

# REGISTRE DES MALADIES NEUROMUSCULAIRES (BNMDR)

RÉSULTATS 2013 ET TENDANCES DEPUIS 2010

AUTEURS

Mme Anna Roy

Dr Viviane Van Casteren

Service Etude des Soins de Santé | **Novembre 2014** | **Bruxelles, Belgique**

Editeur responsable : Dr Johan Peeters, Directeur général | Rue J. Wytsman 14 | 1050 Bruxelles

N° de référence interne : Epi Report : 40

N° de dépôt: D/2014/2505/62

## REMERCIEMENTS

### Conseillers scientifiques

Prof. Dr P. Van den Bergh, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles

Prof. Dr P. Van Damme, Universitair Ziekenhuis Leuven, Louvain

### Contributeurs, membres du Conseil Scientifique BNMDR

Mr J. Boydens, INAMI, Bruxelles

Dr J. Baets, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Anvers

Dr J. De Bleecker, Universitair Ziekenhuis Gent, Gand

Prof. Dr B. Ceulemans, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Anvers

Dr F. Christiaens, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles

Prof. Dr P. De Jonghe, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Anvers

Prof. Dr L. De Meirleir, Universitair Ziekenhuis Brussel, Bruxelles

Prof. Dr L. De Waele, Universitair Ziekenhuis Leuven, Louvain

Dr J. Haan, Universitair Ziekenhuis Brussel – site Inkendaal, Bruxelles

Prof. Dr N. Goemans, Universitair Ziekenhuis Leuven, Louvain

Dr A. Maertens De Noordhout, CHR de la Citadelle, Liège

Dr G. Remiche, ULB Hôpital Erasme, Bruxelles

Dr L. Servais, CHR de la Citadelle, Liège

Dr K. Smets, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Anvers

Prof. Dr Y. Sznajder, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles

Prof. Dr R. Van Coster, Universitair Ziekenhuis Gent, Gand

Dr V. Van Parijs, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles

### Encodeurs pour BNMDR

Mme. M-C Bardèche, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles

Mme. S. Baré, Universitair Ziekenhuis Brussel, Bruxelles

Mme. T. Defloor, Universitair Ziekenhuis Gent, Gand

Mme. V. Jousten, CHR de la Citadelle, Liège

Mme. F. Moreau, Universitair Ziekenhuis Brussel – site Inkendaal, Bruxelles

Mme. I. Smouts, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Anvers

Mme. M. Verbeek, Universitair Ziekenhuis Leuven, Louvain

Mme. C. Wierinckx, Universitair Ziekenhuis Leuven, Louvain

### Remerciements pour l'aide dans l'analyse des données, la création des cartes du BNMDR et révision du texte

Mathias Leroy, Institut Scientifique de Santé Publique, Bruxelles

Simeon Wanyama, Institut Scientifique de Santé Publique, Bruxelles

## TABLE DES MATIÈRES

Remerciements.....	3
Liste des abréviations.....	7
Liste des tableaux et des figures.....	9
Liste des Centres de référence neuromusculaires .....	11
Résumé .....	13
Introduction.....	15
Historique.....	17
Méthodologie.....	19
Traitement des données .....	21
Résultats de l'enquête .....	23
Patients conventionnés.....	23
Population générale .....	24
Le genre .....	24
L'âge .....	24
Le diagnostic et stade de la maladie.....	26
Le décès .....	28
Distribution géographique des patients.....	28
La Neuropathie Héritaire Motrice et Sensitive .....	34
La Dystrophie Myotonique type 1.....	35
La Sclérose Latérale Amyotrophique .....	36
La Dystrophie Musculaire de Duchenne .....	37
La Paraplégie Spastique Héritaire.....	38
Les Dystrophies Musculaires des Ceintures .....	39
Ataxie Spino-Cérébelleuse .....	40
La Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale .....	41
Polyneuropathie Demyélinisante Inflammatoire Chronique .....	43
Discussion des résultats.....	45
La qualité des données .....	45
La représentativité de la population de l'étude .....	46
L'exhaustivité du registre.....	46
L'évolution du registre .....	47
Conclusion .....	49
Bibliographie.....	51

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **ABMM** : Association Belge contre les Maladies Neuromusculaires
- **ACTIVLIM** : Echelle de limitation d'activité
- **ALS** : Sclérose Latérale Amyotrophique
- **BNMDR** : Belgian NeuroMuscular Disease Registry
- **CIDP** : Polyneuropathie Démyélinisante Inflammatoire Chronique
- **CRAMP**: Computer Registry of All Myopathies and Polyneuropathies
- **CRMN** : Centre de référence des maladies neuromusculaires
- **DM1** : Dystrophie Myotonique type 1
- **DMD** : Dystrophie Musculaire de Duchenne
- **FSH** : Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale
- **HMSN** : Maladie de Charcot-Marie-Tooth
- **HSP** : Paraplégie Spastique Héritaire
- **INAMI** : Institut national d'assurance maladie-invalidité
- **LGMD** : Dystrophie Musculaire des Ceintures
- **MNM** : Maladie neuromusculaire
- **NEMA**: Vlaamse vereniging neuromuculaire aandoeningen
- **NISS** : Numéro d'identification à la sécurité sociale
- **SCA** : Ataxie Spino-Cérébelleuse
- **TREAT-NMD** : Translational Research in Europe – Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases. A date s'intéresse à deux maladies, la Dystrophie Musculaire de Duchenne et l'Amyotrophie Spinale.
- **WIV-ISP** : Institut Scientifique de Santé Publique

## LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

<b>Figure 1</b>	Population totale de patients inscrits dans le BNMDR par an (BNMDR, 2003 - 2013)
<b>Figure 2</b>	Fréquence de population par centre en fonction du temps (BNMDR, 2010 - 2013)
<b>Figure 3</b>	Nombre total de patients et nombre de patients conventionnés (BNMDR, 2010 - 2013)
<b>Figure 4</b>	Âge médian global, âge médian au moment des premiers symptômes et âge médian au moment du diagnostic (BNMDR, 2010 - 2013)
<b>Figure 5</b>	Tranches d'âge (BNMDR, 2010 - 2013)
<b>Figure 6</b>	Catégories des maladies des patients décédés (BNMDR 2013)
<b>Figure 7</b>	Prévalence estimée des maladies neuromusculaires par arrondissement et par 100.000 habitants (n=4066) (BNMDR, 2013)
<b>Figure 8</b>	Prévalence estimée des maladies neuromusculaires par arrondissement et par 100.000 habitants à travers le temps (n=4066) (BNMDR, 2010 - 2013)
<b>Figure 9</b>	Prévalence estimée de HMSN par 100.000 habitants (BNMDR, 2010 - 2013)
<b>Figure 10</b>	Prévalence estimée de la MD1 par 100.000 habitants (BNMDR, 2010 - 2013)
<b>Figure 11</b>	Prévalence estimée de l'ALS par 100.000 habitants (BNMDR, 2010 - 2013)
<b>Figure 12</b>	Prévalence estimée de la DMD par 100.000 habitants (BNMDR, 2010 - 2013)
<b>Figure 13</b>	Prévalence estimée de HSP par 100.000 habitants (BNMDR, 2010 - 2013)
<b>Figure 14</b>	Prévalence estimée de LGMD par 100.000 habitants (BNMDR, 2010 - 2013)
<b>Figure 15</b>	Prévalence estimée de SCA par 100.000 habitants (BNMDR, 2010 - 2013)
<b>Figure 16</b>	Prévalence estimée de FSH par 100.000 habitants (BNMDR, 2010 - 2013)
<b>Figure 17</b>	Prévalence estimée de CIDP par 100.000 habitants (BNMDR, 2010 - 2013)
<b>Tableau 1 :</b>	Le pourcentage de complété par variable liée à l'âge en fonction du temps (BNMDR, 2010 - 2013)
<b>Tableau 2 :</b>	Âge médian actuel, âge au moment des premiers symptômes et du diagnostic (BNMDR, 2010 - 2013)
<b>Tableau 3 :</b>	Stade de la maladie pour les 9 maladies neuromusculaires les plus fréquentes présenté sous forme de sévérité décroissante (BNMDR, 2013)
<b>Tableau 4 :</b>	Comparaison du stade de diagnostic (BNMDR, 2010 - 2013)
<b>Tableau 5</b>	Comparaison du genre, de l'âge et stade de la maladie par région pour 2012 et 2013 (n=2504) (BNMDR, 2013)
<b>Tableau 6 :</b>	Liste INAMI des maladies neuromusculaires, classement selon la fréquence (n=4066) (BNMDR, 2013)
<b>Tableau 7 :</b>	Fréquence, genre, âge, âge à l'apparition des premiers symptômes, proportion de diagnostic définitif et âge du diagnostic définitif pour les 9 maladies neuromusculaires les plus fréquentes (BNMDR, 2013)

## LISTE DES CENTRES DE RÉFÉRENCE NEUROMUSCULAIRES

### **Cliniques Universitaires Saint-Luc**

Av. Hippocrate 10,  
1200 Bruxelles

### **CHR de la Citadelle**

Boulevard du 12ème de Ligne 1,  
4000 Liège

### **UZ Antwerpen**

Wilrijkstraat 10,  
2650 Edegem

### **UZ Brussel – Site Brussel**

Laarbeeklaan 101,  
1090 Brussel

### **UZ Brussel – Site Inkendaal**

Inkendaalstraat 1,  
1602 Vlezenbeek

### **UZ Gent**

De Pintelaan 185,  
9000 Gent

### **UZ Leuven**

Herestraat 49,  
3000 Leuven



## RÉSUMÉ

Le Registre des Maladies Neuromusculaires belge (BNMDR) a été conçu à l'initiative de l'INAMI et s'inscrit dans la convention de rééducation relative à la prise en charge de patients souffrant de maladies neuromusculaires (MNM). Depuis le premier janvier 2008, le WIV-ISP et les Centres de maladies neuromusculaires (CRNM) sont conjointement chargés de « réaliser un registre national sur les maladies neuromusculaires ... dans le but de faciliter la recherche (clinique, épidémiologique, étiologique) dans le domaine des maladies neuromusculaires ».

Ce rapport présente une vue d'ensemble de la collecte de données pour l'année 2013 ainsi que la tendance des données à travers les quatre dernières années, de 2010 à 2013. L'encodage dans l'application web se fait par les spécialistes des 6 centres de référence des maladies neuromusculaires. Les données récoltées sont de nature descriptive et divisées en deux sections, sociodémographiques et sur la pathologie.

Le nombre de patients inscrits dans le BNMDR en 2013 était de 4066 patients. La distribution des patients dans les 62 groupes de maladies neuromusculaires était similaire aux années précédentes. La distribution des patients par code postal est toujours déséquilibrée avec une sous-représentation dans le sud du pays et avec des différences régionales pour d'autres caractéristiques des patients.

Nous pouvons conclure que la présente étude fournit un premier aperçu des maladies neuromusculaires à travers les centres de référence en Belgique. Les analyses indiquent un biais dans la répartition géographique, ainsi que dans d'autres caractéristiques des patients et limitant de ce fait les extrapolations au niveau de la population cible des patients atteints de MNM en Belgique. Il y a encore une grande disparité entre la population étudiée et la population cible. Néanmoins, depuis sa création, le BNMDR continue chaque année à améliorer la qualité des données et l'exhaustivité du registre et permet de suivre l'évolution des MNM dans le temps.

## INTRODUCTION

Orphanet est un portail international « de référence sur les maladies rares et les médicaments orphelins pour tout public » [1]. Selon celui-ci, une maladie est considérée rare si elle « touche un nombre restreint de personnes en regard de la population générale. Le seuil admis en Europe est d'une personne atteinte sur 2.000 » [2]. En 2009, une estimation de 246.000 européens étaient atteints de maladies neuromusculaires [39].

Ce terme générique désigne les maladies ayant un impact sur le système neuromusculaire, des neurones moteurs, d'autres régions de la moelle épinière, des nerfs périphériques, des jonctions neuromusculaires et des muscles. Ces maladies sont généralement héréditaires, de nature progressive et sans traitement. Certains groupes sont d'origine auto-immunitaire et traitable. L'apparition des premiers symptômes arrive entre l'enfance et l'âge adulte et peut se manifester par des problèmes sensoriels ou moteurs, légers à graves, parfois ayant un impact cardiaque ou respiratoire nécessitant un support ou pouvant entraîner le décès prématuré du patient. Bien que les maladies neuromusculaires (MNM) ne soient pas fréquentes, elles ont un très grand impact sur la vie du patient et de sa famille, car la plupart d'entre elles entraînent une invalidité chronique de longue durée. L'exactitude et la rapidité du diagnostic sont importantes pour les possibilités de traitement, afin d'offrir au patient une vie d'aussi bonne qualité et aussi longue que possible.

Ces dernières décennies, de nombreuses recherches ont été réalisées afin de découvrir les altérations génétiques à l'origine de diverses MNM ainsi que leur mode de transmission héréditaire. Leur but est d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques. En raison de la grande diversité des altérations génétiques, tant au sein d'une même maladie que pour toutes les MNM, une multitude de thérapies différentes, parfois très spécifiques, sont mises au point. Un des buts du registre est de permettre aux patients d'être considérés dans des projets d'essais thérapeutiques pour des traitements potentiels.

