



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Association des évolutions cardiaque et respiratoire dans la
dystrophie musculaire de Duchenne, étude rétrospective d'une
cohorte lilloise**

Présentée et soutenue publiquement le 17/10/2022 à 14H
au Pôle Formation
par **Sébastien LOUBENS**

JURY

Président :

Madame le Professeur Sylvie Nguyen The Tich

Assesseurs :

Madame le Docteur Alexandra Binoche

Monsieur le Docteur Ali Houeijeh

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Jean-Baptiste DAVION

Abréviations

DEP : débit expiratoire de pointe
DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche
DMD : dystrophie musculaire de Duchenne
CHRU : centre hospitalier régional universitaire
CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés
CPT : capacité pulmonaire totale
CV : capacité vitale
CVF : capacité vitale forcée
CVL : capacité vitale lente
CS : *circumferential strain*
EFR : explorations fonctionnelles respiratoires
ETT : échocardiographie trans-thoracique
FEVD : fraction d'éjection du ventricule droit
FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
FRVG : fraction de raccourcissement du ventricule gauche
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IRM : imagerie par résonance magnétique
ITS : intervalle de temps systolique
P_{Imax} : pression inspiratoire maximale
P_{E_{max}} : pression expiratoire maximale
SNIP : *sniff nasal inspiratory pressure*
VNI : ventilation non-invasive
VR : volume résiduel
VRE : volume de réserve expiratoire
VRI : volume de réserve inspiratoire
VT : volume courant
ZdiamVG : Z-score du diamètre télédiastolique du ventricule gauche

Table des matières

Introduction	1
I. Dystrophie musculaire de Duchenne	1
II. L'atteinte respiratoire dans la dystrophie musculaire de Duchenne	3
a) Histoire naturelle de l'atteinte respiratoire	3
b) Explorations fonctionnelles respiratoires	5
c) Facteurs prédictifs connus	9
d) Prise en charge thérapeutique.....	10
e) Effet des interventions sur les explorations fonctionnelles respiratoires	12
III. L'atteinte cardiaque dans la dystrophie musculaire de Duchenne	13
a) Histoire naturelle de l'atteinte cardiaque	13
b) Échocardiographie	16
c) Facteurs prédictifs connus	16
d) Prise en charge thérapeutique.....	17
e) Effet des interventions sur les échocardiographies	18
IV. Lien entre l'atteinte respiratoire et cardiaque	19
Problématique	21
Matériel et méthode	22
I. Objectifs de l'étude.....	22
II. Type d'étude.....	22
III. Éthique.....	22
IV. Critères d'inclusion et d'exclusion	22
V. Recueil des données	23
VI. Statistiques	24
Résultats	27
I. Description de la population et des examens	27
II. Recherche d'une association entre les paramètres respiratoires et cardiaques	28
III. Recherche d'une association entre les déclinés des paramètres respiratoires et cardiaques	28
IV. Recherche d'associations entre les âges d'apparition des dysfonctions respiratoires et cardiaques	32
V. Recherche d'associations entre les différents paramètres respiratoires et cardiaques et l'atteinte des membres	34
Discussion	35
I. Comparaisons des résultats avec les données de la littérature	35
a) Absence d'argument pour une association entre EFR et ETT	35
b) Autres associations retrouvées dans la littérature entre les atteintes cardiaques et respiratoires	35

c) Difficultés à observer le déclin cardiaque dans notre population : une limite de l'ETT ?	36
d) Autres méthodes d'évaluation de l'atteinte cardiaque ?	37
e) Associations de l'âge de perte de la marche avec la fonction respiratoire mais pas cardiaque : une atteinte homogène des muscles striés squelettiques ?	38
f) Ce que nos résultats suggèrent sur le rythme de suivi des patients DMD	39
II. Forces de l'étude	40
III. Limites de l'étude	40
Conclusion et perspective	42
Bibliographie	43

Introduction

I. Dystrophie musculaire de Duchenne

La dystrophie musculaire de Duchenne est la myopathie la plus fréquente de l'enfant, atteignant 1 garçon sur 3500 naissances vivantes (1). C'est une maladie génétique de transmission liée à l'X, en rapport avec une anomalie dans le gène DMD responsable d'une absence d'expression de la protéine nommée dystrophine (2). La dystrophine protégerait la membrane des fibres musculaires (3) et des cardiomyocytes (4) du stress mécanique induit par les contractions musculaires. Son absence est responsable d'une dégénérescence progressive des muscles squelettiques et cardiaque. L'histoire naturelle typique de cette maladie est caractérisée par l'apparition vers 4 ans d'un déficit moteur progressif conduisant à la perte de la marche vers 10 ans en moyenne (Bergen 2014), puis après 11 ans d'une scoliose (5), et d'une atteinte respiratoire et cardiaque d'aggravation progressive responsable d'un décès précoce. Une atteinte cognitive peut être présente (6) car la dystrophine est aussi exprimée dans le cerveau (7).

La vitesse d'évolution et la sévérité peuvent être variables entre les patients, et à ce profil évolutif typique, coexiste des phénotypes plus sévères ou modérés (8). Les atteintes peuvent être parfois dissociées, certains patients pouvant par exemple développer une atteinte cardiaque sévère et précoce sans qu'ils n'aient un déficit moteur plus sévère que les autres patients du même âge.

Dans les années 1960, la médiane de survie était à 14,4 ans (9). Depuis les années 1990, des traitements symptomatiques et préventifs ont été introduits, notamment pour limiter l'évolution des atteintes respiratoires et cardiaques. La corticothérapie retarde l'évolution motrice, et possiblement l'évolution respiratoire

et cardiaque (10). L'atteinte des membres est prise en charge en kinésithérapie et en orthopédie pour lutter contre les rétractions (11). L'ergothérapie, les appareillages, le suivi en médecine physique de réadaptation ont pour objectif d'améliorer l'autonomie des patients. La scoliose est prise en charge par kinésithérapie puis par arthrodèse (11). Sur le plan nutritionnel, un enrichissement alimentaire est proposé en cas de perte de poids, puis éventuellement une nutrition entérale par gastrostomie (11). L'atteinte respiratoire est prise en charge en kinésithérapie avec des techniques d'aides à la toux (cough assist) et de recrutement des volumes pulmonaires (relaxateur de pression) puis par assistance ventilatoire (ventilation non-invasive voire invasive) (12). L'atteinte cardiaque est retardée par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) puis prise en charge par les traitements de l'insuffisance cardiaque (13).

L'ensemble de ces traitements ont permis une augmentation de l'espérance de vie, avec actuellement une médiane de survie à 30 ans (14). Cependant, ces traitements ne sont pas curatifs, et prolongent la survie souvent jusqu'à un stade de dépendance avancée, avec une assistance ventilatoire permanente et une gastrostomie (15). Des thérapies émergentes, notamment des approches thérapies géniques, sont en développement avec l'objectif de réexprimer la dystrophine.

II. L'atteinte respiratoire dans la dystrophie musculaire de Duchenne

a) Histoire naturelle de l'atteinte respiratoire

L'atteinte respiratoire apparaît constamment au cours de l'évolution de la DMD (16). Elle est due à une faiblesse de l'ensemble des muscles respiratoire responsable de 3 types d'atteintes (17) :

- une défaillance de la pompe respiratoire par faiblesse des muscles inspiratoires,
- une absence de protection des voies aériennes supérieures par faiblesse des muscles de la déglutition, favorisant des infections respiratoires et des altérations pulmonaires,
- et une défaillance de la toux par faiblesse des muscles inspiratoires, expiratoires et des voies aériennes supérieures, favorisant la stagnation des sécrétions et favorisant les infections.

La faiblesse des muscles inspiratoires est responsable d'une diminution progressive des volumes d'air mobilisés par la pompe ventilatoire, appelé syndrome restrictif respiratoire.

La faiblesse des muscles respiratoires est aggravée dans certaines situations : lors des efforts par majoration des demandes, lors du décubitus qui génère une augmentation des pressions abdominales gênant le travail du diaphragme, et lors du sommeil paradoxal. Lors du sommeil, en premier lieu dans le sommeil paradoxal, la ventilation alvéolaire est physiologiquement diminuée par plusieurs mécanismes (18,19) :

- diminution du tonus des muscles respiratoires accessoires et des voies aériennes supérieures où le diaphragme doit alors assurer la majorité du travail respiratoire contre des résistances des voies aériennes augmentées
- dépression de la commande centrale
- modification de la mécanique ventilatoire par le décubitus.

La faiblesse des muscles respiratoires est aussi aggravée au cours de l'évolution par l'altération de la compliance pulmonaire liée aux infections dues aux troubles de déglutition et à l'altération de la toux, et par l'altération de la compliance pariétale liée à aux rétractions de la paroi thoracique, qui nécessite de générer plus de force, et par la scoliose (20,21).

Lorsque le syndrome restrictif s'aggrave, il s'installe une hypoventilation alvéolaire qui gêne l'évacuation du CO₂ débutant dans le sommeil paradoxal, puis sur l'ensemble du sommeil et enfin devient diurne (18,22). Pendant le sommeil, peut également survenir un syndrome d'apnée du sommeil (23). Des apnées obstructives peuvent survenir tôt dans la maladie, liées une augmentation des résistances des voies aériennes supérieures favorisées par une macroglossie, ou une prise de poids qui est fréquente à cause de l'immobilité induite par la faiblesse des membres et est renforcé par un éventuel traitement par corticothérapie (24,25). Les apnées centrales apparaissent plus tard avec l'hypoventilation alvéolaire et sont liées à la diminution du tonus des muscles respiratoires (26).

Les symptômes respiratoires apparaissent progressivement au cours de la maladie. Une respiration rapide et superficielle survient lorsque la charge sur les muscles affaiblis augmente (27–29). Les symptômes d'hypoventilation alvéolaire nocturne sont un sommeil fragmenté avec des réveils soudains, des céphalées

matinales, une somnolence diurne et une fatigue (30). La dyspnée est tardive et discrète, du fait de leur limitation d'activité physique, les patients sont moins rapidement confrontés à leur limitation respiratoire. Les signes de faiblesse sévère du diaphragme sont une dyspnée augmentant à la mise en position couchée (orthopnée), ou penchée en avant (antépnée) et une respiration paradoxale avec un abdomen qui se creuse lorsque le thorax s'élève (30). L'altération de l'état général avec une fatigue et une perte de poids est un signe d'évolution de l'atteinte respiratoire.

b) Explorations fonctionnelles respiratoires

L'atteinte respiratoire peut être quantifiée avec des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) qui mesurent différents volumes, débits et pressions lors de la ventilation.

1. *Évaluation de la force des muscles respiratoires*

La force des muscles inspiratoires peut être évaluée de manière non-invasive par deux techniques différentes. La sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) mesure la pression inspiratoire au niveau d'une narine pendant un reniflement (l'autre narine étant occluse et la bouche fermée), ce qui est une manœuvre naturelle facilement réalisable par un jeune enfant. La pression inspiratoire maximale (P_Imax) est mesurée par un capteur buccal au cours d'un effort inspiratoire maximal brusque, effectué contre une occlusion, narines bouchées (31), ce qui est une manœuvre moins facile à réaliser pour un jeune enfant.

Un SNIP < 40cmH₂O et/ou une P_Imax < 60cmH₂O sont reconnus comme étant associés à une faiblesse des muscles respiratoires sévère (32).

Le SNIP commence à décliner en général dès 10,5 ans (33), avant l'apparition du syndrome restrictif, la faiblesse des muscles respiratoires étant antérieure à la diminution des volumes respiratoires.

2. Suivi du syndrome restrictif

Le syndrome restrictif dans la DMD est reflété par une diminution de différents volumes mobilisables mesurés : volume de réserve inspiratoire (VRI), volume de réserve expiratoire (VRE), capacité vitale (CV), capacité pulmonaire totale (CPT). Tous ces paramètres déclinent dans la DMD, mais le plus représentatif est considéré être la CV (16). La CV est soit mesurée par la capacité vitale forcée (CVF) ou par la capacité vitale lente (CVL). La CVL est la somme des volumes mobilisable au cours d'une expiration lente après une inspiration maximale, la CVF est la somme des volumes mobilisable après une expiration forcée. Dans les syndromes restrictifs ces 2 mesures sont équivalentes. La capacité vitale peut être exprimée en litres (valeur absolue), ou en pourcentage d'une norme théorique calculée en fonction de l'âge et de la taille.

La CV diminue en moyenne dès 10-12 ans, un syndrome restrictif modéré avec une CV < 50% de la théorique survient en général vers 14 ans et un syndrome restrictif sévère avec une CV < 30% vers 18 ans (Tableau 1).

Article	Nombre de patient	Suivi moyen	Âge début déclin de la CV (valeur absolue)	Déclin annuel de la CV (% de la théorique)	Âge CV < 50 %	Âge CV <30 % ou < 25%	Facteurs influençant l'évolution respiratoire
Rideau et al., 1981	47	1 à 7 ans	11 ans	-	14,5 ans	-	CV maximale
Kurz et al., 1983	25	-	12 ans	4%	14,5 ans	18 ans (< 30%)	-
McDonald et al., 2018	80	10 ans	-	7,5%	-	20 ans (< 25%)	-
Phillips et al., 2001	58	7,2 ans	13 ans	8%	14 ans	17,8 ans (< 25%)	-
Steffensen et al., 2002	19	5 ans	-	6,3%	-	-	-
Gayraud et al., 2010	10	7 ans	13 ans	10,7%	15 ans	-	-
Humbertclaude et al., 2012	278	14,2 ans	12,5 ans	7,5%	15,1 ans	18,1 ans (< 30%)	Âge de perte de la marche

Tableau 1 Résultat des études longitudinales des EFR dans la DMD. Histoire naturelle sans corticothérapie.

