestiques, cliniques, radiologiques, évolution) du dossier médical informatisé de patients atteints de DMD.

Résultats - L'analyse de 136 patients met en évidence un âge moyen au diagnostic de 4 ans et de perte de marche de 9 ans. La médiane de survie est de 33 ans. L'équin de cheville apparaît avant 10 ans, la scoliose et les flessums de hanche et genou, entre 10 et 14 ans. Les modifications de prise en charge à partir de 1992 n'ont pas d'influence sur l'âge de la perte de marche, la prise en charge chirurgicale, la ventilation par VNI ou trachéotomie. Les patients nés après 1992 ont plus de flessums, d'équins ; la pose d'une GPE est plus précoce. L'effet des corticoïdes n'a pu être étudié devant le petit effectif et la durée de suivi. L'arthrodèse du rachis est réalisée vers 15 ans ; les ténotomies entre 13 et 15 ans. Ces dernières ne modifient pas l'évolution des rétractions. Un âge précoce de perte de marche entraîne un sur-risque de chirurgies, de ventilation assistée sans modifier la survie.

Conclusion - Il existe une aggravation progressive des déformations orthopédiques dès leur apparition. Leur dépistage semble meilleur depuis 1992. L'âge de perte de marche est un facteur pronostique péjoratif pour la réalisation d'une chirurgie et la mise en place d'une ventilation assistée. Une étude à plus long terme permettrait de préciser les résultats de ce travail.

Mots-clés : Duchenne, Rétractions, Flessum, Équin, Scoliose, Gastrostomie, VNI, Trachéotomie, Ténotomies, Arthrodèse, Corticoïdes, Survie, Âge de la perte de la marche