## HISTORIQUE

Le BNMDR a été conçu à l'initiative de l'INAMI et s'inscrit dans la convention de rééducation relative à la prise en charge de patients souffrant de maladies neuromusculaires. Depuis le premier janvier 2008, le WIV-ISP et les CRMN sont conjointement chargés de « réaliser un registre national sur les maladies neuromusculaires ... dans le but de faciliter la recherche (clinique, épidémiologique, étiologique) dans le domaine des maladies neuromusculaires [4;5] ». Il permet de promouvoir la qualité des soins dans les CRMN, de fournir à l'INAMI les données nécessaires à la gestion de la convention et à la planification des soins et de faciliter le recrutement de patients pour participer à des études cliniques pour trouver des traitements.

L'avenant à la convention stipule qu'il faut constituer « une base de données permettant notamment de systématiser, de diffuser et d'améliorer les connaissances, entre autres épidémiologiques » [4]. Il est aussi important de souligner le troisième article de l'avenant qui dit que les données doivent être « codées dans le respect de la vie privée des bénéficiaires » [4]. « Tous les patients diagnostiqués comme patients souffrant d'une maladie neuromusculaire et les patients ne présentant pas encore de symptômes et qui sont suivis à l'hôpital dont le centre de référence fait partie sont également visés » [4] dans ce registre.

Actuellement, il existe cinq années de collecte de données, à savoir 2008, 2010, 2011, 2012 et 2013.

### 2008

La collecte de 2008 a été effectuée à partir d'une application basée sur le logiciel ACCESS installé localement au niveau des centres. L'avantage était une première informatisation globale des données de tous les centres inspirée du modèle néerlandais CRAMP (Computer Registry of All Myopathies and Polyneuropathies). Le CRAMP est la classification du registre des maladies neuromusculaires et des polyneuropathies néerlandais opérationnel depuis 2004 [6]. Par contre, l'anonymat des données des patients n'était pas optimal car le numéro d'identification à la sécurité sociale (NISS) était visible. Il était également impossible d'identifier les patients se faisant soigner dans plusieurs centres et donc comptabilisés plus d'une fois dans le registre.

### 2010

La création d'une application web pour centraliser les données a été réalisée pour cette deuxième collecte. Chaque patient a reçu un numéro unique « BNMDR-id » pour le suivi longitudinal, basé sur le recodage de son numéro NISS avec les services de la plate-forme eHealth. Dès lors, il était possible d'identifier les patients se faisant soigner dans plusieurs centres et de les comptabiliser qu'une seule fois. Une révision de la classification des MNM a été faite pour l'adapter au pays et la mettre à jour, ce qui n'a pas permis de comparaison des données entre 2008 et 2010.

### 2011

Adaptations de l'application web (V2) avec trois modules supplémentaires. Le premier, élargissant l'utilisation des services de la plate-forme eHealth, s'intitule « ConsultRN ». Celui-ci insère automatiquement certaines données directement à partir du registre national, améliorant la fiabilité des données sociodémographiques. Le deuxième module est une échelle basée sur le modèle de RASCH, dénommée ACTIVLIM, qui permet l'évaluation des maladies neuromusculaires à travers le temps. Cette échelle mesure l'habilité d'une personne à effectuer différentes activités physiques retrouvées dans l'auto-questionnaire de 22 questions fermées. Le troisième module, intitulé TREAT-NMD, récolte de l'information sur les maladies de Dystrophie Musculaire de Duchenne et les Atrophies Spinales. Les données récoltées pour TREAT-NMD sont envoyées au niveau européen et permettent le recrutement des patients atteints de ces maladies pour participer à des essais cliniques.

## 2012

Cette collecte de données a eu lieu en même temps que celle de 2011 et inclut les mêmes caractéristiques.

## 2013

La collecte s'est effectuée avec la même application qui avait été légèrement améliorée pour faciliter l'encodage par les CRNM.

Ce rapport décrit la cinquième collecte de données des patients touchés par les maladies neuromusculaires en Belgique, effectuée par le WIV-ISP. Ce rapport, commandité par l'INAMI, a pour but de dresser un tableau des MNM, permettant une vision globale de la fréquence des personnes atteintes de ces pathologies et de leur évolution ces dernières années, au moins pour les patients vus dans les CRMN. De plus, le présent rapport présente les résultats détaillés de la collecte de données de 2013 et une description de l'évolution des résultats des quatre dernières années, de 2010 à 2013. Ce rapport ne comporte pas les résultats de l'analyse de l'échelle ACTIVLIM, ni les résultats des données de TREAT-NMD

## MÉTHODOLOGIE

Chaque collecte annuelle de données est transversale. La collecte de données de 2013 s'est effectuée avec la version V2 de l'application à interface web adaptée et contenant trois modules à savoir « ConsultRN », « ACTIVLIM » et « TREAT-NMD ». Le module « ConsultRN » permet d'aller rechercher les données sociodémographiques à partir du registre national, améliorant la validité des données. Des données sociodémographiques (date de naissance, sexe, etc.) et des données relatives à la maladie proprement dite (classification, date des premiers symptômes, stade de la maladie, etc.) sont collectées.

Avant l'analyse des données, un nettoyage est effectué. Il consiste à contrôler les données afin de repérer les doublons (patients s'étant rendus dans 2 CRNM différents, par exemple) et, dans la mesure du possible, de corriger les données erronées. La première étape a été de sélectionner les patients en vie ou qui sont décédés pendant l'année, donc de sélectionner les patients en vie au premier janvier 2013.

Sur base des données récoltées, la prévalence des MNM a été estimée. Le calcul pour la Belgique par arrondissement (code postal de résidence du patient) est basé sur la population totale au premier janvier 2013 (11.099.554) [7]. Pour le calcul de Dystrophie Musculaire de Duchenne qui est liée au chromosome X, le dénominateur se calcule sur le nombre d'hommes au 1 janvier 2013 (5.447.488) [7]. Pour la Flandre, la population totale au premier janvier 2013 était de 6.381.859 [7] et le nombre d'hommes était de 3.151.466 [7].

L'enregistrement des données pour l'année civile 2013, par tous les centres de référence, a eu lieu entre le 23 octobre 2013 au 15 mai 2014. Le présent rapport décrit la situation des patients en vie au premier janvier 2013 et les tendances avec les collectes précédentes.

Le BNMDR est composé de 62 classes différentes de maladies neuromusculaires, chacune présentant une diversité dans ses symptômes, son diagnostic et son évolution. Pourtant, le fait de regrouper des maladies diverses dans un même registre global couvrant le pays peut améliorer et faciliter la recherche, partiellement en économisant l'expertise. Ce type de registre est innovant dans le monde neuromusculaire car il n'y a que 5 pays ayant regroupé toutes les maladies neuromusculaires dans un tel registre.

## TRAITEMENT DES DONNÉES

Les données relatives aux patients ont été envoyées au WIV-ISP de manière continue pendant la collecte de données, grâce à l'utilisation de l'application web et sous forme de données codées. Après le nettoyage des données, les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de Stata 10.

Après l'analyse des données, un rapport de compte-rendu (feedback) est envoyé à chaque centre dans le but de l'aider à se rendre compte de la qualité de ses données. Ce rapport compare chaque centre aux autres, de manière anonyme. Il s'agit d'un système de référencement.

Comme les variables continues, telles que l'âge, n'étaient pas distribuées de manière normale au sein de la population du BNMDR, aucune valeur moyenne n'est donnée dans le présent rapport. En revanche, la médiane, également appelée 50e percentile (P50), est utilisée. La distribution est donnée avec l'intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

L'analyse épidémiologique des données examine trois grands axes : la qualité des données, la représentativité et l'exhaustivité de la population étudiée par rapport à la population cible, le cas échéant, tous les patients atteints d'une maladie neuromusculaire en Belgique. La qualité d'une variable peut être définie comme une variable étant précise et non manquante. La représentativité veut dire que l'échantillon du registre représente la population cible et l'exhaustivité, et que l'échantillon contient toute personne de la population cible.

La prévalence est estimée comme indicateur permettant une estimation de l'exhaustivité du registre. Elle a été calculée en faisant le rapport entre le nombre de cas dans le registre et la population totale pendant la même période et sous forme de pourcentage. Les intervalles de confiance (IC) à 95% ont été calculés en tenant compte du fait que les données suivaient la distribution de Poisson.

## RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE

### PATIENTS CONVENTIONNÉS

En 2013, 4066 patients ayant une maladie neuromusculaire ont été enregistrés, soit une augmentation de 6,4% de patients depuis la collecte de 2012 (18,7% depuis celle de 2010). Le nombre de patients varie entre 255 pour le plus petit centre et 1482 pour le plus grand centre. Il y a 2252 patients identifiés comme ayant été suivis pendant 4 années consécutives entre 2010 et 2013 dans un centre, grâce au numéro d'identification unique du registre. En 2013, il y a 539 nouveaux patients, vus pour la première fois. En 2013, 47 patients sont allés consulter dans deux centres pendant l'année, par rapport à 39 en 2010, 35 en 2011 et 45 en 2012.

Figure 1 | Population totale de patients inscrits dans le BNMDR par an (BNMDR, 2003 - 2013)

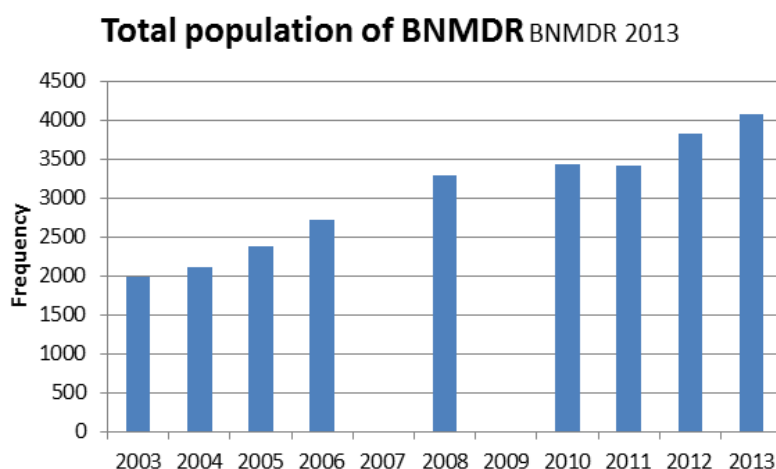
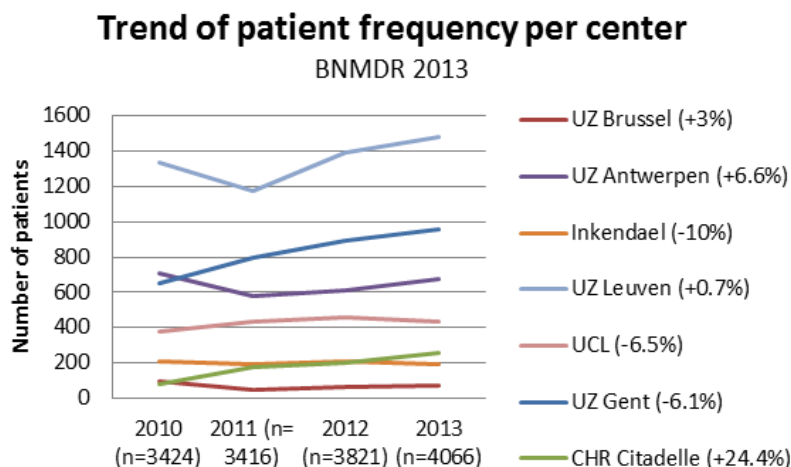
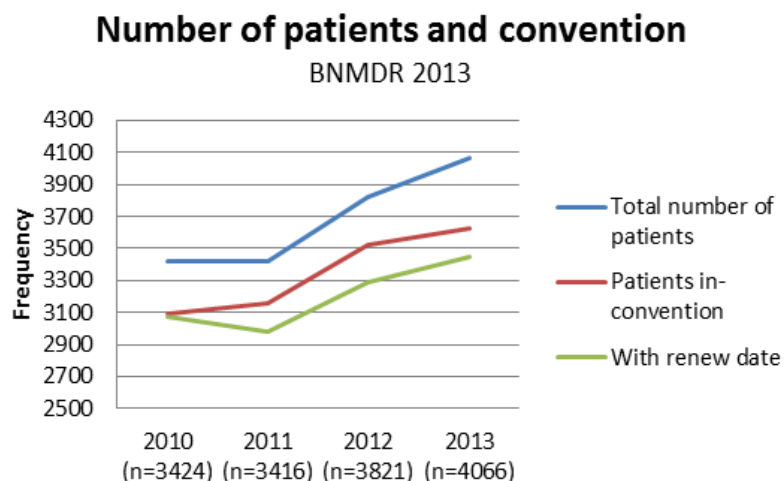


Figure 2 | Fréquence de population par centre en fonction du temps (BNMDR, 2010 - 2013)



Pendant l'année 2013, 3625 patients étaient conventionnés et 406 patients non conventionnés. Ces informations sont manquantes pour 35 patients. Des patients conventionnés, la date est renouvelée en 2013 pour 85,0% des patients.

Figure 3 | Nombre total de patients et nombre de patients conventionnés (BNMDR, 2010 - 2013)



Le nombre de patients en convention augmente de 16,0% entre 2010 (n = 3090) et 2013 (n = 3625) ainsi que celui des patients ayant une convention renouvelée. La ligne verte (Figure 3) correspond à l'encodage de la date de renouvellement de la convention entre le patient et le CRNM.