CV : capacité vitale

3. *Évaluation de la toux*

La toux est composée d'une phase inspiratoire avec une inhalation de 60 à 90% de la capacité pulmonaire totale, puis d'une phase de compression avec la fermeture rapide de la glotte et la contraction des muscles expiratoires, pour finir par une phase d'expulsion avec une ouverture rapide de la glotte pendant que la contraction des muscles expiratoire se poursuit afin de produire un débit expiratoire de toux entre 360 et 1000L/min (40).

Sans pathologie sous-jacente, le débit expiratoire de pointe (DEP) à la toux doit être supérieur à 360L/min. Les patients adultes ou les enfants de plus de 12 ans atteints d'une DMD ont une toux efficace lorsque le DEP à la toux est supérieur à 270L/min. Lorsque la DEP à la toux est entre 160 et 270L/min, la toux est à risque d'être inefficace lors des infections intercurrentes, et lorsqu'il est inférieur à 160L/min la toux est inefficace (40).

Une toux inefficace ne permet pas la clairance des sécrétions bronchiques, avec un risque d'infections pulmonaires et d'atélectasies responsables d'un risque d'hypoxémie (41).

4. *Suivi respiratoire*

Le déclin de la force des muscles respiratoires, de l'évolution du syndrome restrictif, et de l'efficacité de la toux sont à suivre par des EFR. Les recommandations du protocole national de diagnostic et de soins recommandent des EFR annuelles dès que l'enfant en comprend les consignes (vers 6 ans) puis tous les 6 mois à partir de 12 ans (42).

La recherche d'une hypoventilation alvéolaire nocturne par une polysomnographie est à réaliser en cas de CV < 50%, lorsque le patient à plus de

15 ans, si des symptômes d'hypoventilation nocturne sont présents ou lors d'événements intercurrents (préopératoire, aggravation scoliose, infections répétées, dénutritions...) avec une CV < 70% (32,42).

c) Facteurs prédictifs connus

Diverses études ont retrouvé des corrélations entre les paramètres des EFR et l'évolution respiratoire ou le pronostic (36,43–45) :

- Une CV < 60% ou une P_Imax < 45cmH₂O ont été associées à des troubles respiratoires dans le sommeil (sensibilité 91%, spécificité 94%) (44).
- Une CV < 40% ou une P_Imax < 40cmH₂O ont été associées à une hypoventilation alvéolaire nocturne (sensibilité 89%, spécificité 79%) (44).
- Une CV < 25% ou une P_Imax < 35cmH₂O (44) ou une CV < 680mL (17%) ou une P_Imax < 22cmH₂O (45) sont prédictifs d'une hypoventilation alvéolaire diurne.
- Une CV inférieure à 1,1L (entre 30 et 50% de la valeur théorique) et un DEP à la toux inférieure à 160L/min sont associés à un haut risque d'infections respiratoires sévères (46).
- Une CV < 1L est prédictive d'une survie à 5 ans de 8% sans support ventilatoire adéquat (36).

L'évolution respiratoire est hétérogène, et peut être plus ou moins sévère. Plusieurs études ont retrouvé des marqueurs en faveur d'une évolution respiratoire plus sévère comme :

- Une faible valeur de la CV maximale atteinte par l'enfant (16,36).
- Un âge de la perte de la marche précoce (Humbertclaude et al., 2012).

- Une forme infantile précoce de DMD avec une marche acquise après 18 mois, et un diagnostic de DMD avant 2 ans (8) .

En revanche, aucune corrélation n'a été retrouvée entre le génotype et le phénotype respiratoire (47).

d) Prise en charge thérapeutique

Jusqu'aux années 1990, l'insuffisance respiratoire était découverte tardivement, au décours d'épisodes d'infections respiratoires avec des hospitalisations et des intubations répétées et un taux élevé de trachéotomie et de décès (48). Une prise en charge précoce de l'atteinte respiratoire, avant la survenue d'épisodes de décompensation respiratoire, a permis une réduction du nombre d'hospitalisation. Elle repose sur la prévention des infections respiratoires et sur l'instauration d'un relaxateur de pression, d'une aide à la toux (Cough assist) et d'une ventilation non-invasive (VNI) en cas de signes d'insuffisance respiratoire (48).

Les méthodes visant à recruter les volumes pulmonaires tel le relaxateur de pression ont pour objectif d'améliorer la compliance pulmonaire et pariétale en luttant contre les atelectasies et les rétractions de la paroi thoracique (49). Il s'agit de séances d'insufflations maximales répétées dans l'idéal 2 fois par jour. Elles sont indiquées lorsque la CV est inférieure à 60% de la théorique (50). Des études rétrospectives ont montrés un ralentissement du déclin de la CV (51,52) ou une stabilité de la capacité inspiratoire maximale, de la compliance du système respiratoire ou du débit expiratoire à la toux (53). Cependant un essai contrôlé randomisé multicentrique récent ne retrouvait pas d'amélioration de la CV ni de la compliance du système respiratoire à 2 ans (54). La CV médiane à l'inclusion était

à 85% de la théorique et les auteurs concluaient que les contraintes de ces séances biquotidiennes avec 40% des patients qui étaient non-observants peuvent surpasser les bénéfices chez les patients qui gardent une fonction pulmonaire subnormale.

Les techniques d'aides à la toux (55), notamment l'insufflation-exsufflation mécanique par le Cough Assist sont à initier si le DEP à la toux est inférieure à 270 L/min, si la CV est inférieure à 50% de la théorique, ou si la Pression Expiratoire Maximale (PE_{max}) est inférieure à 60 cmH₂O (12,50).

L'insufflation-exsufflation mécanique permet d'augmenter le DEP à la toux (56,57) et permet de diminuer le recours à l'intubation lors des infections respiratoires (58).

La ventilation assistée a pour but de suppléer les muscles respiratoires afin de corriger l'hypoventilation alvéolaire (59). La VNI est privilégiée, la trachéostomie étant réservée aux échecs de VNI (notamment les troubles sévères de la déglutition et une toux inefficace persistante) et pour certaines équipes lorsque la ventilation excède 16h/jour (12,60). S'il n'y a pas de critères validés pour l'initiation de la ventilation assistée (61) des consensus existent (32) :

- L'hypercapnie diurne > 45mmHg et les insuffisances respiratoires aiguës répétées (12)
- L'hypoventilation nocturne associant signes cliniques et arguments à la polysomnographie. Les critères retenus à la polysomnographie sont (50,61) :
 - une hypercapnie (pression partielle en dioxyde de carbone (PCO₂) transcutanée ou expirée supérieur à 50mmHg ou une

élévation de 10mmHg par rapport à la capnie au réveil) pendant 2% ou plus du temps de sommeil,

- une désaturation avec une SpO₂ inférieure ou égale à 88% sur 2% ou plus du temps de sommeil ou sur plus de 5 minutes consécutives,
- un index d'apnée–hypopnée \geq à 5/h.

- Classiquement (62) la VNI est indiquée dans les syndromes restrictifs lorsque la CV est inférieure à 50% ou la PImax inférieure à 60cmH₂O. Dans la DMD la tolérance est longtemps préservée, avec une hypercapnie diurne survenant lorsque la CV est inférieure à 20% (45). Un effet délétère de la VNI est retrouvé lorsqu'elle est administrée trop précocement, entre 20 et 50% de CV chez des patients asymptomatiques (63). Les recommandations diffèrent et retiennent soit une CV à 50% (50), à 30% (42) ou à 20% (45,63).

L'augmentation de la survie avec l'introduction de la ventilation assistée par rapport aux cohortes historiques est retrouvée dans plusieurs études rétrospectives (9,14). La ventilation assistée permet une régression des signes d'hypoventilation nocturne à la polysomnographie et cliniques (64) et une diminution des hospitalisations pour décompensation respiratoire (46,64,65).

e) Effet des interventions sur les explorations fonctionnelles respiratoires

Les 2 seuls paramètres qui ont montré une influence sur l'évolution de la CV dans la DMD sont la présence d'une VNI et d'une corticothérapie.

La VNI ralentit le déclin de la CV (66,67).

La corticothérapie permet une amélioration de la CV à court terme dans deux essais randomisés contre placebo (68,69). Des essais non randomisés (10)

montrent une diminution de la mortalité (70) et une efficacité à long terme sur la fonction respiratoire (71).

L'arthrodèse rachidienne diminue la CV en post-opératoire immédiat (72,73), puis elle ne modifie pas la CV au long cours mais en étant associée à la VNI, elle réduit la mortalité (72).

III. L'atteinte cardiaque dans la dystrophie musculaire de Duchenne

a) Histoire naturelle de l'atteinte cardiaque

Comme l'atteinte respiratoire, l'atteinte cardiaque apparaît constamment au cours de l'évolution de la DMD (74,75). Elle débute par une fibrose progressive de la paroi postéro-inferieure du myocarde (76), identifiée par une augmentation du temps de rehaussement du gadolinium en imagerie par résonance magnétique cardiaque (77).

Cette fibrose explique également potentiellement des modifications de l'électrocardiogramme (78), qui surviennent vers 5-6 ans (75), comme des ondes Q dans les régions postéro-inférieures, une augmentation de la taille des ondes R en précordial antérieur et un intervalle PR court (79) (Figure 4). Par la suite, les

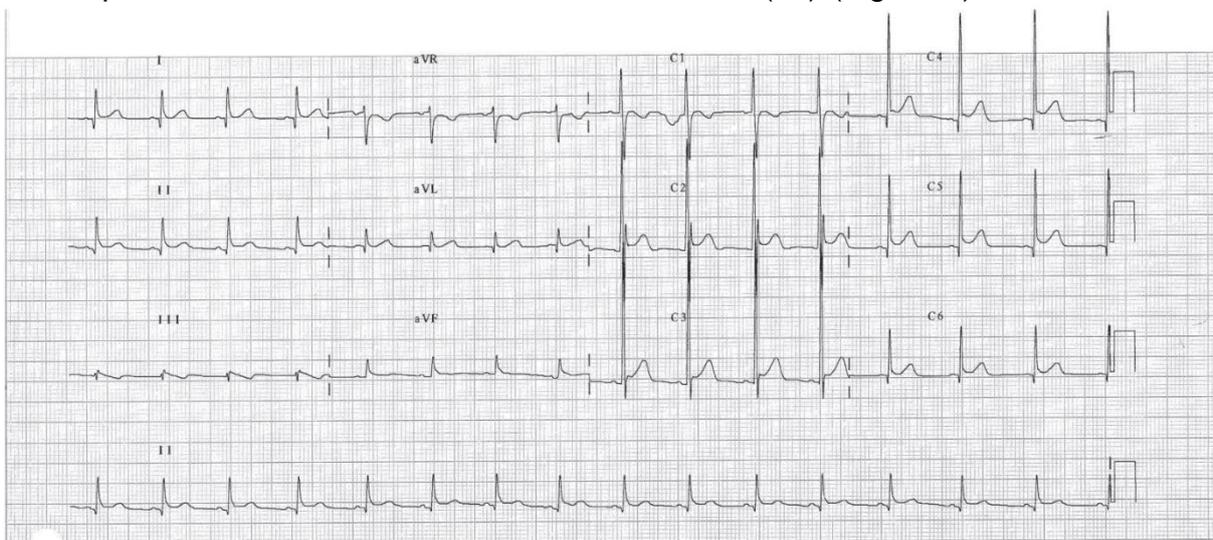


Figure 1 Electrocardiogramme d'un patient atteint de dystrophie musculaire de Duchenne : tachycardie sinusale, PR court, grandes ondes R précordiales, ondes Q inféro-latérales (Wahbi, 2015).

sujets installent une tachycardie sinusale alors que la fonction cardiaque reste initialement préservée (80), qui serait en partie due à une dysrégulation du système nerveux autonome (81).

La dysfonction systolique du ventricule gauche survient progressivement (82), jusqu'à donner une cardiomyopathie dilatée, suivie d'une insuffisance cardiaque chronique puis terminale. Avant 10 ans, la dysfonction est rare mais possible, chez 5% des patients. Elle survient en général vers 15 ans, et a une prévalence importante chez les patients adultes (Tableau 2).

Dans la DMD, les signes cliniques d'insuffisance cardiaque sont tardifs (83), avec une évolution rapide vers l'insuffisance cardiaque terminale (84). L'absence d'activité physique due à la tétraparésie sévère serait responsable d'une diminution du travail cardiaque retardant l'apparition des signes cliniques d'insuffisance cardiaque (83).

Des troubles du rythme peuvent survenir, et sont proportionnels à la sévérité de la cardiomyopathie dilatée (85). Parmi eux, les arythmies atriales ne sont présentes que tardivement à un stade pré terminal, les arythmies ventriculaires sont les plus fréquentes avec 30% de complexes ventriculaires prématurés, des cas de morts subites ont été rapportés (85).