## POPULATION GÉNÉRALE

### LE GENRE

#### En 2013

La population se composait de 55,7% d'hommes et de 44,3% de femmes.

#### Comparaison entre 2010 et 2013

Il n'y a pas d'évolution importante entre 2010 et 2013.

### L'ÂGE

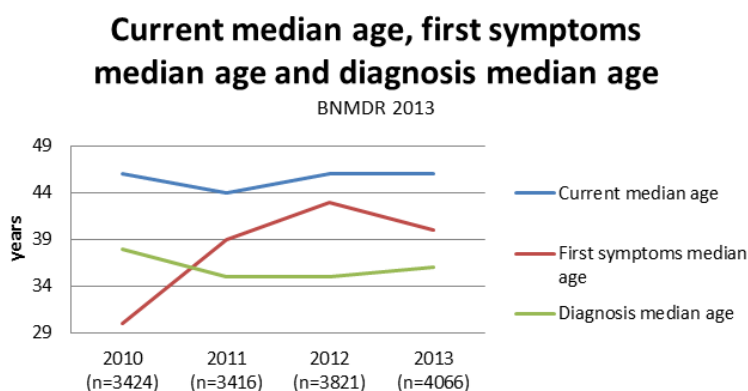
#### En 2013

L'âge médian pendant l'année de l'enregistrement était de 46 ans (IC 95% : 45,0 – 47,0 ans). Cependant, l'âge auquel les premiers symptômes se sont manifestés n'était connu (ou enregistré) que pour 1056 patients (26,0%) et était de 40,0 ans (IC 95% : 37 – 42,3 ans). Pour 50,4% des patients, on connaît l'âge médian du diagnostic qui est de 36,0 ans (IC 95% : 35,0 – 37,0 ans). Pour les 621 patients pour qui l'âge des premiers symptômes et l'âge du diagnostic ont été enregistrés, la médiane de cet écart était de 1,0 ans (IC 95% : 0,8 – 1,0 ans).



## Comparaison entre 2010 et 2013

Figure 4 | Âge médian global, âge médian au moment des premiers symptômes et âge médian au moment du diagnostic (BNMDR, 2010 - 2013)



Lorsqu'on observe l'évolution des caractéristiques des patients entre 2010 et 2013, nous constatons que l'âge global reste similaire de 2010 et 2013. L'âge de l'apparition des premiers symptômes augmente de 30,0 and en 2010 à 40,0 ans en 2013, donc de 33,3%. L'âge de diagnostic diminue de 5,3%.

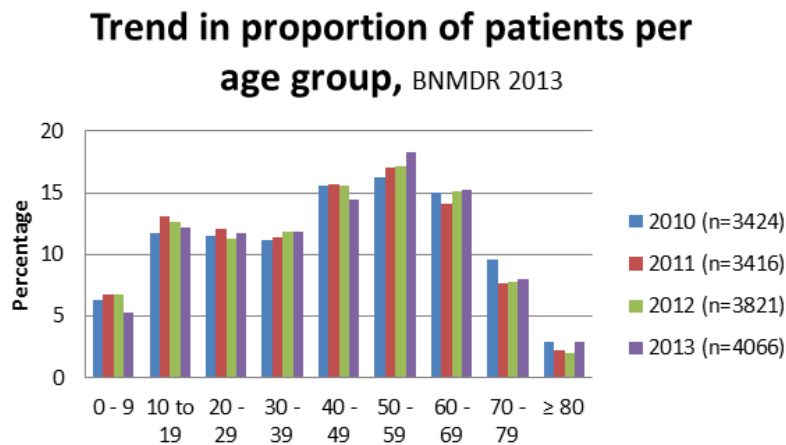
Tableau 1 | Le pourcentage de complété par variable liée à l'âge en fonction du temps (BNMDR, 2010 - 2013)

Variables	2010 (n=3424)	2011 (n=3416)	2012 (n=3821)	2013 (n=4066)
Age onset symptoms	28.8	17.8	21.3	26
Age diagnosis	51.8	48.8	47.8	50.4
Diff age symptoms age diagnosis	18.2	10.3	12.7	15.3
Stage disease	6	6.5	7.3	6.1

Tableau 2 | Âge médian actuel, âge au moment des premiers symptômes et du diagnostic (BNMDR, 2010 - 2013)

Median ages	2010 (n=3424)	2011 (n=3416)	2012 (n=3821)	2013 (n=4066)
Current mean age	46 (n=3424)	44 (n=3414)	46 (n=3821)	46 (n=4066)
First symptoms mean age	30 (n=987)	39 (n=601)	43 (n=812)	40 (n=1056)
Diagnosis mean age	38 (n=1774)	35 (n=1667)	35 (n=1826)	36 (n=2048)

Figure 5 | Tranches d'âge (BNMDR, 2010 - 2013)



En comparant 2010 à 2013, nous pouvons constater une légère diminution du nombre de patients dans les tranches d'âge les plus jeunes et une augmentation des tranches de plus de 50 ans. L'augmentation est la plus marquée pour la tranche d'âge de 50 – 59 ans.

## LE DIAGNOSTIC ET STADE DE LA MALADIE

### En 2013

En 2013, le diagnostic est considéré définitif pour 88,6% des patients. Le stade de la maladie n'a pas été noté pour 11,4% des patients. Sur les 3603 patients dont le stade de la maladie a été enregistré, 3,7% se trouvaient au stade du diagnostic, 69,5% présentaient des symptômes ambulatoires, 24,5% avaient besoin d'une chaise roulante et 2,3% étaient au stade de survie prolongée.

Tableau 3 | Stade de la maladie pour les 9 maladies neuromusculaires les plus fréquentes présenté sous forme de sévérité décroissante (BNMDR, 2013)

Disease	N	Life support	Wheel chair dependent	Symptomatic	Diagnosis - asymptomatic
Duchenne Muscular Dystrophy	253	13.8%	49.6%	36.7%	0.4%
Amyotrophic Lateral Sclerosis	377	4.4%	30.9%	59.8%	5.0%
Spinocerebellar Ataxia	166	0.7%	34.4%	61.6%	3.3%
Limb-Girdle Muscular Dystrophy	188	1.2%	42.4%	54.1%	2.4%
Facioscapulohumeral Dystrophy	147	0.0%	18.7%	79.9%	1.5%
Hereditary Motor and Sensory Neuropathies	580	0.2%	8.4%	88.4%	3.0%
Myotonic Dystrophy Type 1	485	0.5%	11.9%	86.5%	1.1%
Familial Spastic Paraplegia	195	0.0%	27.0%	67.7%	5.2%
Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy	113	0.0%	9.9%	90.1%	0.0%

## Comparaison entre 2010 et 2013

Etant donné que les maladies neuromusculaires sont de nature dégénératives et sans traitement, il est rare de constater une amélioration du stade de la maladie. Lorsqu'on observe l'évolution de ce stade pour les patients qui ont été suivis entre 2010 et 2013 (n=2.252) (tableau 4), nous remarquons une amélioration positive pour 2,0% des patients (39/1919). Cette même amélioration du stade de maladie diminue avec le temps, passant vers 0,7% (14/1871) entre 2011 et 2013 et à 0,6% (11/1879) entre 2012 et 2013. Entre 2010 et 2013 5 personnes ont amélioré leur stade de maladie au stade « diagnostique asymptomatique », ceci incluant 4 personnes en provenance du stade symptomatique et 1 du stade de dépendance à une chaise roulante. Vingt-sept personnes qui étaient dépendantes d'une chaise roulante sont passées au stade symptomatique, de même que 1 personne du stade de survie prolongée. Six personnes au stade de survie prolongée sont passées au stade de dépendance d'une chaise roulante. Entre 2012 et 2013, uniquement 10 personnes dépendantes d'une chaise roulante sont passées au stade symptomatique et une en survie prolongée au stade de dépendance d'une chaise roulante.

Tableau 4 | Comparaison du stade de diagnostic (BNMDR, 2010 – 2013)

	Diagnosis - asymptomatic	Symptomatic	Wheel chair dependent	Life support	Total	Total improved disease stage	Overall percentage of improved disease diagnosis
<b>2010/2013</b>							
Diagnosis - asymptomatic	5	39	2	0	46	39	2.00%
Symtomatic	4	1170	136	1	1,311		
Wheel chair dependent	1	27	468	24	520		
Life support	0	1	6	35	42		
<b>2011/2013</b>							
Diagnosis - asymptomatic	9	22	2	0	33	14	0.70%
Symtomatic	0	1170	102	0	1,272		
Wheel chair dependent	0	13	494	15	522		
Life support	0	1	0	43	44		
<b>2012/2013</b>							
Diagnosis - asymptomatic	11	11	0	0	22	11	0.60%
Symtomatic	0	1,188	62	0	1,250		
Wheel chair dependent	0	10	535	14	559		
Life support	0	0	1	47	48		

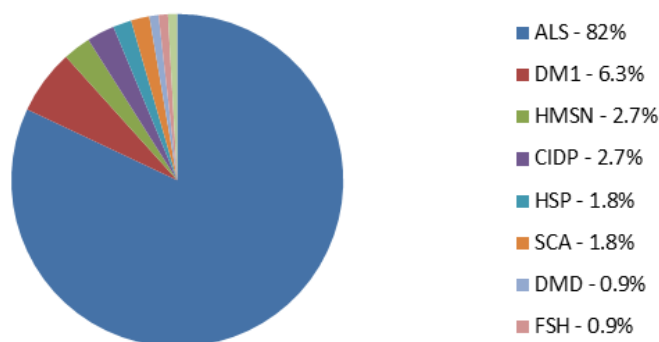
## LE DÉCÈS

### En 2013

En 2013, 137 (sur 4066) personnes sont décédées incluant 91 patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique et 7 de Dystrophie Myotonique de type 1. Cent et onze de ces patients sont décédés des 9 pathologies les plus fréquentes.

Figure 6 | Catégories des maladies des patients décédés (BNMDR 2013)

### Diseases of deceased patients for 9 most prevalent diseases BNMDR 2013



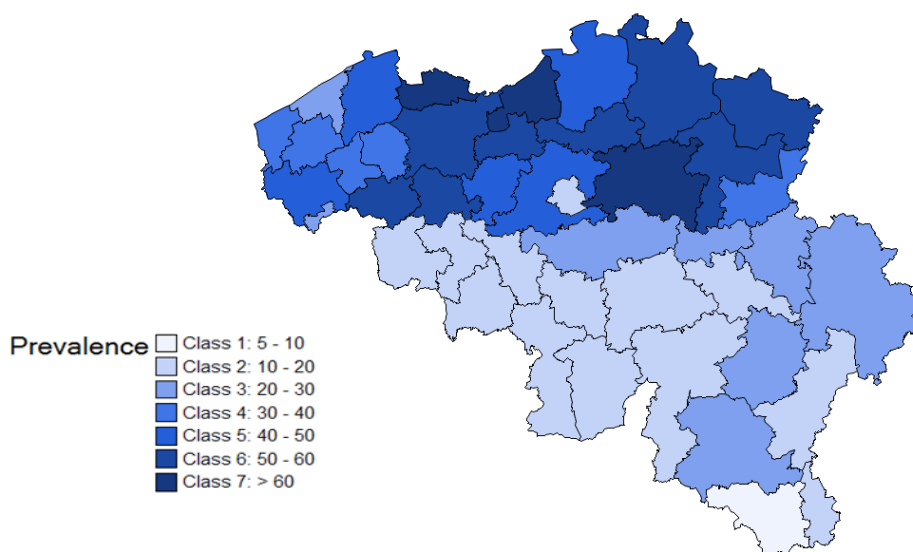
### Comparaison entre 2010 et 2013

La maladie provoquant le plus de décès est la Sclérose Latérale Amyotrophique.

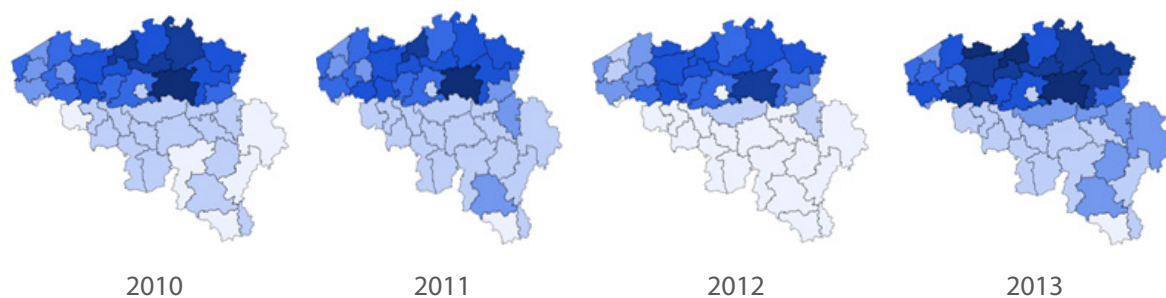
### DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE DES PATIENTS

La prévalence estimée par arrondissement et par 100.000 habitants des personnes atteintes de maladies neuromusculaires est plus élevée dans le nord de la Belgique. Bruxelles a une prévalence estimée entre 10 – 20 cas par 100.000 et l'arrondissement avec la prévalence estimée la plus élevée se situe à Louvain.

Figure 7 | Prévalence estimée des maladies neuromusculaires par arrondissement et par 100.000 habitants (n=4066) (BNMDR, 2013)



**Figure 8 |** Prévalence estimée des maladies neuromusculaires par arrondissement et par 100.000 habitants à travers le temps (n=4066) (BNMDR, 2010 - 2013)



### En 2013

En 2013, nous continuons à remarquer une différence considérable entre la prévalence estimée dans le nord et celle estimée dans le sud du pays.

### Comparaison entre 2010 et 2013

La figure 8 représente l'évolution de la prévalence à travers le temps. Il faut noter que entre 2010 et 2013, une augmentation du nombre de cas est notable dans le sud du pays. Cette augmentation est également notable dans le nord du pays.

Suite à cette constatation, nous étudions également la différence possible d'autres caractéristiques des patients, telles que la répartition des 4 variables suivantes uniquement pour les patients des 9 pathologies les plus fréquentes (n=2504) : le genre, l'âge, le stade de la maladie et la fréquence des maladies, à travers les trois régions du pays. De cette façon, nous pouvons voir si le groupe de patients étudié est similaire dans les différentes régions du pays. Ceci peut donner un indice de la représentativité du groupe de patients inclus jusqu'à présent dans le registre.

**Tableau 5 |** Comparaison du genre, de l'âge et stade de la maladie par région pour 2012 et 2013 (n=2504) (BNMDR, 2013)

		Belgium	Brussels	Flanders	Wallonia
<b>Gender (% males)</b>	2012	56.3	64.4	56.5	65.2
	2013	55.7	56.3	56.4	62.9
<b>Age median (CI95%)</b>	2012	46 (45 - 47)	40 (32 - 51)	47 (46 - 48)	31 (26 - 36)
	2013	46 (45 - 47)	36 (32 - 45.9)	48 (47 - 49)	31 (27 - 36)
<b>Diagnosis - asymptomatic</b>	2012	4.9	3.2	3.9	2.5
	2013	3.7	2.2	2.9	0.7
<b>Symptomatic</b>	2012	69.0	67.7	72.3	64.0
	2013	69.5	77.5	71.7	69.5
<b>Wheel chair dependent</b>	2012	23.8	36.6	21.4	29.0
	2013	24.5	18.0	23.1	26.3
<b>Life support</b>	2012	2.3	1.4	2.4	4.5
	2013	2.3	2.2	2.2	3.5

On constate que globalement, les données de la Flandres sont comparables aux données de l'année précédente. Le pourcentage des hommes à Bruxelles se rapproche des valeurs de la Belgique et de la Flandre.

Tableau 6 | Liste INAMI des maladies neuromusculaires, classement selon la fréquence (n=4066) (BNMDR, 2013)

Maladies neuromusculaires	Nombre de patients
Neuropathie Héritaire Motrice et Sensitive	580
Dystrophie Myotonique type 1	485
Sclérose Latérale Amyotrophique	377
Dystrophie Musculaire de Duchenne	253
Paraplégie Spastique Familiale	195
Dystrophie Musculaire des Ceintures	188
Ataxie Spino-Cerebelleuse	166
Dystrophie facio-scapulo-humérale	147
Autres Neuropathies	143
Polyneuropathie Démyélinisante Inflammatoire Chronique	113
Syndrome Post-polio	103
Dystrophie Musculaire de Becker	98
Autres Myopathies	93
Dystrophie Musculaire Congénitale	87
Myopathie Mitochondriale	87
Myasthénie	85
Amyotrophie Spinale Intermédiaire	75
Amyotrophie Spinale de Kugelberg – Welander	65
Ataxie de Friedreich	61
Glycogénoses	48
Autres Désordres du Neurone Moteur	42
Sclérose Latérale Primaire	36
Amyotrophie Spinale Distale	36
Syndrome de Guillain-Barré	33
Myosite à Inclusions	28
Neuropathie Motrice Multifocale	28
Arthrogrypose	26
Myopathie Distale	24
Autres Ataxies Héritaires	22
Autres Dystrophies Musculaires	21
Neuropathie associée à une Maladie Systémique	21
Polymyosite	20

Central Core Disease	17
Neuropathie Paraprotéïnémique	17
Atrophie Musculaire Progressive	16
Dystrophie Myotonique type 2	15
Myotonie Congénitale de Becker	13
Amyotrophie Spinale de Werdnig-Hoffman	12
Amyotrophie Bulbospinale liée à l'X ou Maladie de Kennedy	12
Neuropathie Sensible à la Pression	12
Neuropathie Héritaire Sensitive et Autonome	12
Myopathie à bâtonnets	11
Myasthénie Congénitale	11
Dystrophie Musculaire Oculopharyngée	9
Myotonie Congénitale de Thomsen	8
Désordres du Métabolisme des Acides Gras	8
Dystrophinopathies	7
Dystrophie Musculaire de Emery-Dreifuss	7
Paralysie Périodique	7
Myopathie Myotubulaire	7
Myopathie Congénitale avec Disproportion des types de Fibres Musculaires	6
Dermatomyosite	6
Paramyotonie Congénitale	5
Autres Désordres Myotoniques	5
Multiminicore Disease	5
Amyotrophie Spinale Adulte	5
Syndrome de Lambert-Eaton	3
Neuropathie associée à une Dyscrasie de Plasmocytaire	3
Myopathie Centronucléaire	2
Autres Désordres de la Transmission Neuromusculaire	1
Vasculite	1
Amyloidosis	0
Individus sans classification	37
Total	4,066

Le tableau 6 indique que 99,1% (4029/4066) des patients ont été classifiés en fonction de leur fréquence, selon la liste BNMDR – INAMI des maladies neuromusculaires. Les 9 maladies les plus fréquentes, identiques depuis 2010 (en gras dans le tableau), sont détaillées par la suite. Le tableau 7 détaille chaque variable par pathologie, en y intégrant les intervalles de confiances.



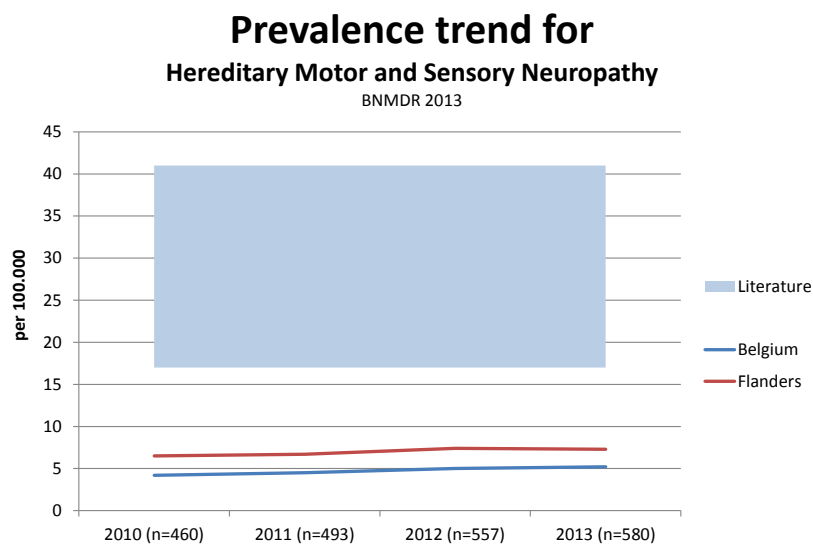
**Tableau 7** | Fréquence, genre, âge, âge à l'apparition des premiers symptômes, proportion de diagnostic définitif et âge du diagnostic définitif pour les 9 maladies neuromusculaires les plus fréquentes (BNMDR, 2013)

	Number of patients / Increase over 2010		Men		Age in 2013 (years)			Age at onset of the symptoms (years)			Age at establishment of the final diagnosis (years)	
	Incidence	%	%	Men	Mean	CI 95%	Mean	CI 95%	Mean	CI 95%	Mean	CI 95%
Motor and Sensory Hereditary Neuropathy	580	26,1	51,2%	40,0 (N=580)	40,0	38,0 – 44,0	18,0 (N=103)	13,6 – 27,6	33,0 (N=295)	29,0 – 37,0	75,9	
Myotonic Dystrophy Type 1	485	19,5	47,6%	41,0 (N=485)	41,0	39,0 – 43,0	29,5 (N=84)	23,5 – 33,5	30,0 (N=249)	28,0 – 33,0	97,6	
Amyotrophic Lateral Sclerosis	377	6,8	62,6%	63,0 (N=377)	63,0	61,0 – 65,0	61,0 (N=213)	58,0 – 62,3	61,0 (N=244)	58,2 – 63,0	93,1	
Duchenne Muscular Dystrophy	253	9,5	97,6%	16,0 (N=253)	16,0	15,0 – 18,0	3,0 (N=65)	2,0 – 3,5	7,0 (N=163)	5,0 – 8,2	94,7	
Familial Spastic Paraplegia	195	39,3	54,9%	53,0 (N=195)	53,0	49,0 – 55,0	41,0 (N=63)	35,0 – 43,8	43,5 (N=106)	37,4 – 47,0	65,6	
Limb-Girdle Muscular Dystrophy	188	14,6	46,8%	46,0 (N=188)	46,0	40,1 – 49,0	28,5 (N=36)	19,1 – 41,4	29,0 (N=83)	23,0 – 34,0	60,3	
Spinocerebellar Ataxia	166	23,0	50,6%	53,0 (N=166)	53,0	50,0 – 56,1	47,5 (N= 24)	42,0 – 54,0	47,0 (N=96)	38,0 – 55,0	65,6	
Facioscapulohumeral Dystrophy	147	41,3	46,2%	46 (N=147)	46	42,0 – 51,0	24,0 (N= 23)	17,7 – 41,9	40,0 (N=82)	34,6 – 44,8	90,2	
Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy	113	-5,0	67,2%	60,0 (N=113)	60,0	56,0 – 65,0	47,0 (N=26)	44,5 – 54,1	54,0 (N=62)	49,8 – 59,0	89,5	

## LA NEUROPATHIE HÉRÉDITAIRE MOTRICE ET SENSITIVE

La maladie Neuropathie Héréditaire Motrice et Sensitive (HMSN) est la maladie neurologique héréditaire sensitivo-motrice [8] la plus fréquente, avec une prévalence globale estimée entre 17,0 et 41,0 par 100.000 [9;10]. La prévalence estimée dans la présente étude pour la maladie de HMSN en 2013 pour la Belgique était de 5,2 par 100.000 (Poisson 95% : 4,8 – 5,7 par 100.000) et en Flandre de 7,3 par 100.000 (Poisson 95% : 6,7 – 8,0 par 100.000). Il existe 5 différentes formes de la maladie. Celle qui touche la moitié des cas est la CMT1, démyélinisante autosomique dominante. La deuxième plus fréquente, touchant 30% des cas, est la CMT2, axonale autosomique dominante. Les trois autres formes sont la CMTX, liée au chromosome X, les neuropathies autosomiques récessives CMT4 et les types intermédiaires DI-CMT autosomiques dominantes, démyélinisantes et axonales [8]. L'âge d'apparition est très variable, ayant comme départ un creusement bilatéral des pieds, devenant plus sensible et instable [8]. L'évolution est lente et le degré d'handicap peut varier entre une simple gêne jusqu'à l'utilisation d'un fauteuil roulant dans 10% des cas [8].

Figure 9 | Prévalence estimée de HMSN par 100.000 habitants (BNMDR, 2010 - 2013)

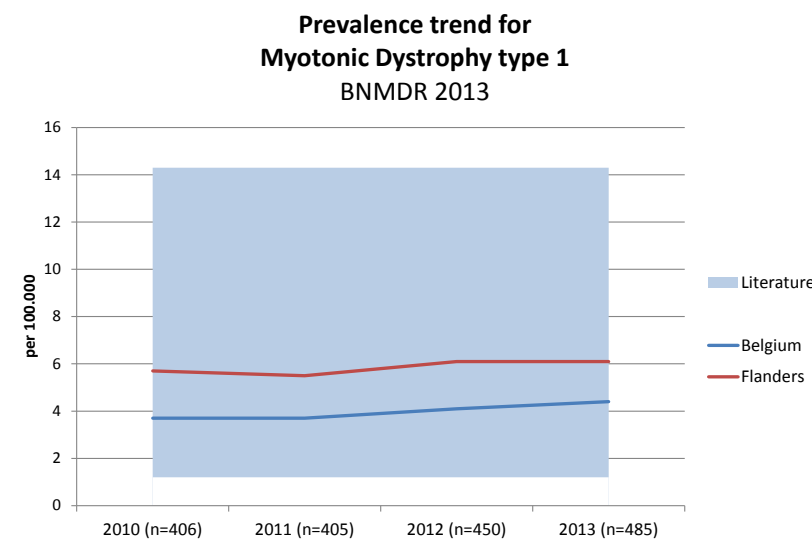


Parmi la population étudiée, la maladie de HMSN est la maladie la plus courante (14,3% de l'échantillon). En 2013, elle touchait 51,2% des patients de sexe masculin, tandis que l'âge médian était de 40 ans (IC95% : 38,0 – 44,0). Les premiers symptômes se sont manifestés vers l'âge de 18 ans (médiane) tandis que l'âge médian au moment du diagnostic définitif était de 33 ans. Toutefois, pour seulement 49 des 580 patients dont le diagnostic était définitif, à la fois l'âge lors de l'apparition des premiers symptômes et l'âge à l'établissement du diagnostic définitif ont été enregistrés. Chez ces patients, la durée médiane entre ces deux dates était de 1,2 ans (IC95% : 0,3 – 4,6). Les trois quarts des patients (75,9%) avaient un diagnostic définitif. Ils étaient 88,4% à avoir des symptômes ambulatoires et 8,4% à être dépendants d'une chaise roulante.