La cardiomyopathie est devenue la principale cause de mortalité précoce chez les patients sous ventilation assistée (86) et la survie est plus courte chez les patients dont la cardiomyopathie a débuté avant 18 ans (84).

	Nombre de patient	Médiane de suivi	Traitements	Déclin annuel	Seuil de dysfonction cardiaque	Age de dysfonction cardiaque	Prévalence de la dysfonction en fonction de l'âge
Nigro et al., 1990	328	-	-	-	FEVG < 45 %	-	0 % à 10 ans 25,7 % à 14 ans 71,7 % après 18 ans
Schram et al., 2013	86	11,3 ans	IEC, ARAII, BB, digoxine, diurétique, CT	FEVG : 1,09 % sans CT ; 0,43 % avec CT FRVG : 0,65 % sans CT ; 0,32 % avec CT	-	-	-
Spurney, 2014	174	-	IEC, BB, digoxine, CT	-	FEVG < 55 % ou FRVG < 28 %	16,4 ans	5 % à 5 ans 61 % à 18 ans
Van den Bergen et al., 2014	97	8 ans	IEC, ARAII, BB, diurétique, CT	FRVG corrélation négative avec l'âge	FRVG < 28 %	16,4 ans	-
Ashwath et al., 2014	75	-	IEC, BB, digoxine, CT	-	FRVG < 25 %	21 ans	45 % après 19 ans
Yamamoto et al., 2018	162	5 ans	IEC, BB, CT	1) FEVG > 65 % à 8 ans, 2) accélération du déclin à partir de 11 ans, 3) plateau entre 40-50 % de 15 à 25 ans, 4) puis déclin rapide	FEVG < 53 %	14 ans	0 % à 7 ans 50 % à 14 ans 80 % à 25 ans
Wang et al., 2018	57	8 ans	IEC, BB, VNI	FRVG : 1,5 %	FRVG < 29 %	18 ans	-
James et al., 2020	403	-	IEC, BB, CT	FEVG : 1,6 %	FEVG < 55 % ou FRVG < 28 %	15,2 ans	-

Tableau 2 Etudes sur le suivi longitudinal de la dysfonction myocardique en ETT dans la DMD.

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; FRVG : fraction de raccourcissement du ventricule gauche ; CT : corticothérapie ; IEC : inhibiteur enzyme de conversion ; BB : bêtabloquant

b) Échocardiographie

L'échocardiographie permet d'évaluer la morphologie du cœur et de mesurer la fonction du myocarde. Elle est indispensable pour la définition d'une cardiomyopathie dilatée ou d'une insuffisance cardiaque.

La cardiomyopathie dilatée est une dysfonction systolique du ventricule gauche (ou biventriculaire) définie par une FEVG < 45% ou une FRVG < 25% associée à une dilatation du ventricule gauche défini par un diamètre ou un volume télédiastolique du ventricule gauche > +2 déviations standards (DS) (92,93).

L'insuffisance cardiaque chronique associée à la dysfonction du myocarde des signes fonctionnels (dyspnée, fatigue, gonflement des chevilles) et/ou des signes cliniques (turgescence jugulaire, œdèmes périphériques, crépitements pulmonaires) (94). L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite y associe une FEVG < 40%, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément réduite une FEVG entre 41 et 49% (94) et l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée une FEVG normale \geq à 50% (94).

c) Facteurs prédictifs connus

L'évolution cardiaque est hétérogène mais peu de facteurs prédictifs sont connus :

- Une forme infantile précoce de DMD (avec une marche acquise après 18 mois, et un diagnostic de DMD avant 2 ans) est associée à une cardiomyopathie plus précoce (8).
- L'âge de perte de la marche n'est pas corrélé avec l'évolution cardiaque (39).
- Plusieurs études ont recherché une corrélation entre le génotype et le phénotype cardiaque (90,95). Les résultats sont non homogènes et

contradictoires et ne permettent pas de recommandation de prise en charge cardiaque en fonction du type de mutation (95).

d) Prise en charge thérapeutique

Un traitement préventif par périndopril, un IEC, a prouvé son efficacité en 2005 en diminuant la survenue de la cardiomyopathie (FEVG < 45%) à 5 ans (96) et la mortalité à 10 ans (97). Il est indiqué de manière systématique à partir de 10 ans.

Alors que le traitement de l'insuffisance cardiaque est classiquement débuté au stade d'insuffisance cardiaque à FEVG réduite, l'intensification thérapeutique dans la DMD est initiée dès le stade de cardiomyopathie (50) :

- le patient peut être asymptomatique,
- la FEVG est inférieure à 45% (98) ou la FR inférieure à 25% (99),
- elle est associée ou non à une dilatation.

Certaines équipes initient un traitement dès que la fonction ventriculaire est anormale, soit une FRVG < 28% (87) ou une FEVG < 50% (100) ou 55% (87,101,102).

Les classes thérapeutiques utilisées sont alors celles de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite, soit principalement les inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone (IEC, antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïde, inhibiteur du récepteur néprilysine de l'angiotensine) et les inhibiteurs du système nerveux sympathique (bêtabloquant) (94). Il y a peu d'étude randomisée évaluant ces traitements dans la DMD (13).

L'éplérénone, antagoniste du récepteur des minéralocorticoïde, ralentit le déclin de la FEVG à 2 ans chez les patients avec une FEVG < 45% déjà sous bithérapie IEC bêtabloquant (98).

Des recommandations de suivi de l'atteinte cardiaque ont été publiées. Celles du Protocole National de Diagnostic et de Soins préconisent un bilan cardiologique avec électrocardiogramme et ETT au diagnostic puis minimum tous les 2 ans jusqu'à 10 ans, puis annuellement ensuite (42). L'IRM cardiaque n'est pas recommandée devant une absence de validation chez l'enfant. Celles de la DMD Care Considerations Working group actualisées en 2018 préconisent un suivi cardiologique comprenant une consultation avec un cardiologue, un électrocardiogramme et une imagerie cardiaque non-invasive (idéalement IRM cardiaque pour les plus de 6-7 ans, ETT pour les moins de 6 ans) au moment du diagnostic puis annuellement. Le suivi sera rapproché lorsqu'une dysfonction apparaît (50).

e) Effet des interventions sur les échocardiographies

L'évolution cardiaque peut être retardée par :

- les IEC en préventif, comme vu précédemment (96).
- la corticothérapie qui retarde l'apparition de la cardiomyopathie dans des essais non randomisés (70,103,104).

Des essais cliniques sont en cours pour évaluer si les bêtabloquants permettent de retarder la cardiomyopathie. La VNI ne modifierait pas l'évolution cardiaque dans une étude rétrospective mais des études complémentaires sont nécessaires (91).

IV. Lien entre l'atteinte respiratoire et cardiaque

L'évolution de la DMD est de sévérité variable selon les individus, certaines atteintes débutant plus tôt chez un patient donné et plus tardivement chez un autre. L'existence d'une corrélation à l'échelle de la population entre la sévérité des atteintes respiratoires et cardiaque a peu été étudiée dans la littérature. Elle est envisageable car ces deux organes sont affectés par l'absence de dystrophine. De plus, le système cardiovasculaire interagit avec le système pulmonaire.

Melanci et al 1996 ont étudiée l'association des atteintes cardiaques et respiratoires à un stade tardif de la maladie, dans une étude observationnelle de 21 patients DMD. Des signes échocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire étaient présents chez les patients à un stade symptomatique avec une cardiomyopathie dilatée ou une hypoventilation alvéolaire nocturne (105).

4 études à notre connaissance ont cherché à déterminer s'il existait une association dès les stades présymptomatiques.

Une étude transversale de 111 patients montrait une association significative entre la capacité vitale et les intervalles de temps systoliques (ITS), Les ITS évalue la fonction myocardique. Une fonction myocardique altérée évaluée par cette méthode était associée à une CV basse. Cependant, l'impact individuel au long cours chez un même patient de cette association n'a pas été étudié (74). Une étude de 16 patients ne retrouvait pas cette association entre ITS et CV (106).

Dans une étude prospective sur 3 ans de 57 patients DMD, une association faible mais significative a été retrouvée entre la fraction d'éjection du ventricule droit (FEVD) mesuré en IRM cardiaque et la CV (FEVD à 56.9% ± 3.5 lorsque la CV est < 80%, FEVD à 59.2% ± 3.6 lorsque la CV est > 80%, p : 0.025). Il n'y avait pas

d'association entre la FEVD et la force des muscles inspiratoires et expiratoires (107).

Dans une étude rétrospective de 27 patients avec une médiane de suivi de 3,5 ans, les fonctions pulmonaires ont décliné à un rythme comparable et non-significativement différent à la détérioration du ventricule gauche. Les différents paramètres cardiorespiratoires étaient corrélés modérément mais significativement (108).

Problématique

Les atteintes des fonctions respiratoires et cardiaques sont responsables d'une morbi-mortalité sévère dans la DMD (14). Contrairement à l'atteinte des membres, du rachis ou de la déglutition, les atteintes cardiaques et respiratoires ne s'expriment cliniquement (signes d'insuffisances cardiaques et respiratoires) que tardivement, à un stade dépassé où les atteintes sont déjà majeures. La surveillance paraclinique par EFR et ETT est de ce fait indispensable pour un dépistage et une prise en charge précoce. Cependant, les recommandations nationales et internationales basées sur des consensus d'experts imposent une surveillance à un rythme souvent annuel ou bi-annuel, sans tenir compte de l'évolution de chaque patient, ce qui est lourd et peut générer des examens peu informatifs. Déterminer s'il existe un lien significatif entre les atteintes respiratoires et cardiaques pourrait permettre de savoir si la surveillance pourrait être individualisée en fonction, ou si une surveillance systématique reste nécessaire.

Matériel et méthode

I. Objectifs de l'étude

Identifier un lien entre la dégradation de la fonction cardiaque et la dégradation de la fonction respiratoire dans la DMD.

II. Type d'étude

Une étude longitudinale rétrospective a été menée chez des patients atteints de la DMD avec un suivi respiratoire et cardiaque au centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Lille à partir de 1997.

III. Éthique

Cette étude rétrospective ne relevait pas de la loi Jardé. Une déclaration était effectuée auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL). Dans le cadre de la conformité à la méthodologie de référence MR004 de la CNIL, les patients étaient informés de l'utilisation potentielle de leurs données médicales par l'intermédiaire d'un encart systématiquement présent dans les courriers médicaux d'hospitalisation et de consultation, invitant les patients ou leur famille à contacter le CHRU en cas de refus d'utilisation des données. Le recueil de données était anonymisé.

IV. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion concernaient :

- Des patients avec une clinique compatible avec une DMD (garçon, déficit moteur proximal avant 6 ans, élévation de la créatine-kinase, et perte de la marche avant 16 ans) et confirmé génétiquement par une étude du gène DMD.
- Avec un suivi au CHRU de Lille débutant à l'âge pédiatrique.

Le seul critère d'exclusion était l'absence de réalisation d'EFR ou d'ETT.

V. Recueil des données

Une liste des patients a été obtenue à partir de la base de données maladies rares (BaMaRa) pour le centre de Lille. Pour chaque patient, les résultats d'EFR étaient recueillis à partir d'un spiromètre et d'un pléthysmographe. Pour les ETT, les données étaient recueillies à partir du compte-rendu présent dans le dossier informatisé du patient. Les ETT ont été réalisées par échocardiographie bidimensionnelle avec doppler couleur.

Pour mesurer l'atteinte respiratoire, nous avons choisi la CVF en pourcentage de la théorique, normalisée sur l'âge et la taille/l'envergure, car c'est un paramètre validé, qui sert d'indicateur de sévérité dans le suivi (44). Les valeurs théoriques étaient calculées selon les normes de la Global Lung Initiative (<http://gli-calculator.ersnet.org/index.html>). Chez les patients ambulants, la taille réelle était utilisée pour normaliser la CVF, chez les non-ambulants la taille était estimée à partir de l'envergure selon la formule de (109).

Une CVF < 80% de la théorique était considérée comme un syndrome restrictif discret, une CVF < 50% de la théorique comme un syndrome restrictif modéré et une CVF < 30% de la théorique comme un syndrome restrictif sévère.

Pour mesurer l'atteinte cardiaque, nous avons choisi 3 paramètres :

- un paramètre de dilatation : un Z-score du diamètre télédiastolique du ventricule gauche (ZdiamVG) permettant de normaliser sur l'âge (110), Un DTDVG avec un z-score > +2DS était considéré comme une dilatation du VG.
- La fraction de raccourcissement du ventricule gauche (FRVG) qui est un marqueur de la fonction du ventricule gauche, considéré comme reproductible

et reflétant bien l'atteinte (111). Une FR < 28% était considérée comme une dysfonction cardiaque (111).