## LA DYSTROPHIE MYOTONIQUE TYPE 1

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est une maladie génétique héréditaire dominante. Elle est la principale cause de dystrophie musculaire chez les adultes. Cette maladie est « multisystémique » et affecte, à des degrés divers, les muscles, les yeux (cataracte), le système nerveux central, le système cardiorespiratoire, la digestion et les glandes endocrines [8;11]. Il existe 2 formes de DM. La première, la DM1, est de loin la plus fréquente en Belgique et est associée à une instabilité des triplets CTG, qui s'amplifient de génération en génération provoquant une aggravation des manifestations de la maladie au fil des générations successives. La maladie peut apparaître dès l'enfance jusqu'aux premières années de l'âge adulte ; la gravité et la présentation de la maladie varient donc fortement. Plus l'âge est précoce, plus la forme est sévère. Dans la littérature, la prévalence moyenne de cette maladie est estimée à 1,2 – 14,3 par 100 000 [3]. Dans la présente étude, la prévalence est estimée à 4,4 par 100 000 pour la Belgique (Poisson 95 % : 4,0 – 4,8 par 100 000) et à 6,1 par 100 000 pour la Flandre (Poisson 95 % : 5,5 – 6,7 par 100 000). Ces dernières années, une importante découverte a été faite concernant le mécanisme d'apparition de la maladie. On a mis en avant l'existence d'une erreur dans le découpage de l'ARN, qui fait que les formes protéiques apparaissant au stade embryonnaire chez l'homme et ensuite vouées à être remplacées par d'autres formes continuent à exister après la naissance, entraînant le dysfonctionnement de différents organes. Cette découverte a fait naître l'espoir d'une thérapie plus ciblée.

Figure 10 | Prévalence estimée de la MD1 par 100.000 habitants (BNMDR, 2010 - 2013)

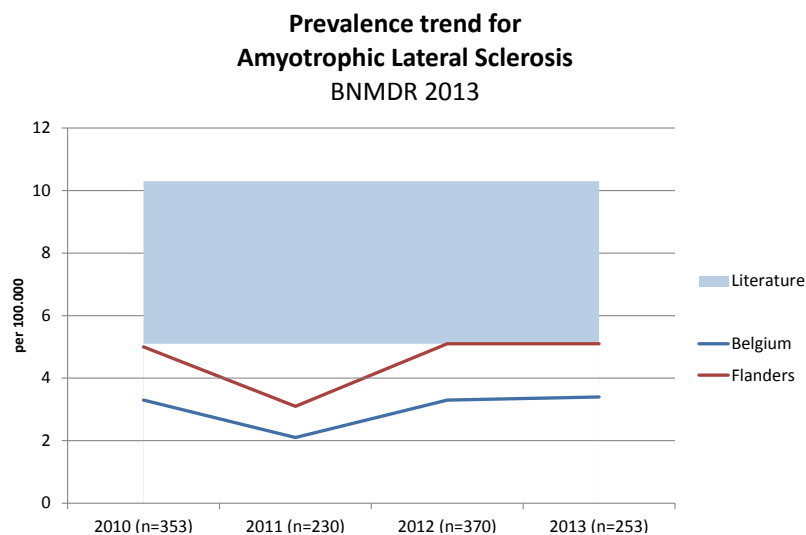


Au sein de la population étudiée, 11,9% des patients souffraient de DM1. En 2013, elle touchait 47,6% des patients de sexe masculin. Ces patients avaient un âge médian de 41,0 ans (IC95% : 39,0 – 43,0 ans). Les patients dont on a enregistré l'âge lors de l'apparition des premiers symptômes (17,3%) avaient un âge médian de 29,5 ans. Le diagnostic était définitif pour 456 patients (97,6%). L'âge médian pour le diagnostic (51,3% des patients) était de 30 ans (IC95% : 28,0 – 33,0). Pour 68 des patients, la « date des premiers symptômes » et la « date du diagnostic définitif » ont été enregistrées, présentant une durée médiane entre les deux dates de 0,4 an. La plupart des patients atteints de DM1 (86,5%) présentaient des symptômes ambulatoires.

## LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

La sclérose latérale amyotrophique (ALS) est une maladie neurodégénérative progressive qui affecte en particulier le système moteur [12;13]. La ALS survient un peu plus souvent chez l'homme que chez la femme [14] ; sa prévalence varie entre 5,2 par 100 000 [15] et 10,3 par 100 000 [3]. Selon la présente étude, elle atteint 3,4 par 100 000 en Belgique (Poisson 95 % : 3,1 – 3,8 par 100 000) et 4,9 par 100 000 en Flandre (Poisson 95 % : 4,2 – 5,8 par 100 000). La dégénérescence des neurones moteurs supérieurs dans le cortex moteur et des neurones moteurs inférieurs dans le tronc cérébral et la moelle épinière entraîne une faiblesse et une atrophie musculaire progressives. Les patients deviennent donc de plus en plus dépendants de l'aide extérieure. En général, la mort survient 3 à 5 ans après l'apparition des premiers symptômes des suites d'une défaillance des muscles respiratoires [14]. Les premiers symptômes peuvent s'exprimer de différentes manières : au niveau des membres ou encore au niveau de la parole, la mastication et/ou la déglutition, en raison d'une paralysie bulbaire. La SLA est d'origine génétique dans 10 % des cas. Les causes génétiques les plus fréquentes sont les mutations dans les gènes C9ORF72, SOD1, TARDBP et FUS. Chez la plupart des patients, la cause reste inconnue. Le riluzole est le seul médicament influant sur la progression de la maladie. Un suivi multidisciplinaire, accompagné d'une thérapie de soutien, reste la pierre angulaire du traitement.

Figure 11 | Prévalence estimée de l'ALS par 100.000 habitants (BNMDR, 2010 - 2013)

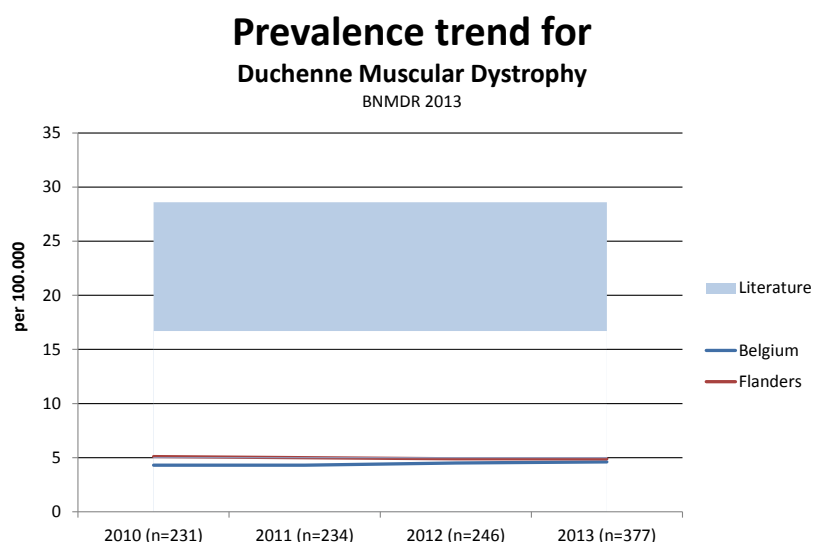


La population du BNMDR compte 377 patients enregistrés pour cette maladie, représentant 9,3% de la population du registre. En accord avec la littérature, la population du BNMDR comporte aussi plus d'hommes que de femmes atteints d'ALS (63,0% d'hommes). La médiane de l'âge des patients atteints d'ALS était de 63 ans. Pour les 213 (56,5%) patients pour lesquels l'âge à l'apparition des premiers symptômes était connu et enregistré, la médiane était de 61 ans. La médiane de l'âge au moment de l'établissement du diagnostic était de 61,0 ans pour les 244 (64,7%) patients pour lesquels cette information était enregistrée. L'âge à l'apparition des premiers symptômes et l'âge à l'établissement du diagnostic définitif ont été enregistrés pour 192 patients. La médiane entre ces différences d'âge était de 0,9 an (IC95% : 0,75 – 1,0 an). Parmi les 322 (93,1%) patients dont le stade de la maladie a été enregistré, 59,8% présentaient des symptômes ambulatoires et 30,9% étaient dépendants d'une chaise roulante, tandis que 5,0% étaient au stade diagnostic et 4,4% au stade de la survie prolongée.

## LA DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE DUCHENNE

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie musculaire progressive liée au chromosome X qui touche entre 16,7 et 28,6 hommes sur 100 000 [3], ce qui représente une prévalence de 4,6 par 100 000 en Belgique (Poisson 95 % : 4,1 – 5,2 par 100 000) et de 5,1 par 100 000 en Flandre (Poisson 95 % : 4,5 – 5,6 par 100.000). La maladie se caractérise par des problèmes moteurs progressifs et des troubles de la marche observables dès le tout jeune âge. En général, les patients atteints de DMD doivent commencer à se déplacer en chaise roulante entre l'âge de 10 et 12 ans. En outre, la force musculaire et la capacité fonctionnelle des membres supérieurs se réduisent progressivement, entraînant finalement une perte complète de la fonction et une dépendance totale à des tiers pour toutes les activités de la vie quotidienne. Enfin, l'atteinte progressive des muscles respiratoires et du cœur vient limiter l'espérance de vie des garçons atteints de DMD. Sans traitement, ils meurent en moyenne à l'âge de 19 ans [12;16]. Pour le moment il n'y a pas de traitements de causalité, mais l'utilisation de corticostéroïdes a un effet positif prouvé sur le cours de la maladie. Cependant, ce traitement est associé à des effets secondaires significatifs. Les nouvelles thérapies qui mettent l'accent sur la traduction et la transcription du gène DMD ou à certaines étapes de la cascade physiopathologique dans la recherche. Op dit ogenblik zijn er nog geen causale therapien, maar het gebruik van corticosteroiden heeft een bewezen positief effect op het verloop van de aandoening. Deze behandeling gaat echter gepaard met belangrijke neveneffecten. Nieuwe therapien die zich richten op translatie en transcriptie van het DMD gen of op bepaalde stappen in de pathofysiologische cascade zijn in onderzoek.

Figure 12 | Prévalence estimée de la DMD par 100.000 habitants (BNMDR, 2010 - 2013)

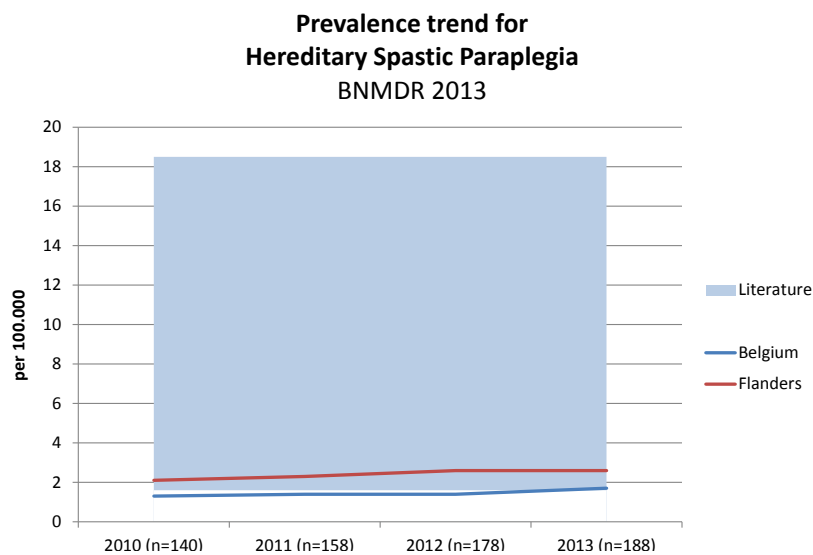


Il y avait 253 patients atteints de DMD en 2013, représentant 6,2% de la population du BNMDR. La majorité des patients étaient de sexe masculin (97,6%) et l'âge médian était de 16,0 ans (IC95% : 15 – 18 ans). L'apparition des premiers symptômes était enregistrée pour 25,7% des patients et l'âge médian était de 3 ans (IC95% : 2,0 – 3,5 ans). L'âge médian du diagnostic définitif, enregistré pour 64,4% des patients, était de 7,0 ans (IC95% : 5,0 – 8,2 ans) et la différence entre l'âge des premiers symptômes et le diagnostic définitif, pour 23,30%, était de 0,5 an (IC95% : 0,1 – 1,0 ans). Le diagnostic définitif a été enregistré pour 94,7% des patients, avec plus de la moitié étant dans une chaise roulante (49,6%) et 13,8% en survie prolongée.

## LA PARAPLÉGIE SPASTIQUE HÉRÉDITAIRE

La Paraplégie Spastique Héréditaire (HSP) est une maladie génétiquement hétérogène qui entraîne une rigidité et une spasticité croissante des membres inférieurs, par une dégénérescence rétrograde des faisceaux nerveux descendants de la moelle épinière et commandant les muscles des bras et des jambes[17]. Selon la mutation à l'origine de la maladie, la HSP peut se transmettre suivant un mode autosomique dominant, autosomique récessif ou lié au chromosome X[17]. La prévalence varie entre 1,6 – 18,5 par 100.000 en Europe[17]. Les premières manifestations de la HSP peuvent apparaître tant chez le jeune enfant que chez la personne âgée. La gravité et la progression de la maladie dépendent de la forme de la maladie et donc, de la mutation responsable et de l'âge à l'apparition des premiers symptômes[17]. Notre étude montre une prévalence estimée à 1,8 par 100.000 en Belgique (Poisson 95% : 1,5 – 2,0 par 100.000) et à 2,1 par 100.000 (Poisson 95% : 1,8 – 2,5 par 100.000) en Flandre.

Figure 13 | Prévalence estimée de HSP par 100.000 habitants (BNMDR, 2010 - 2013)

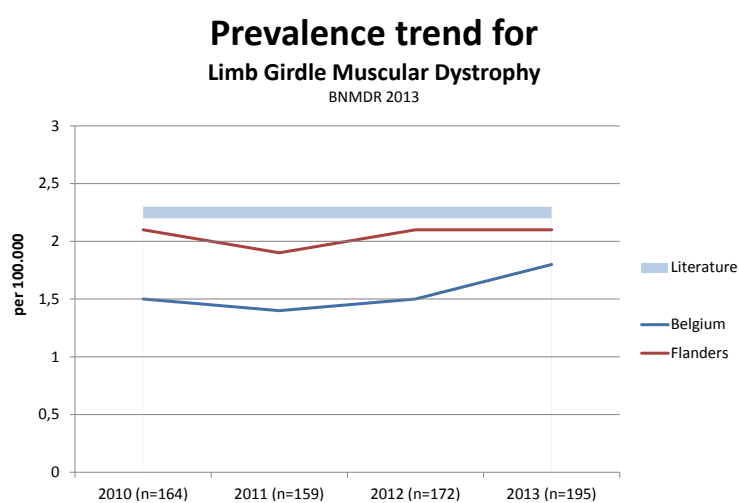


Parmi la population du BNMDR, 195 patients (54,8% d'hommes) étaient atteints de HSP et l'âge médian était de 53 ans. L'âge médian au moment de la constatation des premiers symptômes était de 41 ans (enregistré pour 63 patients). Le diagnostic était définitif pour 65,6% des patients, tandis que l'âge médian au moment de ce diagnostic était de 43,5 ans (enregistré pour 106 des 183 patients pour lesquels le diagnostic était définitif). L'âge à l'apparition des premiers symptômes et l'âge à l'établissement du diagnostic définitif ont été enregistrés pour 18 patients. La médiane de la différence entre les deux âges était de 8,0 ans (IC95% : 3,3 – 10,7 ans). La plupart des patients atteints de HSP se trouvaient au stade des symptômes ambulatoires (67,7%), 27,0% des patients étaient dépendants d'une chaise roulante.

## LES DYSTROPHIES MUSCULAIRES DES CEINTURES

Les Dystrophies Musculaires des Ceintures (LGMD) constituent un groupe de myopathies qui se manifestent principalement avec une perte de force des muscles proximaux, surtout les ceintures scapulaires et pelviennes. Le mode de transmission est autosomique dominant ou récessif mais la plupart s'héritent selon un mode autosomique récessif [18]. L'âge de début et la vitesse de progression sont variables et dans certaines formes le début est précoce et l'évolution assez rapide avec incapacité de marcher au vers 12-15 ans. Si les muscles respiratoires sont affectés, un décès au début de l'âge adulte est possible. Chez la plupart des patients atteints de LGMD, le muscle cardiaque et les muscles bulbaires sont épargnés, même s'il existe des exceptions. La prévalence de ce groupe de maladies est variable selon l'origine géographique mais est estimée à 2,3 par 100.000 [3; 19-21] et dans cette étude pour la Belgique à 1,7 par 100.000 (Poisson 95% : 1,5 – 1,9 par 100.000) et pour la Flandre à 2,6 par 100.000 (Poisson 95% : 2,2 – 3,0 par 100.000).

Figure 14 | Prévalence estimée de LGMD par 100.000 habitants (BNMDR, 2010 - 2013)

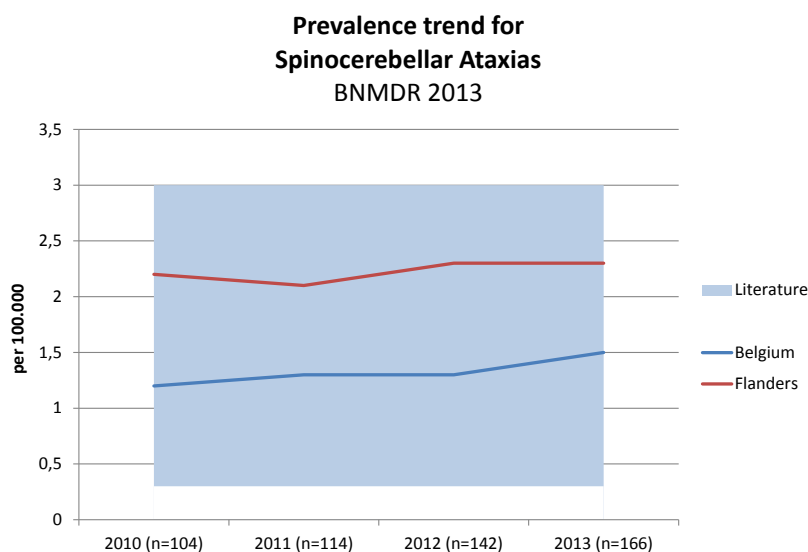


Dans le registre BNMDR, 4,6% des patients (n=188), étaient atteints de LGMD en 2013. La médiane de l'âge de ces patients était de 46,0 ans (IC95% : 40,1 – 49,0 ans). L'âge à l'apparition des premiers symptômes (enregistré pour 36 patients) était de 28,5 ans et le diagnostic était définitif chez 60,3% de ces patients. La médiane de l'âge à l'établissement du diagnostic définitif (enregistré pour 83 patients) était de 29,0 ans. Pour 9 patients, l'âge à l'apparition des premiers symptômes et l'âge à l'établissement du diagnostic définitif ont été enregistrés; la médiane de la différence entre ces deux âges était de 1,7 ans (IC 95% : 1,0 – 6,1 ans). Parmi les 170 patients (90,4% des patients) dont le stade de la maladie a été enregistré, 54,1% présentaient des symptômes ambulatoires, 42,4% étaient dépendants d'une chaise roulante et 1,2% se trouvaient au stade de la survie prolongée.

## ATAXIE SPINO-CÉRÉBELLEUSE

Grâce à de larges études internationales collaboratives, la recherche clinique concernant les ataxies héréditaires, qui incluent les ataxies spinocérébelleuses (SCA) de transmission dominante et récessive, la plus commune étant l'ataxie de Friedreich, a permis une amélioration de la connaissance de l'histoire naturelle de ces maladies. Par ailleurs, ces recherches ont permis le développement et la validation d'outils d'évaluation clinique et de bio-marqueurs qui peuvent être utilisés dans le cadre de l'élaboration d'études cliniques robustes. Dans le cas des SCA, il est communément admis que le phénomène neurodégénératif est un processus multifactoriel progressif potentiellement régressif, en tout cas dans les stades précoces de la maladie. Plus spécifiquement, sur le plan physiopathologique, de nombreux mécanismes sont impliqués tels qu'une dysfonction ayant trait à la configuration protéique, la transcription, la régulation énergétique de la cellule, l'homéostasie calcique et potentiellement, la mort cellulaire par apoptose. Tous ces processus constituent autant de cibles thérapeutiques potentielles. Cependant, jusqu'à présent, aucune étude clinique thérapeutique n'a, à ce jour, démontré de résultat positif. Les avancées dans la compréhension de l'ataxie de Friedreich ont permis le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, qui incluent des approches pour augmenter le taux de frataxine, la protéine dont la déficience cause la maladie. D'autres approches ont été développées concernant entre autres une intervention au niveau de la dysfonction mitochondriale, l'altération du métabolisme du fer et les dégâts oxydatifs. Malgré que le premier essai contrôlé randomisé ait été négatif, de nouvelles thérapies prometteuses sont à l'étude et certaines d'entre elles ont donné des résultats cliniques préliminaires encourageants[22]. La prévalence varie entre 0,3 et 3,0 par 100.000 habitants [23] et dans la présente étude, elle est estimée à 1,5 par 100.000 pour la Belgique (Poisson 95% : 1,3 – 1,7 par 100.000) et à 2,3 par 100.000 pour la Flandre (Poisson 95% : 1,9 – 2,7 par 100.000).

Figure 15 | Prévalence estimée de SCA par 100.000 habitants (BNMDR, 2010 - 2013)



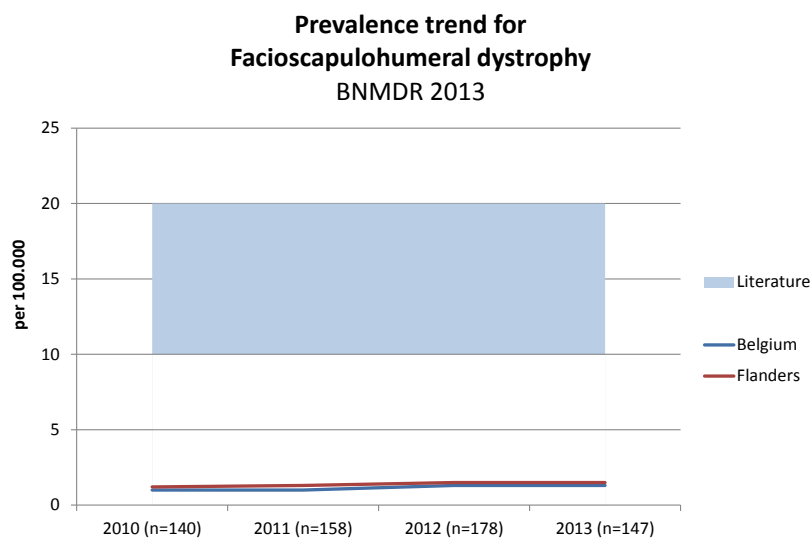
Le nombre de patients atteints de SCA était de 166 (4,1% de la population totale), dont 50,1% étaient des hommes. L'âge médian de ces patients était de 53 ans et l'âge médian à l'apparition des premiers symptômes était de 47,5 ans (enregistré pour 24 patients). Pour 65,6% des patients, le diagnostic était définitif. L'âge médian auquel ce diagnostic a été posé était de 47,0 ans (enregistré pour 96 des 163 patients dont le diagnostic était définitif). La date d'apparition des premiers symptômes et la date du diagnostic définitif ont été enregistrées pour 10 patients. Pour ces patients, la médiane de la différence entre les deux âges était de 6,8 ans (IC95% : 3,3 – 9,6 ans). Soixante-et-un virgule six pourcent des patients se trouvaient au stade des symptômes ambulatoires et 34,4% au stade de la dépendance à une chaise roulante.



## LA DYSTROPHIE FACIO-SCAPULO-HUMÉRALE

La Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (FSH) est une des myopathies héréditaires les plus courantes[24]. Elle se caractérise par une perte musculaire progressive débutant par les muscles du visage, puis d'une faiblesse musculaire s'étendant aux muscles des releveurs du pied et à la ceinture scapulaire, de sorte que les patients ne peuvent plus lever les bras[24]. Après un certain temps, la faiblesse musculaire s'étend aux muscles abdominaux, provoquant un fléchissement excessif vers l'intérieur de la colonne vertébrale avec une saillie de l'abdomen. Au dernier stade, la faiblesse musculaire continue de s'étendre aux muscles du bassin, de sorte que le patient éprouve des difficultés à marcher. La progression et la gravité de la maladie peuvent être très variables, allant de asymptomatique à une dépendance rapide à une chaise roulante[24]. La FSH se transmet selon un mode autosomique dominant[12]. La maladie progresse lentement, permettant un mode de vie relativement inchangé[12]. En 2010, une forme cliniquement similaire à la forme originale de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (type 1 ou FSHD1) a été décrite : la FSHD2[25]. Cette forme rare de FSHD (5%) est caractérisée par une absence de contraction dans la région D4Z4 en 4q35 qui la différencie de la FSHD1. C'est en 2013 que le gène responsable de cette nouvelle forme de FSHD a été identifié : SMCHD1[26;27]. Ce gène aurait également une influence dans la modification de la sévérité du phénotype des FSHD1[28]. C'est également plus récemment que le rôle de l'inflammation dans la physiopathologie de la maladie a été rappelé, entre autres grâce à des études par imagerie de résonance magnétique (IRM)[29;30]. Concernant les pistes de traitement, plusieurs études ont été publiées; entre autres Wallace, Brotolanza et leurs équipes ont démontré une amélioration de la masse musculaire, de la force et de l'histomorphologie chez un modèle de souris suite à une approche par inactivation de FRG1 en utilisant des micro-ARN vectorisés[31-33]. Plus récemment, toujours sur un modèle murin, une équipe américaine a proposé une technique d'inhibition de Paired-like homeodomain transcription factor 1 (PITX1) impliquée dans la pathophysiologie de la FSHD et ce, par une approche utilisant des morpholinos. Des résultats phénotypiques intéressants ont été obtenus[34]. Le traitement par une combinaison d'administration de créatine et d'exercice a démontré chez la souris FRG1 une atténuation de l'atrophie et la dysfonction musculaire associée à la surexpression de FRG1[35]. Chez l'homme, une étude publiée en 2013 a démontré l'intérêt d'une approche physio-thérapeutique spécifique, s'intéressant aux altérations posturales et de la marche ainsi qu'aux phénomènes de compensation développés par les patients[36]. La prévalence en Europe est de 10,0 – 20,0 par 100.000[3] et est sûrement sous-estimée car les cas moins graves ne sont pas diagnostiqués[9]. La prévalence estimée à partir de la présente étude pour la Belgique est de 1,3 par 100.000 (Poisson 95% : 1,1 – 1,6 par 100.000) et pour la Flandre elle est de 1,5 par 100.000 (Poisson 95% : 1,2 – 1,9 par 100.000).