- La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) qui est également un reflet de la fonction du VG. Comme il y avait plusieurs méthodes de mesure, afin d'avoir un effectif suffisant, nous avons réuni différentes méthodes de mesure (Teicholz, Visuelle, Simpson biplan et Simpson 4 cavités). Ce choix est discutable car différentes méthodes peuvent amener à des valeurs différentes, cependant les seuils de dysfonction sont les mêmes selon les différentes méthodes de mesure (50%), et la même méthode de mesure était fréquemment utilisée chez le même malade dans le suivi. Une FEVG < 50% était considérée comme une dysfonction cardiaque.

VI. Statistiques

Une association entre les atteintes cardiaques et respiratoire a été évaluée par plusieurs méthodes :

- 1) Recherche d'une association entre les paramètres respiratoires et cardiaques. Nous avons utilisé des modèles linéaires mixtes pour étudier les liens entre le paramètre respiratoire (CVF) et chaque paramètre cardiaque (ZdiamVG, FRVG, FEVG) mesuré avec un écart de moins de 6 mois, avec un effet aléatoire patient, et avec une pente et une ordonnée à l'origine variables pour chaque individu. Ce modèle était ajusté sur les facteurs de confusion potentiels (âge, présence d'une corticothérapie au moment de la mesure) qui influent à la fois sur la CVF et l'atteinte cardiaque (10).
- 2) Recherche d'une association entre les déclinés des paramètres respiratoires et cardiaques. Nous avons estimé le déclin avec l'âge des paramètres respiratoire

(CVF) et cardiaque (ZdiamVG, FRVG, FEVG) pour chaque patient à l'aide de modèles linéaires mixtes, utilisés lorsque l'on cherche à mesurer une association entre des mesures répétées dans le temps chez des individus différents. Sur le plan respiratoire, un modèle linéaire mixte prédisant la CVF en fonction de l'âge avec un effet aléatoire patient, avec une pente et une ordonnée à l'origine variables pour chaque individu. Ce modèle était ajusté sur la présence d'une corticothérapie et la présence d'une VNI au moment de la mesure de la CVF, car ces facteurs sont associés avec une augmentation de la CVF (10,66,67). Le coefficient de régression pour l'âge (pente) de chaque patient représentait le déclin de la CVF pour un patient donné. Le déclin cardiaque pour chaque paramètre (ZdiamVG, FRVG, FEVG) était mesuré par la même méthode, mais avec comme facteur d'ajustement la prise d'une corticothérapie, d'un IEC ou d'un bêtabloquant au moment de l'ETT. En cas de déclins significatif sur ces modèles, nous avons recherché une association entre les déclins respiratoires et cardiaques à l'aide d'un modèle linéaire.

- 3) Recherche d'associations entre les âges d'apparition des dysfonctions respiratoires et cardiaques. Nous avons regardé l'âge auquel apparaissait pour chaque sujet une dysfonction respiratoire discrète (définie par une CVF < 80% de la théorique), modérée (définie par une CVF < 50% de la théorique), sévère (définie par une CVF < 30% de la théorique). Nous avons également regardé l'âge auquel apparaissait pour chaque sujet une dysfonction cardiaque évaluée sur la FRVG (définie par une FRVG < 28%), une dysfonction cardiaque évaluée sur la FEVG (définie par une FEVG < 50%), et une dilatation ventriculaire

gauche (définie par un $Z_{diamVG} > 2$). Nous avons ensuite recherché une association entre les âges d'apparition des dysfonctions respiratoires et les âges d'apparition des dysfonctions cardiaques avec des modèles linéaires.

- 4) Enfin, nous avons étudié l'association entre les différents paramètres respiratoires et cardiaques et l'atteinte des membres, évaluée sur l'âge de la perte de la marche, avec des modèles linéaires.

Résultats

I. Description de la population et des examens

Cette étude a inclus 77 patients suivis pour une DMD au CHU de Lille ayant eu au moins une EFR et/ou une ETT entre les 22/04/1997 et 20/07/2022. L'âge moyen des patients était de $13,9 \pm 5.6$ ans, avec des extrêmes entre 1,1 an et 33.9 ans.

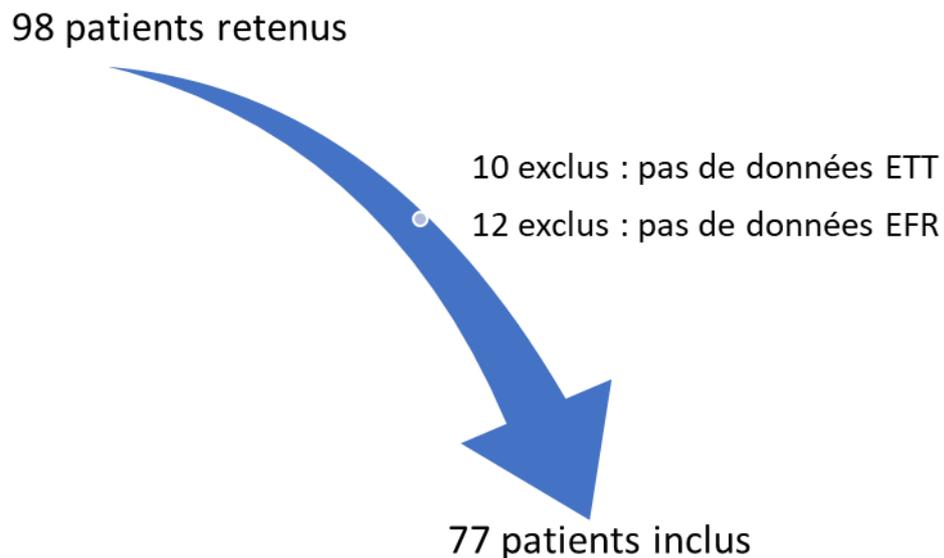


Figure 2 Flow-chart

Concernant les EFR, nous avons recueilli les données de 653 examens ayant eu lieu entre le 24/07/1997 et le 15/03/2022, soit en moyenne 8,3 examens/patient (extrêmes 2 – 17 examens/patient) avec une durée de suivi moyenne de $9,0 \pm 3,7$ ans (extrêmes 1,2 – 19,5). L'âge moyen lors des EFR était de $12,0 \pm 4,0$ ans (extrêmes 3,1 – 26,2 ans).

Concernant les ETT, nous avons recueilli les données de 689 examens ayant eu lieu entre le 22/04/1997 au 29/07/2022, soit en moyenne 8.8 examens/patient (extrêmes 1 - 24 examens/patient) avec une durée de suivi

moyenne de 10,6 +/- 5,2 ans (maximum 21,3 ans). L'âge moyen lors des ETT était de 14,9 +/- 5,9 ans (extrêmes 1,1 - 33,9 ans).

Sur l'ensemble des examens, 67 (87,0%) ont eu au moins un examen EFR ou ETT après la perte de la marche, et 17 sont actuellement décédés à notre connaissance.

II. Recherche d'une association entre les paramètres respiratoires et cardiaques

Nous avons 334 couples d'examens ETT et d'EFR réalisés à moins de 6 mois. Il n'y avait pas d'association de la CVF avec la FRVG ($p = 0,39$; $n = 284$ couples d'examens), la FEVG ($p = 0,71$; $n = 187$ couples d'examens) ni le ZdiamVG ($p = 0,63$, $n = 282$ couples d'examens) après ajustement sur l'âge et la corticothérapie.

III. Recherche d'une association entre les déclin des paramètres respiratoires et cardiaques

Nous avons essayé de mesurer le déclin respiratoire et cardiaque pour chaque patient.

La CVF semblait rester globalement stable à l'échelle du groupe avant 9 ans, puis décroître après 9 ans (Figure 3).

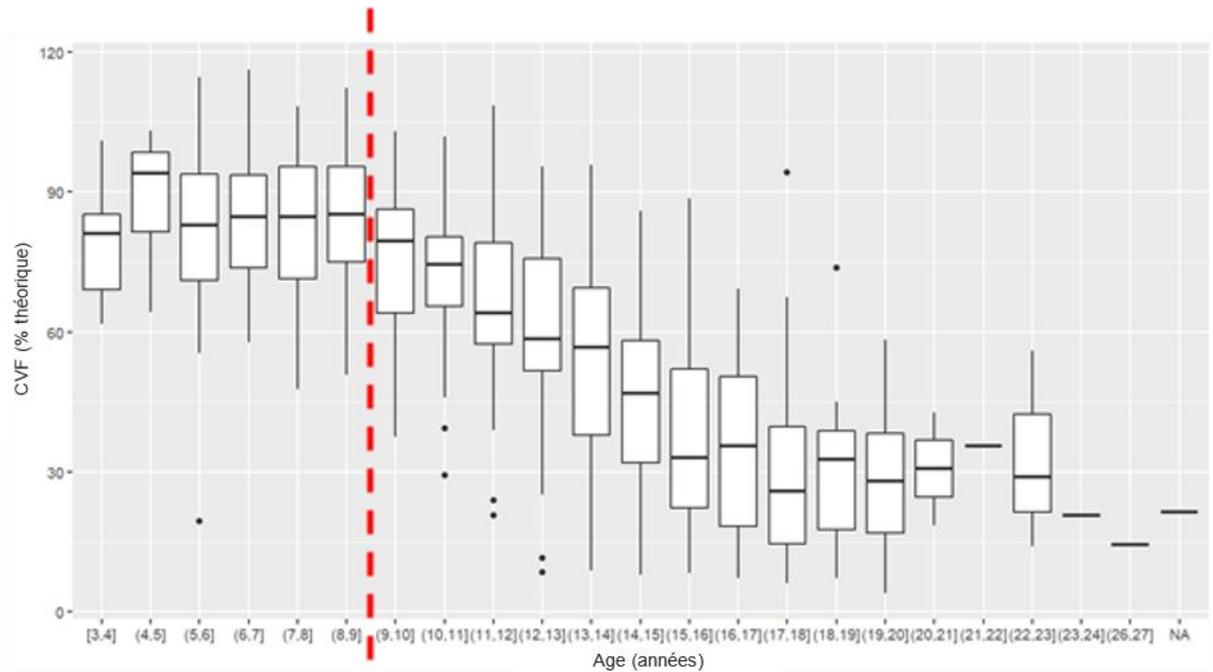


Figure 3 Capacité vitale forcée (CVF) en pourcentage de la théorique en fonction de l'âge.
Ligne pointillée : début de la décroissance de la CVF.

Ceci était confirmé par les modèles linéaires mixtes, qui retrouvaient une diminution non significative de la CVF avec l'âge avant 9 ans ($p = 0,36$, figure, $n = 157$ EFR) puis une diminution significative de la CVF en moyenne de $6,2\%/an$ ($p < 0,0001$, figure, $n = 466$ EFR) (Figure 4). La présence d'une corticothérapie après 9 ans augmentait significativement la CVF de $5,8\%$ en moyenne ($p = 0,0001$) mais pas la présence d'une VNI ($p = 0,23$). On notera que ce dernier modèle était particulièrement prédictif ($R^2 = 0,94$).

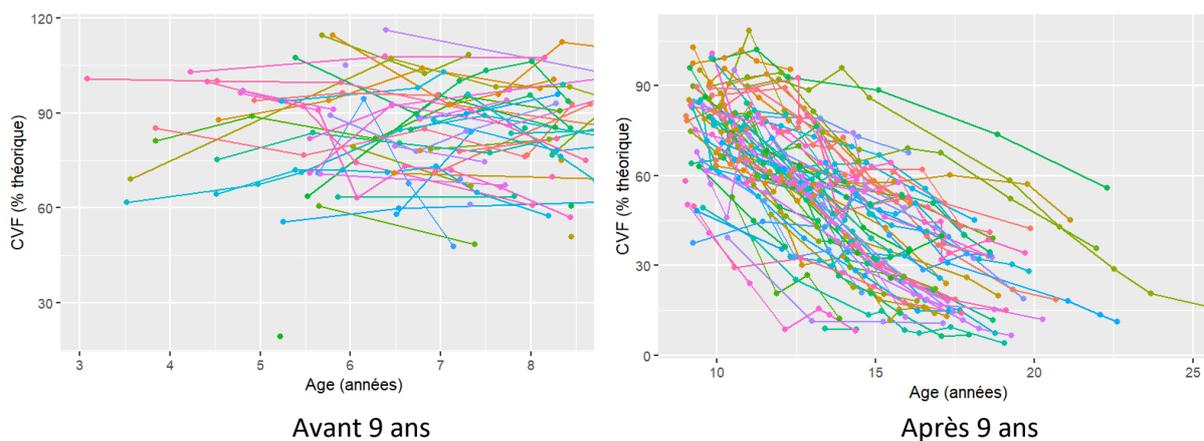


Figure 4 Phase de plateau de la capacité vitale forcée (CVF) en % de la théorique jusqu'à 9 ans puis phase de déclin après 9 ans.

Nous avons ensuite essayé de modéliser le déclin de la fonction cardiaque pour chaque patient. La FEVG semblait à l'échelle du groupe rester stable jusqu'à 11 ans puis diminuer ensuite (Figure 5).