Figure 16 | Prévalence estimée de FSH par 100.000 habitants (BNMDR, 2010 - 2013)

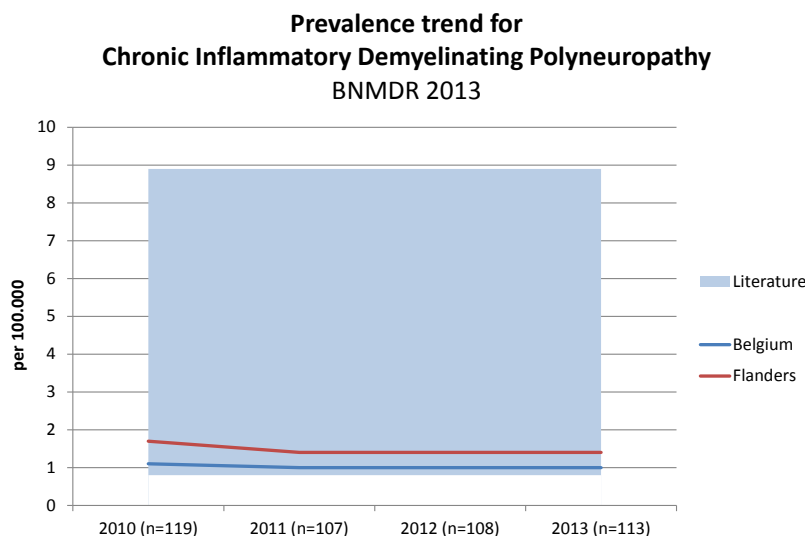


Au sein de la population totale du BNMDR, 147 patients, correspondant à 3,6% de la population de l'étude, (46,2% d'hommes) souffraient de FSH, avec un âge médian de 46,0 ans. L'âge médian lors de l'apparition des premiers symptômes, enregistré pour 23 patients (15,6% de la population de l'étude), était de 24,0 ans. Le diagnostic était définitif pour 90,2% des patients atteints de FSH et l'âge médian des 82 patients pour lesquels cette donnée a été enregistrée était de 40 ans. Pour 16 de ces patients (10,9%), l'âge à l'apparition des premiers symptômes a également été enregistré. La médiane de la différence entre l'âge au moment de la constatation des premiers symptômes et l'âge à l'établissement du diagnostic définitif était de 4,3 ans (IC95% : 0,3 – 16,0 ans). La plupart des patients étaient au stade des symptômes ambulatoires (79,9%), 18,7% étaient dépendants d'une chaise roulante et 1,5% était au stade diagnostic.

## POLYNEUROPATHIE DÉMYÉLINISANTE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE

La polyradiculoneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (CIDP) est une neuropathie motrice et sensitive qui se manifeste de manière progressive ou par phases. La CIDP est une maladie auto-immune qui provoque un processus inflammatoire multifocal avec démyélinisation primaire au niveau des fibres nerveuses myélinisées. L'évolution est souvent lente mais parfois la maladie s'installe de façon aiguë. La CIDP typique se caractérise par une faiblesse musculaire progressive et une perte sensitive au niveau des 4 membres tant proximale que distale [37]. Cependant, il existe des CIDP atypiques avec des formes asymétriques, distales, motrices pures, sensibles pures et parfois avec atteinte du système nerveux central. Étant donné les difficultés de poser un diagnostic, la prévalence est difficile à estimer. Elle est de 0,8 – 8,9 par 100.000 [3;20;21;38] en Europe et la présente étude monte une prévalence estimée à 1,0 par 100.000 en Belgique (Poisson 95% : 0,8 – 1,2 par 100.000) et à 1,4 par 100.000 en Flandre (Poisson 95% : 1,1 – 1,7 par 100.000). En général, les patients réagissent bien aux traitements immuno-modulateurs (immunoglobulines intraveineuses, corticostéroïdes, échanges plasmatiques), ayant de fortes chances de récupération [12].

Figure 17 | Prévalence estimée de CIDP par 100.000 habitants (BNMDR, 2010 - 2013)



Deux virgule huit pour cent (113 patients) de la population de l'étude ont été enregistrés comme atteints de CIDP, dont 67,2% d'hommes. L'âge médian de ces patients était de 60,0 ans et l'âge médian au moment de l'apparition des premiers symptômes était de 47,0 ans (enregistrés pour 26 patients). Pour la plupart des patients, le diagnostic était définitif et avait été posé à un âge médian de 54,0 ans. Ces deux paramètres n'ont été enregistrés que pour 19 patients (16,8% des patients). La médiane de la différence entre ces deux âges était de 0,9 an (IC95% : 0,3 – 3,3 ans). La majorité des patients (90,1%) se trouvaient au stade des symptômes ambulatoires et 9,9% étaient dépendants d'une chaise roulante.

## DISCUSSION DES RÉSULTATS

Cette analyse répond à la demande de l'INAMI de fournir une vision globale de la fréquence des personnes atteintes de maladies neuromusculaires en Belgique. Ce rapport décrit la situation pour l'année 2013 ainsi que la tendance des résultats sur les quatre dernières années, de 2010 à 2013.

Comme le précédent rapport, l'analyse épidémiologique des données examine trois grands axes : la qualité des données, la représentativité et l'exhaustivité de la population étudiée par rapport à la population cible. Pour rappel, la qualité d'une variable peut être définie comme une variable étant précise et non manquante. La représentativité veut dire que l'échantillon du registre est représentatif de la population cible et l'exhaustivité veut dire que l'échantillon contient toute personne de la population cible, à savoir que tous les patients atteints sont inclus dans le registre.

### LA QUALITÉ DES DONNÉES

Après chaque collecte de données, les centres reçoivent un rapport de rétro-information regroupant les données de chaque centre tout en restant anonyme (« feedback report »), pouvant les guider dans la qualité des données qu'ils envoient au WIV-ISP. Ce type de rapport informe le centre sur la précision de leur collecte de données. Il indique entre autre le pourcentage de réponse par variable. Au plus il est élevé, au mieux la qualité de la collecte. Globalement, entre 2010 et les deux collectes de 2011 et 2012, nous constatons une baisse de qualité des données. Cette baisse est quasiment résorbée en 2013. Certaines variables, telles que « l'âge de l'apparition des premiers symptômes » ont été notées pour 29% des patients en 2010, a chuté à 17,8% en 2011 pour remonter progressivement à 25,9% en 2013. Le pourcentage de patients ayant une « date des premiers symptômes » et une « date pour le diagnostic », a également augmenté, en passant de 18,2% des patients en 2010 à 10,3% en 2011 et à 15,3% en 2013. Ceci fut aussi marquant pour la variable du « stade de la maladie », diminuant de 94% des patients en 2010 à 88,6% en 2013.

Un autre indice de qualité des données est l'observation à travers le temps de la variable «stade de la maladie». Etant donné que les maladies reprises dans le registre sont dégénératives et sans traitement un patient ne devrait pas améliorer son stade. Si le stade de maladie est amélioré, cela sous-entend une source d'erreur d'encodage. Entre 2010 et 2012, 2,4% des patients ont vu leur stade de maladie s'améliorer, alors qu'entre 2010 et 2013 cette amélioration avait légèrement chuté à 2,0%. Cette diminution indique une légère amélioration de la qualité des données. (pas significatif).

Depuis 2010, chaque patient du registre a un numéro d'identification « BNMDR-id ». Ce numéro permet de suivre l'évolution du patient à travers le temps et de pouvoir comparer la validité interne des données (superposition des données). Le BNMDR-id sert également à identifier les patients allant consulter un neurologue dans plus d'un CRNM. En comparant les données des trois dernières années, de 2010 à 2013, nous remarquons que la tendance globale pour chaque variable reste similaire, indiquant une consistance interne des données et renforçant la preuve de données de qualité. Globalement, le nombre de patients par catégorie de maladie reste similaire. Etant donné que pour certaines variables les échantillons sont petits, une légère altération peut sembler engendrer de grandes différences l'année suivante. Par exemple, la variable « âge de l'apparition des premiers symptômes », est passée de 30 ans en 2010 (n=987) à 40 ans en 2013 (n=1056). (Looking for better explanation)

## LA REPRÉSENTATIVITÉ DE LA POPULATION DE L'ÉTUDE

Le deuxième axe à explorer est la représentativité de la population reprise dans le registre par rapport à la population cible.

Nous avons exploré les caractéristiques des patients selon les régions, avec l'hypothèse que celles-ci seraient assez similaires entre régions et que dans le cas contraire, pourrait indiquer un problème de représentativité de la population étudiée. Lorsque l'on compare les quatre variables reprises dans le tableau 5, à savoir le genre, l'âge médian, et le stade de la maladie, nous distinguons de grandes différences en fonction des régions. Par contre, la collecte de 2013 montre une convergence progressive pour certaines variables, pouvant indiquer une légère amélioration de la représentativité du registre. Ceci est le cas pour le genre des patients où trois régions ont des valeurs similaires (Belgique: 55.7, Bruxelles: 56.3, Flandres: 56.4). Concernant la fréquence des maladies par région et par rapport à la liste globale du registre, nous constatons des différences. Ces différences pourraient être expliquées par le petit nombre de patients à Bruxelles et en Wallonie par rapport à la Flandre, ce qui pourrait engendrer des variations de résultats et donc des biais. Suite à cette explication, les données de la Flandre seront utilisées pour représenter la Belgique.

Ce manque de comparabilité globale, qui laisse à supposer un manque de représentativité de l'échantillon étudié, peut se retrouver également dans la distribution des patients en fonction du code postal du lieu d'habitation (figures 1 et 2). Pour rappel, il y a 3 CRNM dans le nord, 2 à Bruxelles et 1 dans le sud. La distribution de 2010 montrait une différence très marquée entre le nord et le sud du pays. Cette disparité de prévalence est restée notable pour les collectes de 2011 et de 2012 alors que le nombre de patients augmentait progressivement. En 2013, le gradient nord sud reste présent mais la tendance globale semble moins marquée. Le nombre de patients a augmenté dans le sud mais également dans le nord du pays.

Ces deux points laissent supposer qu'il y a une évolution vers une meilleure représentativité de l'échantillon. Dans le but de faire connaître le projet à plus de patients et d'améliorer la qualité du registre, deux associations de patients ont été contactées en 2013 (l'Association Belge contre les Maladies Neuromusculaires (ABMM) et la Vlaamse vereniging neuromusculaire aandoeningen (NEMA)), et une en 2014 (ALS-LIGA). Le flyer a été envoyé aux membres des associations et sa présentation dans les newsletters respectives. Entre temps, il y a également eu la création d'un site internet pour le projet.

## L'EXHAUSTIVITÉ DU REGISTRE

Le dernier axe est l'exhaustivité du registre, voulant dire que le registre contient tous les patients ayant une MNM en Belgique, ce qui est le but du registre à long terme. Globalement, nous observons une croissance du nombre de patients inscrits dans le registre. Indépendamment de l'augmentation du nombre de patients globale dans le registre, trois centres ont encodé moins de patients que l'année précédente. La population du registre a quasiment doublé en dix ans, passant de 1993 patients en 2003 à 4066 en 2013.

Comme expliqué ci-dessus, le registre n'a pas encore atteint son but ultime d'être exhaustif. Il y a une différence pour chaque catégorie de maladie entre la prévalence publiée dans la littérature et celle retrouvée dans le registre. Cet écart peut s'expliquer par les diverses méthodes de récolte de données dans les articles publiés, souvent faite par interview à domicile. La majorité de ces études visent de très petites sous-populations et rarement un pays dans son entièreté. Il faut également noter qu'une large partie de la prévalence publiée se base sur de très anciennes études et des estimations par des experts du terrain. Ceci engendre des biais sur la prévalence théorique des maladies neuromusculaires sur lesquels il est difficile de se baser car il n'existe pas de « gold standard » pour les MNM.

## L'ÉVOLUTION DU REGISTRE

Depuis plusieurs années l'accent a été mis sur ces trois aspects, la qualité, la représentativité et l'exhaustivité des données, afin d'accroître la valeur épidémiologique du registre. Plusieurs efforts ont été mis en œuvre et doivent continuer dans ce sens.

Un certain progrès a été noté dans l'amélioration de la qualité des données. Les années précédentes, le changement d'application de collecte de données, et ses multiples mises à jour, ont souvent été source de baisse de qualité. Ceci peut être expliqué par la surcharge de travail clinique des experts, combinée à l'encodage des données en constante adaptation suite à l'évolution des mises à jour. Pour la collecte de 2013, le logiciel est resté identique à l'année précédente. A présent, les experts et encodeurs ont un peu plus d'expérience de son utilisation et il y a eu moins d'erreurs de l'application. La fonctionnalité de e-health, dénommé ConsultRN, assure la mise à jour automatique des données démographiques, ce qui assure une meilleure qualité.