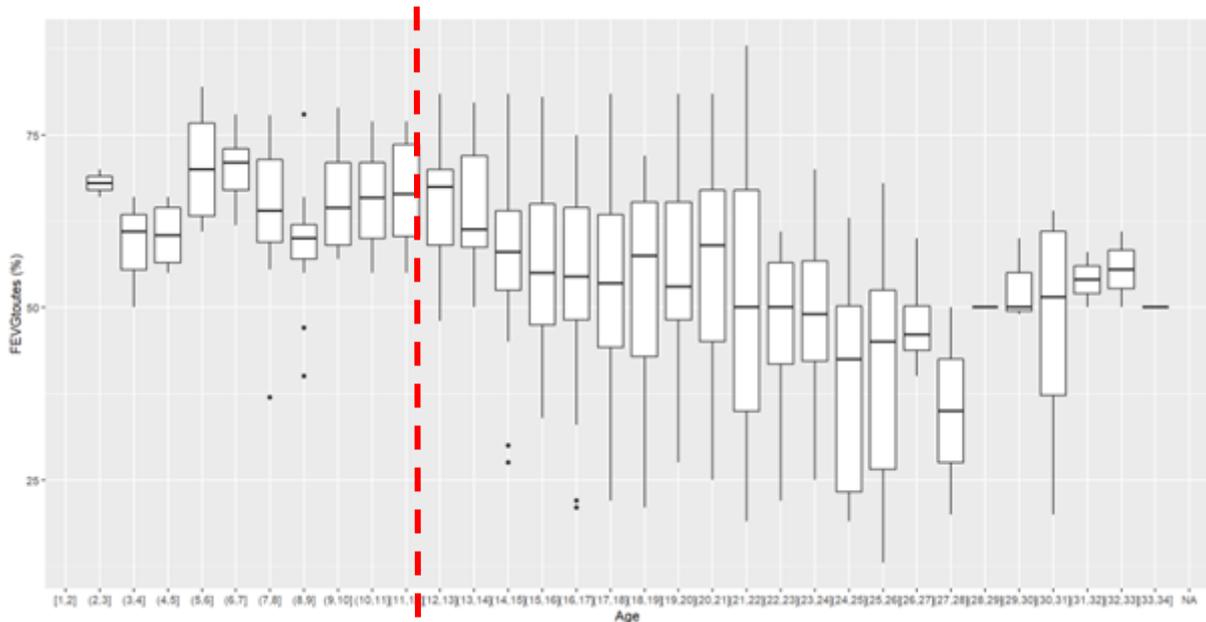


Figure 5 Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) en fonction de l'âge.
Ligne pointillée : début de la décroissance de la FEVG.

Ceci était confirmé par les modèles linéaires mixtes, qui retrouvaient une diminution non significative de la FEVG avec l'âge avant 11 ans ($p = 0,64$, figure, $n = 92$ ETT) puis une diminution significative de la FEVG en moyenne de $0,55\%/an$ ($p = 0,04$, figure, $n = 342$ ETT), en ajustant sur la prise d'une corticothérapie, d'un IEC ou d'un bêta bloquant au moment de l'ETT.

Nous n'avons pas pu estimer le déclin de la FRVG, car si elle semblait à l'échelle du groupe diminuer légèrement après 14 ans, les modèles linéaires ne retrouvaient pas de diminution significative de la FRVG que ce soit à tout âge ($p = 0,86$, $n = 591$ ETT) ou après 14 ans ($p = 0,64$, $n = 295$ ETT).

Nous avons essayé de modéliser la dilatation progressive du ventricule gauche. Le Z-score du diamètre télédiastolique du ventricule gauche semblait à l'échelle du groupe diminuer jusqu'à 14 ans puis augmenter ensuite (Figure 6).

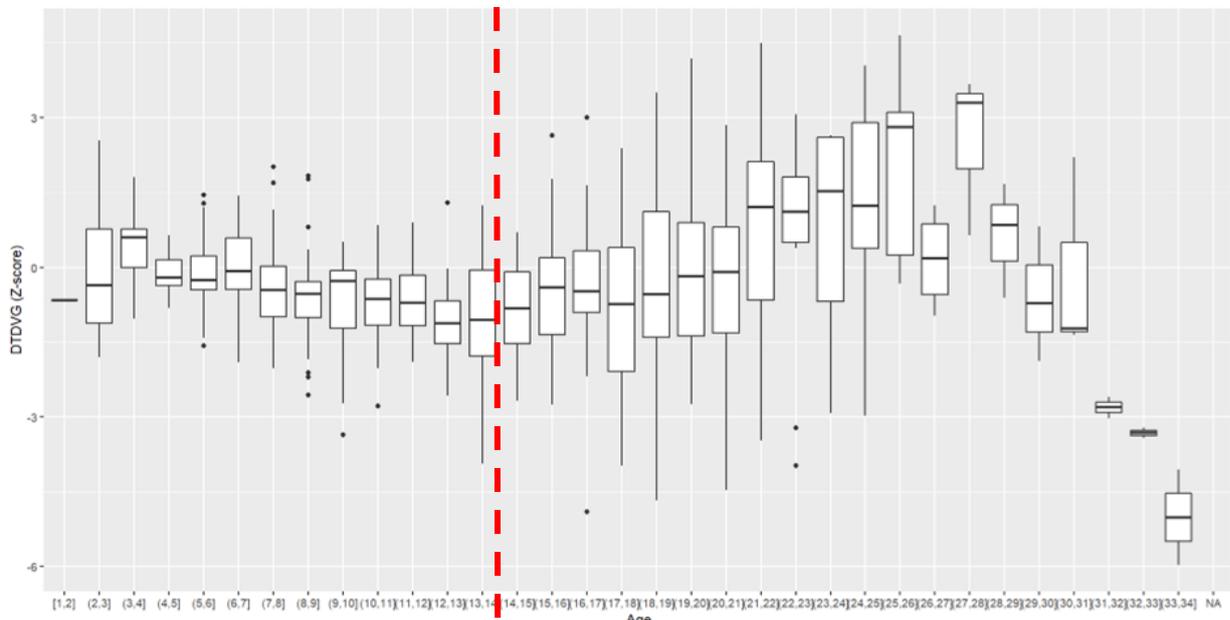


Figure 6 Diamètre télédiastolique du ventricule gauche (DTDVG) en Z score en fonction de l'âge.
Ligne pointillée : diminution du DTDVG jusqu'à 14 ans puis dilatation progressive.

La diminution avant 14 ans était confirmée par les modèles linéaires mixtes qui retrouvaient une diminution significative du Z-score de 0,13/an jusqu'à 14 ans ($p < 0,0001$, $n = 257$ ETT), mais l'augmentation après 14 ans n'était pas significative ($p = 0,20$, $n = 301$ ETT).

Les 2 seuls modèles qui retrouvaient un déclin significatif avec l'âge étaient celui pour la CVF après l'âge de 9 ans et celui pour la FEVG après l'âge de 11 ans, nous avons donc une pente évolutive pour chaque patient pour ces 2 paramètres. Nous n'avons pas retrouvé d'association entre le déclin de la CVF et celui de la FEVG ($p = 0,98$, $n = 66$ patients).

IV. Recherche d'associations entre les âges d'apparition des dysfonctions respiratoires et cardiaques

L'évolution respiratoire était marquée par un âge d'apparition moyen d'une CVF < 80 % à $10,1 \pm 3,0$ ans, (extrêmes : 6,0 ans - 19,2 ans), d'une CVF < 50 % à $14,5 \pm 3,2$ ans, (extrêmes : 7,1 ans - 30,0 ans), et d'une CVF < 30 % à $15,8 \pm 2,8$ ans, (extrêmes 10,6 ans - 22,5 ans).

L'évolution cardiaque était marquée par un âge moyen d'apparition d'une FEVG < 50% à $17,5 \pm 4,6$ ans (extrêmes 7,8 – 29,1 ans), un âge moyen d'apparition d'une FRVG < 28% à $16,5 \pm 4,1$ ans (extrêmes 7,8 – 24,5 ans), et une dilatation du ventricule gauche à un âge moyen de $19,5 \pm 6,2$ ans (extrêmes 2,7 – 30,3 ans).

Si l'on regarde graphiquement l'évolution de la CVF par rapport à la FRVG chez les sujets entre 9 et 18 ans (Figure 7), on voit que 10 sujets installent une dysfonction cardiaque (FRVG < 28%) alors que leur CVF mesurée dans les 6 mois

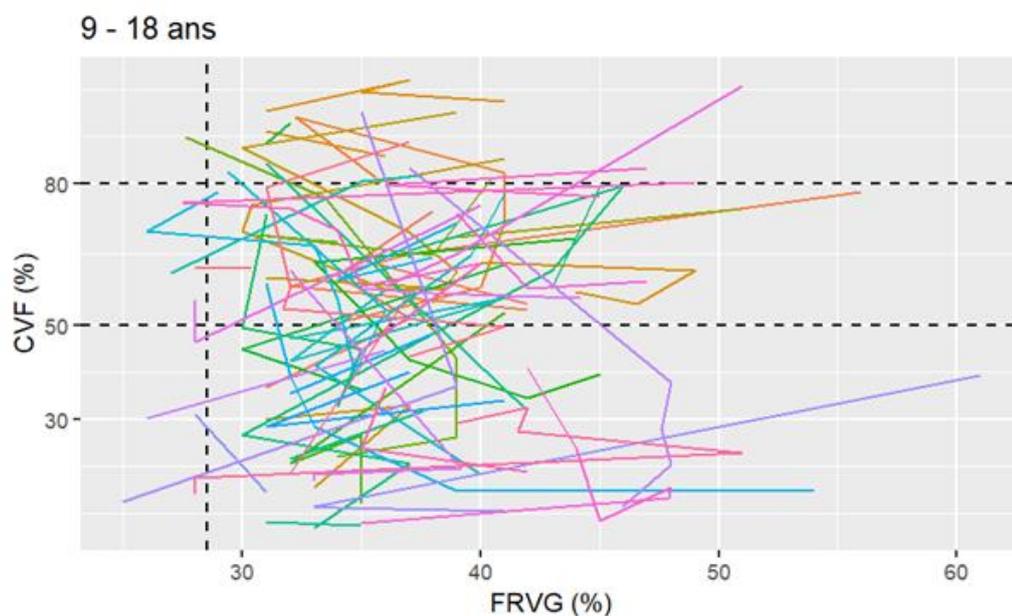


Figure 7 Répartition des dysfonctions respiratoires et cardiaque entre 9 et 15 ans.
Lignes pointillées ordonnées : capacité vitale forcée (CVF) < 80% et < 50%.
Ligne pointillée abscisse : fraction d'éjection du ventricule gauche (FRVG) < 28%.

a des valeurs variables (> 50% chez 5 sujets dont un avec une CVF > 80%, < 50% chez les 5 autres).

Les âges d'apparition d'une dysfonction cardiaque, évalués sur la FRVG ou sur la FEVG, n'étaient pas associés à l'âge d'apparition d'une CVF < 80% (respectivement $p = 0,92$; $n = 14$ patients et $p = 0,95$; $n = 13$ patients), d'une CVF < 50% (respectivement $p = 0,23$; $n = 20$ patients et $p = 0,06$; $n = 22$ patients) ou d'une CVF < 30% (respectivement $p = 0,35$; $n = 9$ patients et $p = 0,50$; $n = 14$ patients).

Il existait une association significative entre l'âge d'apparition d'une dilatation ventriculaire gauche et l'âge d'apparition d'une CVF < 80% ($p = 0.002$, $n = 8$ patients (Figure 8), mais cette relation n'était pas retrouvée avec l'âge d'apparition d'une CVF < 50% ($p = 0,87$; $n = 11$ patients) ni d'une CVF < 30% ($p = 0,18$; $n = 7$ patients).

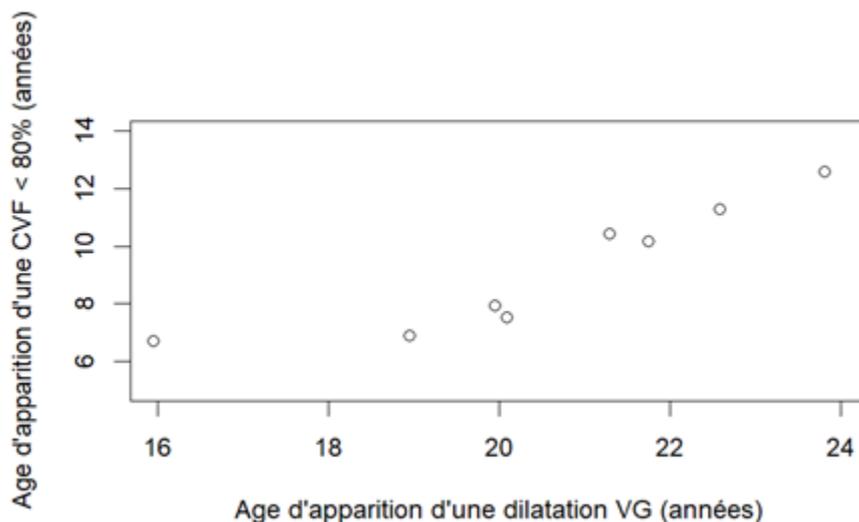


Figure 8 Association entre l'âge d'apparition d'une capacité vitale forcée (CVF) < 80% et l'âge d'apparition d'une dilatation ventriculaire gauche.