Dans le but d'améliorer la représentativité et l'exhaustivité du registre, les trois associations ont été contactées et incluses aux réunions du projet. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2014, un nouveau CRNM a été créé sur Bruxelles. Les données de ce centre devraient améliorer le manque d'information de patients habitant Bruxelles ou la Wallonie. Il y a également eu la création du site internet ([www.bnmdr.be](http://www.bnmdr.be)) du registre en 2014 pour tenter d'informer des patients potentiels ne connaissant pas l'existence du projet, ainsi que pour informer la communauté internationale du projet. Toutes ces actions ont pour but d'améliorer l'échantillon pour qu'il puisse être le plus représentatif possible de la population des patients atteints de maladies neuromusculaires en Belgique.

## CONCLUSION

Le BNMDR existe depuis 2008 et est constamment à l'affût de récolter les meilleures données possibles dans le domaine des maladies neuromusculaires pour la Belgique.

Dans ce rapport, plusieurs pistes ont été explorées pour guider le registre vers des données de plus grandes valeurs épidémiologiques. Depuis des années, le registre n'est pas représentatif de la population cible, et n'est certainement pas encore exhaustif, le but ultime du registre. Des contacts constructifs avec les associations de patients ont été entrepris, ainsi que l'ajout d'un nouveau CRNM pour la collecte de 2014, ce qui pourrait avoir un impact positif sur les aspects de la représentativité et de l'exhaustivité du registre.

Nous pouvons conclure que cette étude fournit un aperçu des maladies neuromusculaires en Belgique qui devrait s'améliorer progressivement lors des prochaines collectes de données.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Orphanet, «Orphanet Portal,» 2013.
- [2] Orphanet, «Prévalence des maladies rares: Données bibliographiques. Classement par ordre alphabétique des maladies.» Les Cahiers d'Orphanet, Nov.2008.
- [3] A. Gustavsson, M. Svensson, F. Jacobi, C. Allgulander, J. Alonso, E. Beghi, R. Dodel, M. Ekman, C. Faravelli, L. Fratiglioni, B. Gannon, D. H. Jones, P. Jennum, A. Jordanova, L. Jonsson, K. Karampampa, M. Knapp, G. Kobelt, T. Kurth, R. Lieb, M. Linde, C. Ljungcrantz, A. Maercker, B. Melin, M. Moscarelli, A. Musayev, F. Norwood, M. Preisig, M. Pugliatti, J. Rehm, L. Salvador-Carulla, B. Schlehofer, R. Simon, H. C. Steinhausen, L. J. Stovner, J. M. Vallat, P. V. den Bergh, O. J. van, P. Vos, W. Xu, H. U. Wittchen, B. Jonsson, and J. Olesen, «Cost of disorders of the brain in Europe 2010,» *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 21, no. 10, pp. 718-779, Oct.2011.
- [4] Institut National d'assurance maladie-invalidité, «Avenant à la convention de rééducation fonctionnelle relative a la prise en charge, par des centres de référence, de patients souffrant de maladies neuromusculaires,» 2008.
- [5] Institut National d'assurance maladie-invalidité, «Convention de la collaboration pour le «Belgian Neuromuscular Disease Registry (BNMDR)»,» 2009.
- [6] B. G. van Engelen, H. van Veenendaal, P. A. van Doorn, C. G. Faber, J. H. van der Hoeven, N. G. Janssen, N. C. Notermans, I. N. van Schaik, L. H. Visser, and J. J. Verschuuren, «The Dutch neuromuscular database CRAMP (Computer Registry of All Myopathies and Polyneuropathies): development and preliminary data,» *Neuromuscul. Disord.*, vol. 17, no. 1, pp. 33-37, Jan.2007.
- [7] Belgian Federal Government, «Structure de la population selon l'âge et le sexe : Belgique,» 2009.
- [8] Association Francaise contre les myopathies, «Principales maladies neuromusculaires,» 2011, pp. 1-32.
- [9] A. E. H. Emery, "Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--A world survey," *Neuromuscular Disorders*, vol. 1, no. 1, pp. 19-29, 1991.
- [10] C. N. Martyn and R. A. Hughes, "Epidemiology of peripheral neuropathy," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 62, no. 4, pp. 310-318, Apr.1997.
- [11] J. E. Lee and T. A. Cooper, "Pathogenic mechanisms of myotonic dystrophy," *Biochem. Soc. Trans.*, vol. 37, no. Pt 6, pp. 1281-1286, Dec.2009.
- [12] E. G. W. R. J. Z. U. Feldman, *Atlas of Neuromuscular Diseases: A Practical Guideline* 2005.
- [13] A. Radunovic, H. Mitsumoto, and P. N. Leigh, "Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis," *Lancet Neurol.*, vol. 6, no. 10, pp. 913-925, Oct.2007.
- [14] P. A. McCombe and R. D. Henderson, "Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis," *Gend. Med.*, vol. 7, no. 6, pp. 557-570, Dec.2010.
- [15] L. C. Wijesekera and P. N. Leigh, "Amyotrophic lateral sclerosis," *Orphanet. J. Rare. Dis.*, vol. 4, p. 3, 2009.
- [16] K. Bushby, J. Bourke, R. Bullock, M. Eagle, M. Gibson, and J. Quinby, "The multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy," *Current Paediatrics*, vol. 15, no. 4, pp. 292-300, Aug.2005.
- [17] S. Salinas, C. Proukakis, A. Crosby, and T. T. Warner, "Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms," *Lancet Neurol.*, vol. 7, no. 12, pp. 1127-1138, Dec.2008.



- [18] S.Mitsuhashi and .Kang, "Update on the Genetics of Limb Girdle Muscular Dystrophy," *Semin Pediatr Neurol*, vol. 19, no. 4, pp. 211-218, 2013.
- [19] M. Guglieri, F. Magri, M. G. D'Angelo, A. Prella, L. Morandi, C. Rodolico, R. Cagliani, M. Mora, F. Fortunato, A. Bordoni, B. R. Del, S. Ghezzi, S. Pagliarani, S. Lucchiari, S. Salani, C. Zecca, C. Lamperti, D. Ronchi, M. Aguenouz, P. Ciscato, B. C. Di, A. Ruggieri, I. Moroni, A. Turconi, A. Toscano, M. Moggio, N. Bresolin, and G. P. Comi, "Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients," *Hum. Mutat.*, vol. 29, no. 2, pp. 258-266, Feb.2008.
- [20] F. L. Norwood, C. Harling, P. F. Chinnery, M. Eagle, K. Bushby, and V. Straub, "Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population," *Brain*, vol. 132, no. Pt 11, pp. 3175-3186, Nov.2009.
- [21] M. L. Sveen, M. Schwartz, and J. Vissing, "High prevalence and phenotype-genotype correlations of limb girdle muscular dystrophy type 2I in Denmark," *Ann. Neurol.*, vol. 59, no. 5, pp. 808-815, May2006.
- [22] M.Pandolfo, "Communication Pr M Pandolfo (CHU Erasme, Bruxelles)," 2014.
- [23] B. W. Soong, "Hereditary spinocerebellar ataxias: number, prevalence, and treatment prospects," *Hong. Kong. Med. J.*, vol. 10, no. 4, pp. 229-230, Aug.2004.
- [24] R. Tupler and D. Gabellini, "Molecular basis of facioscapulohumeral muscular dystrophy," *Cell Mol. Life Sci.*, vol. 61, no. 5, pp. 557-566, Mar.2004.
- [25] J. C. de Greef, R. J. Lemmers, P. Camano, J. W. Day, S. Sacconi, M. Dunand, B. G. van Engelen, S. Kiuru-Enari, G. W. Padberg, A. L. Rosa, C. Desnuelle, S. Spuler, M. Tarnopolsky, S. L. Venance, R. R. Frants, S. M. van der Maarel, and R. Tawil, "Clinical features of facioscapulohumeral muscular dystrophy 2," *Neurology*, vol. 75, no. 17, pp. 1548-1554, Oct.2010.
- [26] R. J. Lemmers, P. J. van der Vliet, R. Klooster, S. Sacconi, P. Camano, J. G. Dauwerse, L. Snider, K. R. Straasheijm, G. J. Van Ommen, G. W. Padberg, D. G. Miller, S. J. Tapscott, R. Tawil, R. R. Frants, and S. M. van der Maarel, "A unifying genetic model for facioscapulohumeral muscular dystrophy," *Science*, vol. 329, no. 5999, pp. 1650-1653, Sept.2010.
- [27] S. Mitsuhashi, S. E. Boyden, E. A. Estrella, T. I. Jones, F. Rahimov, T. W. Yu, B. T. Darras, A. A. Amato, R. D. Folkerth, P. L. Jones, L. M. Kunkel, and P. B. Kang, "Exome sequencing identifies a novel SMCHD1 mutation in facioscapulohumeral muscular dystrophy 2," *Neuromuscul. Disord.*, vol. 23, no. 12, pp. 975-980, Dec.2013.
- [28] S. Sacconi, R. J. Lemmers, J. Balog, P. J. van der Vliet, P. Lahaut, M. P. van Nieuwenhuizen, K. R. Straasheijm, R. D. Debipersad, M. Vos-Versteeg, L. Salviati, A. Casarin, E. Pegoraro, R. Tawil, E. Bakker, S. J. Tapscott, C. Desnuelle, and S. M. van der Maarel, "The FSHD2 gene SMCHD1 is a modifier of disease severity in families affected by FSHD1," *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 93, no. 4, pp. 744-751, Oct.2013.
- [29] S. D. Friedman, S. L. Poliachik, G. T. Carter, C. B. Budech, T. D. Bird, and D. W. Shaw, "The magnetic resonance imaging spectrum of facioscapulohumeral muscular dystrophy," *Muscle Nerve*, vol. 45, no. 4, pp. 500-506, Apr.2013.
- [30] G. Tasca, M. Pescatori, M. Monforte, M. Mirabella, E. Iannaccone, R. Frusciantè, T. Cubeddu, F. Laschena, P. Ottaviani, and E. Ricci, "Different molecular signatures in magnetic resonance imaging-staged facioscapulohumeral muscular dystrophy muscles," *PLoS. One.*, vol. 7, no. 6, p. e38779, 2013.
- [31] L. M. Wallace, S. E. Garwick-Coppens, R. Tupler, and S. Q. Harper, "RNA interference improves myopathic phenotypes in mice over-expressing FSHD region gene 1 (FRG1)," *Mol. Ther.*, vol. 19, no. 11, pp. 2048-2054, Nov.2011.

- [32] L. M. Wallace, J. Liu, J. S. Domire, S. E. Garwick-Coppens, S. M. Guckes, J. R. Mendell, K. M. Flanigan, and S. Q. Harper, "RNA interference inhibits DUX4-induced muscle toxicity in vivo: implications for a targeted FSHD therapy," *Mol. Ther.*, vol. 20, no. 7, pp. 1417-1423, July 2013.
- [33] S. Bortolanza, A. Nonis, F. Sanvito, S. Maciotta, G. Sitia, J. Wei, Y. Torrente, S. C. Di, J. R. Chamberlain, and D. Gabellini, "AAV6-mediated systemic shRNA delivery reverses disease in a mouse model of facioscapulohumeral muscular dystrophy," *Mol. Ther.*, vol. 19, no. 11, pp. 2055-2064, Nov. 2011.
- [34] S. N. Pandey, Y. C. Lee, T. Yokota, and Y. W. Chen, "Morpholino Treatment Improves Muscle Function and Pathology of Pitx1 Transgenic Mice," *Mol. Ther.*, Nov. 2013.
- [35] D. I. Ogborn, K. J. Smith, J. D. Crane, A. Safdar, B. P. Hettinga, R. Tupler, and M. A. Tarnopolsky, "Effects of creatine and exercise on skeletal muscle of FRG1-transgenic mice," *Can. J. Neurol. Sci.*, vol. 39, no. 2, pp. 225-231, Mar. 2013.
- [36] I. Aprile, L. Padua, M. Iosa, A. Gilardi, C. Bordieri, R. Frusciante, G. Russo, C. Erra, S. F. De, and E. Ricci, "Balance and walking in facioscapulohumeral muscular dystrophy: multiperspective assessment," *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.*, vol. 48, no. 3, pp. 393-402, Sept. 2013.
- [37] P. Y. Van den Bergh, R. D. Hadden, P. Bouche, D. R. Cornblath, A. Hahn, I. Illa, C. L. Koski, J. M. Leger, E. Nobile-Orazio, J. Pollard, C. Sommer, P. A. van Doorn, and I. N. van Schaik, "European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision," *Eur. J. Neurol.*, vol. 17, no. 3, pp. 356-363, Mar. 2010.
- [38] P. Y. Van den Bergh and Y. A. Rajabally, "Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy," *Presse Med.*, vol. 42, no. 6 Pt 2, p. e203-e215, June 2013.
- [39] European commission - DG Health and Consumers, "Rare diseases - policy," [http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_en.htm), Accessed 1st Sept 2014.

© Institut Scientifique de Santé Publique  
DIRECTION OPÉRATIONNELLE  
SANTÉ PUBLIQUE ET SURVEILLANCE  
rue Juliette Wytsman 14  
1050 Bruxelles | Belgique  
[www.wiv-isp.be](http://www.wiv-isp.be)

Editeur responsable: Dr Johan Peeters

Numéro de dépôt: D/2014/2505/62