V. Recherche d'associations entre les différents paramètres respiratoires et cardiaques et l'atteinte des membres

Nous avons recherché une association entre l'âge de la marche et les différents paramètres respiratoires et cardiaques. L'âge de perte de la marche était associé avec le déclin respiratoire ($p = 0,006$; $n = 66$ patients), l'âge à la première CVF $< 80\%$ ($p = 0,004$; $n = 42$ patients) et à la première CVF $< 50\%$ ($p = 0,002$; $n = 48$ patients), mais pas avec l'âge à la première CVF $< 30\%$ ($p = 0,10$; $n = 30$ patients). L'âge de perte de la marche n'était en revanche associé à aucun paramètre cardiaque : ni avec le déclin de la FEVG ($p = 0,77$; $n = 62$), ni avec l'âge à l'apparition d'une dysfonction cardiaque sur la FRVG ($p = 0,93$; $n = 20$) ou sur la FEVG ($p = 0,27$; $n = 23$), ni avec l'âge à l'apparition d'une dilatation cardiaque ($p = 0,73$; $n = 10$).

Discussion

I. Comparaisons des résultats avec les données de la littérature

a) Absence d'argument pour une association entre EFR et ETT

Nous n'avons observé aucun lien entre l'atteinte des fonctions respiratoires et cardiaques chez nos patients DMD, hormis une association isolée entre l'âge d'apparition d'une dilatation ventriculaire gauche et l'âge d'apparition d'une CVF < 80%. Cependant ce résultat concerne un très faible nombre de patients ($n = 8$) et cette association ne se poursuit pas lorsque le syndrome restrictif s'aggrave. Il s'agit ainsi d'une probable fausse association, liée au hasard.

Une étude trouvait une absence de différence significative entre les taux de déclin de la CVF et de la FEVG et concluait alors à une évolution comparable (108). De plus, la CVF était corrélée modérément ($r = 0,4$) mais significativement à la FEVG (108). Avec un plus grand effectif et une plus grande médiane de suivi, nous n'avons pas retrouvé d'association entre le déclin de la CVF et celui de la FEVG ni entre les valeurs de CVF et de FEVG mesurées concomitamment.

b) Autres associations retrouvées dans la littérature entre les atteintes cardiaques et respiratoires

Des articles ont évalué cette association par des mesures cardiaques non-ETT ou concernant le ventricule droit.

Une association entre des valeurs d'examen respiratoire et cardiaque fait concomitamment (74) était retrouvée dans un article qui suivait comme paramètres cardiaques les ITS. Les ITS peuvent être évalués en ETT couplé à un électrocardiogramme. Le ratio durée de la pré-éjection sur la durée de l'éjection du

ventricule gauche était mesuré et retrouvait une dégradation progressive de la fonction cardiaque (74).

La fonction systolique du ventricule droit est possiblement associée au déclin respiratoire (107), mais nous manquons de données pour savoir si ce résultat permettrait de moduler la surveillance cardiaque en fonction de la sévérité de l'atteinte respiratoire, d'autant plus que la FEVD peut être relativement préservée chez les patients avec une dysfonction systolique du ventricule gauche (112).

Ainsi, l'association entre les atteintes respiratoires et cardiaques existe possiblement mais les paramètres échocardiographiques pourraient ne pas être la meilleure méthode pour l'évaluer.

c) Difficultés à observer le déclin cardiaque dans notre population : une limite de l'ETT ?

L'évolution respiratoire retrouvée dans notre cohorte est similaire à celles décrites dans la littérature (Tableau 1) : le syndrome restrictif est associé à l'âge, avec un déclin de 6,2%/an et la survenue d'une CVF < 50% à 14,5 ans. La CVF < 30% semblait cependant plus précoce (15,8 ans contre 18 ans dans la plupart des articles). Notre population semble ainsi représentative de l'ensemble des DMD. De plus, l'évolution du syndrome restrictif semble stéréotypée à l'échelle d'une cohorte et la CVF un marqueur robuste pour l'évaluer. La CVF a montré son association avec la survenue d'événements respiratoires indésirables dans plusieurs études (36,43–45).

À l'inverse de l'évolution respiratoire, nous n'avons pas retrouvé de franche dégradation des paramètres cardiaques avec l'âge. L'association de la FEVG ou de la FRVG avec l'âge est retrouvée dans plusieurs articles (Tableau 2) cependant

elle n'est pas systématique avec certains articles qui ne retrouvent pas d'association (113). La FEVG est le seul paramètre cardiaque corrélé avec l'âge que nous avons retrouvé et son déclin annuel (0,55%) est dans les estimations basses par rapport à d'autres cohortes (70,84,91). De plus, nous avons retrouvé une labilité de la FEVG et de la FRVG qui peuvent réaugmenter puis rester stable avec les traitements médicaux contrairement aux paramètres respiratoires dont le déclin se poursuit.

Ceci pourrait être en faveur d'une évaluation imparfaite de l'atteinte progressive cardiaque dans la DMD par les paramètres ETT.

Plusieurs limites de la FEVG et de la FRVG peuvent être identifiées : elles n'évaluent pas seulement la fonction myocardique puisqu'elles sont dépendantes de la pré charge et de la post charge, la FRVG n'analyse pas l'ensemble de la cavité ventriculaire et la fiabilité de la FEVG diminue avec la modification de la géométrie du ventricule par les hypokinésies segmentaires, fréquente dans la DMD au cours de son évolution (111,114,115).

L'absence d'association entre les atteintes respiratoire et cardiaque retrouvée dans notre étude, pourrait possiblement être liée aux limites de l'évaluation cardiaque par des paramètres ETT.

Il pourrait être intéressant de déterminer si d'autres paramètres permettent un meilleur suivi de l'atteinte cardiaque progressive dans la DMD puis de déterminer leur association avec l'atteinte respiratoire.

d) Autres méthodes d'évaluation de l'atteinte cardiaque ?

Les techniques de circumferential strain (CS) qui mesurent la déformation du myocarde dans les 3 plans de l'espace, retrouvent, dans une population

pédiatrique de patients DMD, une évolution progressive de la dysfonction cardiaque tandis qu'elle n'est pas détectée par la FEVG (116,117). Le CS peut être mesuré par IRM cardiaque ou par ETT (116,117). Il n'existe pas d'étude à notre connaissance qui étudie l'association entre l'évolution respiratoire et la CS.

Le suivi de la fibrose du myocarde par le temps de rehaussement du gadolinium (LGE) en IRM cardiaque, a montré une association avec la survenue d'événements cardiaques indésirables indépendamment de la présence d'une dysfonction du myocarde évaluée par la FEVG (118) et à un pronostic plus sévère (119). Des essais thérapeutiques utilisant la LGE pour introduire un traitement et suivre son efficacité émergent avec des résultats encourageant (119). Son association avec l'évolution respiratoire n'a pas été étudiée à notre connaissance.

Ces techniques émergentes pourraient être un meilleur reflet de l'évolution de la cardiomyopathie dilatée que les paramètres ETT. Des études complémentaires sont à réaliser pour évaluer leur association avec le pronostic cardiaque et leur relation avec la fonction respiratoire.

- e) Associations de l'âge de perte de la marche avec la fonction respiratoire mais pas cardiaque : une atteinte homogène des muscles striés squelettiques ?

L'absence d'association retrouvée pourrait ainsi être due à une détection insuffisante par nos méthodes actuelles. Cependant des arguments existent en faveur d'une évolution dissociée des atteintes respiratoire et cardiaque.

Nous avons retrouvé une association entre l'âge de la perte de la marche avec l'évolution respiratoire mais pas avec l'atteinte cardiaque. Ceci est cohérent avec la littérature (39). Les muscles des membres et respiratoires sont des muscles striés squelettiques, contrairement au muscle cardiaque fait de cardiomyocytes, qui

ont un aspect histologique, un fonctionnement cellulaire différent (120). Ceci est en faveur d'une évolution dissociée entre l'atteinte des muscles striés squelettiques et du muscle cardiaque.

Un autre argument en faveur d'une évolution dissociée est l'augmentation de la mortalité d'origine cardiaque tandis que celle d'origine respiratoire diminue grâce à la ventilation assistée (86,121).

L'absence d'association retrouvée dans notre étude est en faveur d'une évolution indépendante des fonctions respiratoire et cardiaque, sous réserve d'une possible détection insuffisante de l'atteinte cardiaque progressive par nos méthodes actuelles.

f) Ce que nos résultats suggèrent sur le rythme de suivi des patients DMD

L'âge typique de survenue des dysfonctions respiratoires (CV <50% ; 14,5 ans) et cardiaques (FEVG <50% ; 17 ans) dans notre cohorte étaient similaires à ce qui est retrouvé dans la littérature (Tableau 2). Des dysfonctions précoces sont également possibles, dans notre cohorte 6 patients ont eu une dysfonction respiratoire et 1 patient une dysfonction cardiaque avant 10 ans.

Ainsi, notre étude renforce les recommandations de suivis actuelles :

- un suivi indépendant des EFR et ETT car il n'y a pas d'association retrouvée,
- un suivi précoce et régulier du fait de l'hétérogénéité de ces atteintes,
- un suivi renforcé sur les périodes typiques de survenue des dysfonctions,
- un suivi respiratoire renforcé chez les patients qui ont une perte de la marche précoce.

II. Forces de l'étude

Cette étude présente plusieurs points positifs :

- L'association entre l'atteinte respiratoire et cardiaque chez les patients DMD a peu été étudiée. L'intérêt clinique de cette question est important car le suivi de nos patients pourrait être potentiellement modifié.
- Notre cohorte est représentative des patients DMD suivi dans un centre de référence de maladie neuromusculaire. Le suivi de ces patients est représentatif du suivi recommandé et des évolutions des pratiques de 1997 à 2022.

Notre effectif est conséquent avec une médiane de suivi importante par rapport à la littérature. Nous avons pour une majorité de patient l'ensemble de leur suivi pédiatrique ainsi qu'un suivi à l'âge adulte.

Le suivi EFR et ETT étaient conjoints et rapprochés et réalisés dans les mêmes services ce qui limite les différences inter-centres.

- Nous avons utilisé plusieurs méthodes statistiques pour rechercher le lien entre les EFR et les ETT.

III. Limites de l'étude

Il existe un certain nombre de biais :

- Biais de sélection : Certains patients ont été exclus de notre étude car nous n'avions pas de données EFR ou ETT pour eux, car leur suivi était assuré dans un centre à proximité de leur domicile, différent du CHU de Lille. Il n'est pas impossible que ces patients soient différents des patients suivis au CHU de Lille.
- Biais de confusion : Notre étude a inclus des patients suivis à partir de 1997 jusqu'à 2022. Durant cet intervalle, les recommandations de prise en charge

des patients DMD ont évolués avec notamment l'introduction de la corticothérapie et des IEC en préventifs. Les patients n'ont pas tous reçu les mêmes interventions. Pour prévenir ce biais, nous avons ajusté nos analyses statistiques sur les traitements reçus.

Certaines données n'ont pas été systématiquement recueillies et pouvaient manquer, ce qui fait que certaines analyses n'ont pas été faites sur l'intégralité de la population. Les raisons pour lesquelles certaines données n'ont pas été recueillies, comme une atteinte cognitive ayant gêné la réalisation d'un examen, pourraient être des facteurs de confusion potentiels.

- Biais de classement : Les EFR et les ETT ont été réalisés par plusieurs examinateurs. Les appareils de mesure des ETT et des EFR ont pu changer au cours de l'étude, avec des sensibilités possiblement différentes. Plusieurs méthodes d'estimation de la FEVG ont été utilisées qui peuvent potentiellement amener à des valeurs différentes, cependant les seuils de dysfonction sont les mêmes selon les différentes méthodes de mesure (50%), et la même méthode de mesure était fréquemment utilisée chez le même malade dans le suivi.

Conclusion et perspective

Nous n'avons pas trouvé de lien entre les atteintes du ventricule gauche et la capacité vitale dans une population de 77 patients DMD, mesurées avec les méthodes habituelles de suivi (EFR, ETT). Ce résultat pourrait suggérer que les atteintes du ventricule gauche et respiratoires sont indépendantes, et que les EFR et les ETT doivent être réalisées conjointement et régulièrement dans le suivi.

Ce résultat doit être confirmé sur une population plus importante, et avec d'autres méthodes d'évaluation du ventricule gauche. On ne peut exclure des associations qui existeraient avec d'autres méthodes d'évaluation du ventricule gauche, ou avec des paramètres concernant le ventricule droit.

Bibliographie

1. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 1 juin 2014;24(6):482-91.
2. Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. Dystrophin: The protein product of the duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 24 déc 1987;51(6):919-28.
3. Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and Genetics of Dystrophin and Dystrophin-Related Proteins in Muscle. *Physiological Reviews*. 1 avr 2002;82(2):291-329.
4. Danialou G, Comtois AS, Dudley R, Karpati G, Vincent G, Des Rosiers C, et al. Dystrophin-deficient cardiomyocytes are abnormally vulnerable to mechanical stress-induced contractile failure and injury. *The FASEB Journal*. 2001;15(9):1655-7.
5. McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, Fowler WM, Johnson ER, Kilmer DD, et al. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil*. 1 sept 1995;74(5 Suppl):S70-92.
6. Cohen HJ, Molnar GE, Taft LT. The Genetic Relationship of Progressive Muscular Dystrophy (Duchenne Type) and Mental Retardation. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1968;10(6):754-65.
7. Waite A, Brown SC, Blake DJ. The dystrophin–glycoprotein complex in brain development and disease. *Trends in Neurosciences*. 1 août 2012;35(8):487-96.
8. Desguerre I, Christov C, Mayer M, Zeller R, Becane HM, Bastuji-Garin S, et al. Clinical heterogeneity of duchenne muscular dystrophy (DMD): definition of sub-phenotypes and predictive criteria by long-term follow-up. *PLoS One*. 2009;4(2):e4347.
9. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscular Disorders*. 1 déc 2002;12(10):926-9.
10. 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.
11. 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. *The Lancet Neurology*. 1 mars 2018;17(3):251-67.
12. Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax*. 1 juill 2012;67(Suppl 1):i1-40.
13. Kipke J, Birnkrant DJ, Jin JB, Aneja A, Bahler RC. A systematic review of pharmacologic therapies for the cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol*. avr 2021;56(4):782-95.

14. Landfeldt E, Thompson R, Sejersen T, McMillan HJ, Kirschner J, Lochmüller H. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* juill 2020;35(7):643-53.
15. Birnkrant DJ, Bello L, Butterfield RJ, Carter JC, Cripe LH, Cripe TP, et al. Cardiorespiratory management of Duchenne muscular dystrophy: emerging therapies, neuromuscular genetics, and new clinical challenges. *The Lancet Respiratory Medicine.* 1 avr 2022;10(4):403-20.
16. Rideau Y, Jankowski LW, Grellet J. Respiratory function in the muscular dystrophies. *Muscle Nerve.* avr 1981;4(2):155-64.
17. Benditt JO. The Neuromuscular Respiratory System: Physiology, Pathophysiology, and a Respiratory Care Approach to Patients. *Respiratory Care.* 1 août 2006;51(8):829-39.
18. Fauroux B, Khirani S, Griffon L, Teng T, Lanzeray A, Amaddeo A. Non-invasive Ventilation in Children With Neuromuscular Disease. *Frontiers in Pediatrics* [Internet]. 2020 [cité 14 sept 2022];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00482>
19. Malik V, Smith D, Lee-Chiong T. Respiratory Physiology During Sleep. *Sleep Medicine Clinics.* 1 sept 2012;7(3):497-505.
20. Allen J. Pulmonary complications of neuromuscular disease: A Respiratory mechanics perspective. *Paediatric Respiratory Reviews.* 1 mars 2010;11(1):18-23.
21. Bergofsky EH. Respiratory failure in disorders of the thoracic cage. *Am Rev Respir Dis.* avr 1979;119(4):643-69.
22. Voulgaris A, Antoniadou M, Agrafiotis M, Steiropoulos P. Respiratory Involvement in Patients with Neuromuscular Diseases: A Narrative Review. *Pulmonary Medicine.* 26 déc 2019;2019:e2734054.
23. Barbe F, Quera-Salva MA, McCann C, Gajdos P, Raphael JC, Lattre J de, et al. Sleep-related respiratory disturbances in patients with Duchenne muscular dystrophy. *European Respiratory Journal.* 1 août 1994;7(8):1403-8.
24. Khan Y, Heckmatt JZ. Obstructive apnoeas in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax.* 1 févr 1994;49(2):157-61.
25. Sawnani H, Thampratankul L, Szczesniak RD, Fenchel MC, Simakajornboon N. Sleep Disordered Breathing in Young Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *The Journal of Pediatrics.* 1 mars 2015;166(3):640-645.e1.
26. White JE, Drinnan MJ, Smithson AJ, Griffiths CJ, Gibson GJ. Respiratory muscle activity and oxygenation during sleep in patients with muscle weakness. *European Respiratory Journal.* 1 mai 1995;8(5):807-14.
27. Fauroux B, Khirani S. Neuromuscular disease and respiratory physiology in children: Putting lung function into perspective. *Respirology.* 2014;19(6):782-91.
28. Tobin MJ, Perez W, Guenther SM, Semmes BJ, Mador MJ, Allen SJ, et al. The pattern of breathing during successful and unsuccessful trials of weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* déc 1986;134(6):1111-8.

29. Bégin R, Bureau MA, Lupien L, Lemieux B. Control of breathing in Duchenne's muscular dystrophy. *The American Journal of Medicine*. 1 août 1980;69(2):227-34.
30. Hutchinson D, Whyte K. Neuromuscular disease and respiratory failure. *Practical Neurology*. 1 août 2008;8(4):229-37.
31. Prigent H, Lejaille M, Falaize L, Louis A, Ruquet M, Fauroux B, et al. Assessing inspiratory muscle strength by sniff nasal inspiratory pressure. *Neurocrit Care*. 2004;1(4):475-8.
32. Wolfe LF, Benditt JO, Aboussouan L, Hess DR, Coleman JM, Gay PC, et al. Optimal NIV Medicare Access Promotion: Patients With Thoracic Restrictive Disorders: A Technical Expert Panel Report From the American College of Chest Physicians, the American Association for Respiratory Care, the American Academy of Sleep Medicine, and the American Thoracic Society. *Chest*. 1 nov 2021;160(5):e399-408.
33. Nève V, Cuisset JM, Edmé JL, Carpentier A, Howsam M, Leclerc O, et al. Sniff nasal inspiratory pressure in the longitudinal assessment of young Duchenne muscular dystrophy children. *European Respiratory Journal*. 1 sept 2013;42(3):671-80.
34. Kurz LT, Mubarak SJ, Schultz P, Park SM, Leach J. Correlation of scoliosis and pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop*. 1 juill 1983;3(3):347-53.
35. 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. *Lancet*. 3 févr 2018;391(10119):451-61.
36. Phillips MF, Quinlivan RCM, Edwards RHT, Calverley PMA. Changes in Spirometry Over Time as a Prognostic Marker in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2001;164(12):2191-4.
37. Steffensen BF, Lyager S, Werge B, Rahbek J, Mattsson E. Physical capacity in non-ambulatory people with Duchenne muscular dystrophy or spinal muscular atrophy: a longitudinal study. *Developmental Medicine and Child Neurology*. sept 2002;44(9):623-32.
38. Gayraud J, Ramonatxo M, Rivier F, Humberclaude V, Petrof B, Matecki S. Ventilatory parameters and maximal respiratory pressure changes with age in Duchenne muscular dystrophy patients. *Pediatric Pulmonology*. 2010;45(6):552-9.
39. Humberclaude 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*. 1 mars 2012;16(2):149-60.
40. Camela F, Gallucci M, Ricci G. Cough and airway clearance in Duchenne muscular dystrophy. *Paediatric Respiratory Reviews*. 1 août 2019;31:35-9.
41. Kravitz RM. Airway Clearance in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics*. 1 mai 2009;123(Supplement_4):S231-5.
42. Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de Soins : Dystrophie Musculaire de Duchenne [Internet]. 2019 [cité 20 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3121365/fr/dystrophie-musculaire-de-duchenne

43. Mellies U, Ragette R, Schwake C, Boehm H, Voit T, Teschler H. Daytime predictors of sleep disordered breathing in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disorders*. 1 févr 2003;13(2):123-8.
44. Ragette R, Mellies U, Schwake C, Voit T, Teschler H. Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies. *Thorax*. 1 août 2002;57(8):724-8.
45. Toussaint M, Steens M, Soudon P. Lung Function Accurately Predicts Hypercapnia in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. *Chest*. 1 févr 2007;131(2):368-75.
46. Dohna-Schwake C, Ragette R, Teschler H, Voit T, Mellies U. Predictors of severe chest infections in pediatric neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disorders*. 1 mai 2006;16(5):325-8.
47. Szabo SM, Gooch KL, Mickle AT, Salhany RM, Connolly AM. The impact of genotype on outcomes in individuals with Duchenne muscular dystrophy: A systematic review. *Muscle & Nerve*. 2022;65(3):266-77.
48. Tzeng AC, Bach JR. Prevention of Pulmonary Morbidity for Patients With Neuromuscular Disease. *Chest*. 1 nov 2000;118(5):1390-6.
49. Molgat-Seon Y, Hannan LM, Dominelli PB, Peters CM, Fougere RJ, McKim DA, et al. Lung volume recruitment acutely increases respiratory system compliance in individuals with severe respiratory muscle weakness. *ERJ Open Research* [Internet]. 1 janv 2017 [cité 12 sept 2022];3(1). Disponible sur: <https://openres.ersjournals.com/content/3/1/00135-2016>
50. 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. *The Lancet Neurology*. 1 avr 2018;17(4):347-61.
51. Chiou M, Bach J, Jethani L, Gallagher M. Active lung volume recruitment to preserve vital capacity in Duchenne muscular dystrophy. *J Rehabil Med*. 2017;49(1):49-53.
52. McKim DA, Katz SL, Barrowman N, Ni A, LeBlanc C. Lung Volume Recruitment Slows Pulmonary Function Decline in Duchenne Muscular Dystrophy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1 juill 2012;93(7):1117-22.
53. Katz SL, Barrowman N, Monsour A, Su S, Hoey L, McKim D. Long-Term Effects of Lung Volume Recruitment on Maximal Inspiratory Capacity and Vital Capacity in Duchenne Muscular Dystrophy. *Annals ATS*. févr 2016;13(2):217-22.
54. Katz SL, Mah JK, McMillan HJ, Campbell C, Bijelić V, Barrowman N, et al. Routine lung volume recruitment in boys with Duchenne muscular dystrophy: a randomised clinical trial. *Thorax*. 1 août 2022;77(8):805-11.
55. Chatwin M, Toussaint M, Gonçalves MR, Sheers N, Mellies U, Gonzales-Bermejo J, et al. Airway clearance techniques in neuromuscular disorders: A state of the art review. *Respiratory Medicine*. 1 mars 2018;136:98-110.
56. Chatwin M, Ross E, Hart N, Nickol AH, Polkey MI, Simonds AK. Cough augmentation with mechanical insufflation/exsufflation in patients with neuromuscular weakness. *European Respiratory Journal*. 1 mars 2003;21(3):502-8.

57. Fauroux B, Guillemot N, Aubertin G, Nathan N, Labit A, Clément A, et al. Physiologic Benefits of Mechanical Insufflation-Exsufflation in Children With Neuromuscular Diseases. *Chest*. 1 janv 2008;133(1):161-8.
58. Vianello A, Corrado A, Arcaro G, Gallan F, Ori C, Minuzzo M, et al. Mechanical Insufflation–Exsufflation Improves Outcomes for Neuromuscular Disease Patients with Respiratory Tract Infections. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. févr 2005;84(2):83-8.
59. Amaddeo A, Frapin A, Fauroux B. Long-term non-invasive ventilation in children. *The Lancet Respiratory Medicine*. 1 déc 2016;4(12):999-1008.
60. Sheehan DW, Birnkrant DJ, Benditt JO, Eagle M, Finder JD, Kissel J, et al. Respiratory Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics*. 1 oct 2018;142(Supplement_2):S62-71.
61. Amaddeo A, Moreau J, Frapin A, Khirani S, Felix O, Fernandez-Bolanos M, et al. Long term continuous positive airway pressure (CPAP) and noninvasive ventilation (NIV) in children: Initiation criteria in real life. *Pediatr Pulmonol*. sept 2016;51(9):968-74.
62. Goldberg A. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest*. 1 août 1999;116(2):521-34.
63. Raphael JC, Chevret S, Chastang C, Bouvet F, the French Multicentre Cooperative Group on Home Mechanical Ventilation Assistance in Duchenne de Boulogne Muscular Dystrophy. Randomised trial of preventive nasal ventilation in Duchenne muscular dystrophy. *The Lancet*. 25 juin 1994;343(8913):1600-4.
64. Young HK, Lowe A, Fitzgerald DA, Seton C, Waters KA, Kenny E, et al. Outcome of noninvasive ventilation in children with neuromuscular disease. *Neurology*. 16 janv 2007;68(3):198-201.
65. Katz S, Selvadurai H, Keilty K, Mitchell M, MacLusky I. Outcome of non-invasive positive pressure ventilation in paediatric neuromuscular disease. *Archives of Disease in Childhood*. 1 févr 2004;89(2):121-4.
66. Santos DB, Vaugier I, Boussaïd G, Orlikowski D, Prigent H, Lofaso F. Impact of Noninvasive Ventilation on Lung Volumes and Maximum Respiratory Pressures in Duchenne Muscular Dystrophy. *Respiratory Care*. 1 nov 2016;61(11):1530-5.
67. Vianello A, Bevilacqua M, Salvador V, Cardaioli C, Vincenti E. Long-term nasal intermittent positive pressure ventilation in advanced Duchenne's muscular dystrophy. *Chest*. févr 1994;105(2):445-8.
68. Griggs RC, Moxley RT III, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Pestronk A, et al. Prednisone in Duchenne Dystrophy: A Randomized, Controlled Trial Defining the Time Course and Dose Response. *Archives of Neurology*. 1 avr 1991;48(4):383-8.
69. Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, Brooke MH, Fenichel GM, Miller JP, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med*. 15 juin 1989;320(24):1592-7.

70. Schram G, Fournier A, Leduc H, Dahdah N, Therien J, Vanasse M, et al. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol.* 5 mars 2013;61(9):948-54.
71. McDonald CM, Gordish-Dressman H, Henricson EK, Duong T, Joyce NC, Jhavar S, et al. Longitudinal pulmonary function testing outcome measures in Duchenne muscular dystrophy: Long-term natural history with and without glucocorticoids. *Neuromuscular Disorders.* 1 nov 2018;28(11):897-909.
72. 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. *Neuromuscul Disord.* juin 2007;17(6):470-5.
73. Kinnear WJ, Kinnear GC, Watson L, Webb JK, Johnston ID. Pulmonary function after spinal surgery for idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 1 juin 1992;17(6):708-13.
74. Chenard AA, Becane HM, Tertrain F, Weiss YA. Systolic time intervals in duchenne muscular dystrophy: evaluation of left ventricular performance. *Clinical Cardiology.* 1988;11(6):407-11.
75. Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol.* mars 1990;26(3):271-7.
76. Frankel KA, Rosser RJ. The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: Epimyocardial fibrosis. *Human Pathology.* 1 juill 1976;7(4):375-86.
77. Verhaert D, Richards K, Rafael-Fortney JA, Raman SV. Cardiac Involvement in Patients With Muscular Dystrophies. *Circulation: Cardiovascular Imaging.* janv 2011;4(1):67-76.
78. Perloff JK, Roberts WC, de Leon AC, O'Doherty D. The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy: An electrocardiographic-pathologic correlative study. *The American Journal of Medicine.* 1 févr 1967;42(2):179-88.
79. Manning GW, Cropp GJ. THE ELECTROCARDIOGRAM IN PROGRESSIVE MUSCULAR DYSTROPHY. *Br Heart J.* juill 1958;20(3):416-20.
80. Thomas TO, Morgan TM, Burnette WB, Markham LW. Correlation of Heart Rate and Cardiac Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol.* 1 oct 2012;33(7):1175-9.
81. Lanza GA, Dello Russo A, Giglio V, De Luca L, Messano L, Santini C, et al. Impairment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy: relationship to myocardial and respiratory function. *Am Heart J.* mai 2001;141(5):808-12.
82. Hunsaker RH, Fulkerson PK, Barry FJ, Lewis RP, Leier CV, Unverferth DV. Cardiac function in Duchenne's muscular dystrophy: Results of 10-year follow-up study and noninvasive tests. *The American Journal of Medicine.* 1 août 1982;73(2):235-8.
83. Spurney CF. Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy: current understanding and future directions. *Muscle Nerve.* juill 2011;44(1):8-19.
84. Wang M, Birnkrant DJ, Super DM, Jacobs IB, Bahler RC. Progressive left ventricular dysfunction and long-term outcomes in patients with Duchenne muscular dystrophy receiving cardiopulmonary therapies. *Open Heart.* 1 mars 2018;5(1):e000783.

85. Groh WJ. Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Heart Rhythm*. nov 2012;9(11):1890-5.
86. Birnkrant DJ, Ararat E, Mhanna MJ. Cardiac phenotype determines survival in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatric Pulmonology*. 2016;51(1):70-6.
87. Spurney C, Shimizu R, Morgenroth LP, Kolski H, Gordish-Dressman H, Clemens PR, et al. Cooperative International Neuromuscular Research Group Duchenne Natural History Study demonstrates insufficient diagnosis and treatment of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. août 2014;50(2):250-6.
88. van den Bergen JC, Ginjaar HB, van Essen AJ, Pangalila R, de Groot IJM, Wijkstra PJ, et al. Forty-Five Years of Duchenne Muscular Dystrophy in The Netherlands. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 1 janv 2014;1(1):99-109.
89. Ashwath ML, Jacobs IB, Crowe CA, Ashwath RC, Super DM, Bahler RC. Left ventricular dysfunction in duchenne muscular dystrophy and genotype. *Am J Cardiol*. 15 juill 2014;114(2):284-9.
90. Yamamoto T, Awano H, Zhang Z, Sakuma M, Kitaaki S, Matsumoto M, et al. Cardiac Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy Is Less Frequent in Patients With Mutations in the Dystrophin Dp116 Coding Region Than in Other Regions. *Circ Genom Precis Med*. janv 2018;11(1):e001782.
91. James KA, Gralla J, Ridall LA, Do TN, Czaja AS, Mourani PM, et al. Left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Cardiol Young*. févr 2020;30(2):171-6.
92. Choudhry S, Puri K, Denfield SW. An Update on Pediatric Cardiomyopathy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 25 juin 2019;21(8):36.
93. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 14 juin 2016;37(23):1850-8.
94. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 21 sept 2021;42(36):3599-726.
95. Wahbi K. Aspects cardiologiques des dystrophinopathies. *Archives de Pédiatrie*. 1 déc 2015;22(12, Supplement 1):12S37-41.
96. Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksman G, B écane HM. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Journal of the American College of Cardiology*. 15 mars 2005;45(6):855-7.
97. Duboc D, Meune C, Pierre B, Wahbi K, Eymard B, Toutain A, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *American Heart Journal*. 1 sept 2007;154(3):596-602.
98. Raman SV, Hor KN, Mazur W, Halnon NJ, Kissel JT, He X, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. févr 2015;14(2):153-61.

99. Kajimoto H, Ishigaki K, Okumura K, Tomimatsu H, Nakazawa M, Saito K, et al. Beta-blocker therapy for cardiac dysfunction in patients with muscular dystrophy. *Circ J.* août 2006;70(8):991-4.
100. Rhodes J, Margossian R, Darras BT, Colan SD, Jenkins KJ, Geva T, et al. Safety and Efficacy of Carvedilol Therapy for Patients with Dilated Cardiomyopathy Secondary to Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol.* 1 mars 2008;29(2):343-51.
101. Allen HD, Flanigan KM, Thrush PT, Dvorchik I, Yin H, Canter C, et al. A randomized, double-blind trial of lisinopril and losartan for the treatment of cardiomyopathy in duchenne muscular dystrophy. *PLoS Curr.* 12 déc 2013;5:ecurrents.md.2cc69a1dae4be7dfe2bcb420024ea865.
102. Viollet L, Thrush PT, Flanigan KM, Mendell JR, Allen HD. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and/or Beta Blockers on the Cardiomyopathy in Duchenne Muscular Dystrophy. *The American Journal of Cardiology.* 1 juill 2012;110(1):98-102.
103. Barber BJ, Andrews JG, Lu Z, West NA, Meaney FJ, Price ET, et al. Oral Corticosteroids and Onset of Cardiomyopathy in Duchenne Muscular Dystrophy. *The Journal of Pediatrics.* 1 oct 2013;163(4):1080-1084.e1.
104. Trucco F, Domingos JP, Tay CG, Ridout D, Maresh K, Munot P, et al. Cardiorespiratory Progression Over 5 Years and Role of Corticosteroids in Duchenne Muscular Dystrophy: A Single-Site Retrospective Longitudinal Study. *Chest.* oct 2020;158(4):1606-16.
105. Melacini P, Vianello A, Villanova C, Fanin M, Miorin M, Angelini C, et al. Cardiac and respiratory involvement in advanced stage Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* oct 1996;6(5):367-76.
106. Bäckman E, Nylander E. The heart in Duchenne muscular dystrophy: a non-invasive longitudinal study. *European Heart Journal.* 1 sept 1992;13(9):1239-44.
107. Mehmood M, Ambach SA, Taylor MD, Jefferies JL, Raman SV, Taylor RJ, et al. Relationship of Right Ventricular Size and Function with Respiratory Status in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol.* juin 2016;37(5):878-83.
108. Khokhar A, Nair A, Midya V, Kumar A, Sinharoy A, Ahmad TA, et al. Association between pulmonary function and left ventricular volume and function in duchenne muscular dystrophy. *Muscle & Nerve.* 2019;60(3):286-91.
109. Quanjer PH, Capderou A, Mazicioglu MM, Aggarwal AN, Banik SD, Popovic S, et al. All-age relationship between arm span and height in different ethnic groups. *Eur Respir J.* oct 2014;44(4):905-12.
110. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* août 2008;21(8):922-34.
111. Spurney CF, McCaffrey FM, Cnaan A, Morgenroth LP, Ghelani SJ, Gordish-Dressman H, et al. Feasibility and Reproducibility of Echocardiographic Measures in Children with Muscular Dystrophies. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 1 août 2015;28(8):999-1008.

112. Mehmood M, Hor KN, Al-Khalidi HR, Benson DW, Jefferies JL, Taylor MD, et al. Comparison of right and left ventricular function and size in Duchenne muscular dystrophy. *European Journal of Radiology*. 1 oct 2015;84(10):1938-42.
113. Farah MG, Evans EB, Vignos PJ. Echocardiographic evaluation of left ventricular function in Duchenne's muscular dystrophy. *Am J Med*. août 1980;69(2):248-54.
114. Markham LW, Spicer RL, Khoury PR, Wong BL, Mathews KD, Cripe LH. Steroid Therapy and Cardiac Function in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol*. 1 déc 2005;26(6):768-71.
115. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, Canter CE, Cripe LH, Duan D, et al. Contemporary Cardiac Issues in Duchenne Muscular Dystrophy. *Circulation*. 5 mai 2015;131(18):1590-8.
116. Hagenbuch SC, Gottliebson WM, Wansapura J, Mazur W, Fleck R, Benson DW, et al. Detection of Progressive Cardiac Dysfunction by Serial Evaluation of Circumferential Strain in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. *The American Journal of Cardiology*. 15 mai 2010;105(10):1451-5.
117. Ryan TD, Taylor MD, Mazur W, Cripe LH, Pratt J, King EC, et al. Abnormal Circumferential Strain is Present in Young Duchenne Muscular Dystrophy Patients. *Pediatr Cardiol*. 1 juin 2013;34(5):1159-65.
118. Florian A, Ludwig A, Engelen M, Waltenberger J, Rösch S, Sechtem U, et al. Left ventricular systolic function and the pattern of late-gadolinium-enhancement independently and additively predict adverse cardiac events in muscular dystrophy patients. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 25 sept 2014;16(1):81.
119. Silva MC, Magalhães TA, Meira ZMA, Rassi CHRE, Andrade AC de S, Gutierrez PS, et al. Myocardial Fibrosis Progression in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 1 févr 2017;2(2):190-9.
120. Florczyk-Soluch U, Polak K, Dulak J. The multifaceted view of heart problem in Duchenne muscular dystrophy. *Cell Mol Life Sci*. 1 juill 2021;78(14):5447-68.
121. Kieny P, Chollet S, Delalande P, Le Fort M, Magot A, Pereon 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*. 1 sept 2013;56(6):443-54.

AUTEUR : Nom : Loubens

Prénom : Sébastien

Date de soutenance : Lundi 17 octobre 2022 à 14 heures

Titre de la thèse : Association des évolutions cardiaque et respiratoire dans la dystrophie musculaire de Duchenne, étude rétrospective d'une cohorte lilloise

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Pédiatrie, myologie

DES + spécialité : Pédiatrie, option neuropédiatrie

Mots-clés : Dystrophie musculaire de Duchenne, histoire naturelle, cardiomyopathie, insuffisance respiratoire, exploration fonctionnelle respiratoire, échocardiographie.

Résumé :

Introduction : Au cours d'une dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) survient une atteinte respiratoire suivie par les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et une atteinte cardiaque suivie par échocardiographie (ETT). Le lien entre ces atteintes n'a peu été étudié, son existence permettrait d'adapter le suivi de ces patients. Nous avons étudié le lien entre la dégradation de la fonction cardiaque et la dégradation de la fonction respiratoire dans la DMD.

Méthode : Nous avons inclus 77 patients DMD suivis au CHU de Lille ayant eu un suivi par EFR et ETT entre 1997 et 2022. La médiane de suivi était de 10 ans. Nous avons utilisé la capacité vitale forcée (CVF) pour évaluer l'atteinte respiratoire et la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), la fraction de raccourcissement du ventricule gauche (FRVG) et le diamètre télédiastolique du ventricule gauche (DTDVG) pour l'atteinte cardiaque.

Résultats : La CVF n'était pas associée à la FRVG. Les déclins de la CVF n'étaient pas associés à ceux de la FRVG ou de la FEVG. Les âges à différentes étapes de CVF (80, 50, 30%) n'étaient pas associés à l'âge de l'installation d'une dysfonction cardiaque (FEVG < 50%, FRVG < 28%). L'âge de perte de marche était associé avec la fonction respiratoire mais pas cardiaque. La seule association retrouvée était entre l'âge d'apparition d'une dilatation ventriculaire gauche et l'âge d'apparition d'une CVF < 80% qui ne se confirmait pas pour les CVF < 50% et < 30%.

Conclusion : Nous n'avons observé aucun lien fort entre l'atteinte des fonctions respiratoires et cardiaques mesurés par EFR et ETT chez nos patients DMD. Les évolutions cardiaques et respiratoires semblent donc indépendantes et les EFR et les ETT doivent être réalisées conjointement et régulièrement dans le suivi.

Composition du Jury :

Président : Pr Sylvie Nguyen The Tich

Assesseurs : Dr Alexandra Binoche, Dr Ali Houeijeh

Directeur de thèse : Dr Jean-Baptiste Davion