

Duchenne muscular dystrophy

a worldwide perspective

J. Andoni URTIZBEREA, MD

Hopital Marin, APHP, Hendaye, France

Institut de Myologie, Paris France

ja.urtizberea@free.fr

A vision based first on a personal perspective

- *Late teens :*
 - helper in rehab center (Paris) for 'orphan' Duchenne boys
 - helper in summer camps for Duchenne boys
 - much travelling in developing countries
 - India : orphan children adoption program & relief work
- *Early twenties*
 - medical studies in Paris
 - posted in Malawi, Central Africa, as a bush doctor
 - later certified in paediatrics and rehab medicine in Paris
 - as well as in... political sciences (IEP, Paris)
- *key-words*
 - orphans, poverty, disabled, muscular dystrophy, international, cross-bordering...

A vision based first on a personal perspective (2)

- *Later*

- rehab specialist in Garches Hospital (rehab for sick children)
- met Bernard Barataud (AFM, muscular dystrophy association)
- Medical Director of the AFM (muscular dystrophy association)
 - networker, go-between at national / international levels
 - investigator for rare/orphan diseases (gene hunting)
- Founder and Head of the Summer School of Myology, Paris
- Scientific director of the European Neuromuscular Centre (ENMC, NL)

- *Nowadays*

- specialist of neuromuscular diseases (clinical myologist)
- at Hendaye Hospital and abroad (Middle-East, Latin America)
- organizer of various myology courses in France, Latin America, Russia

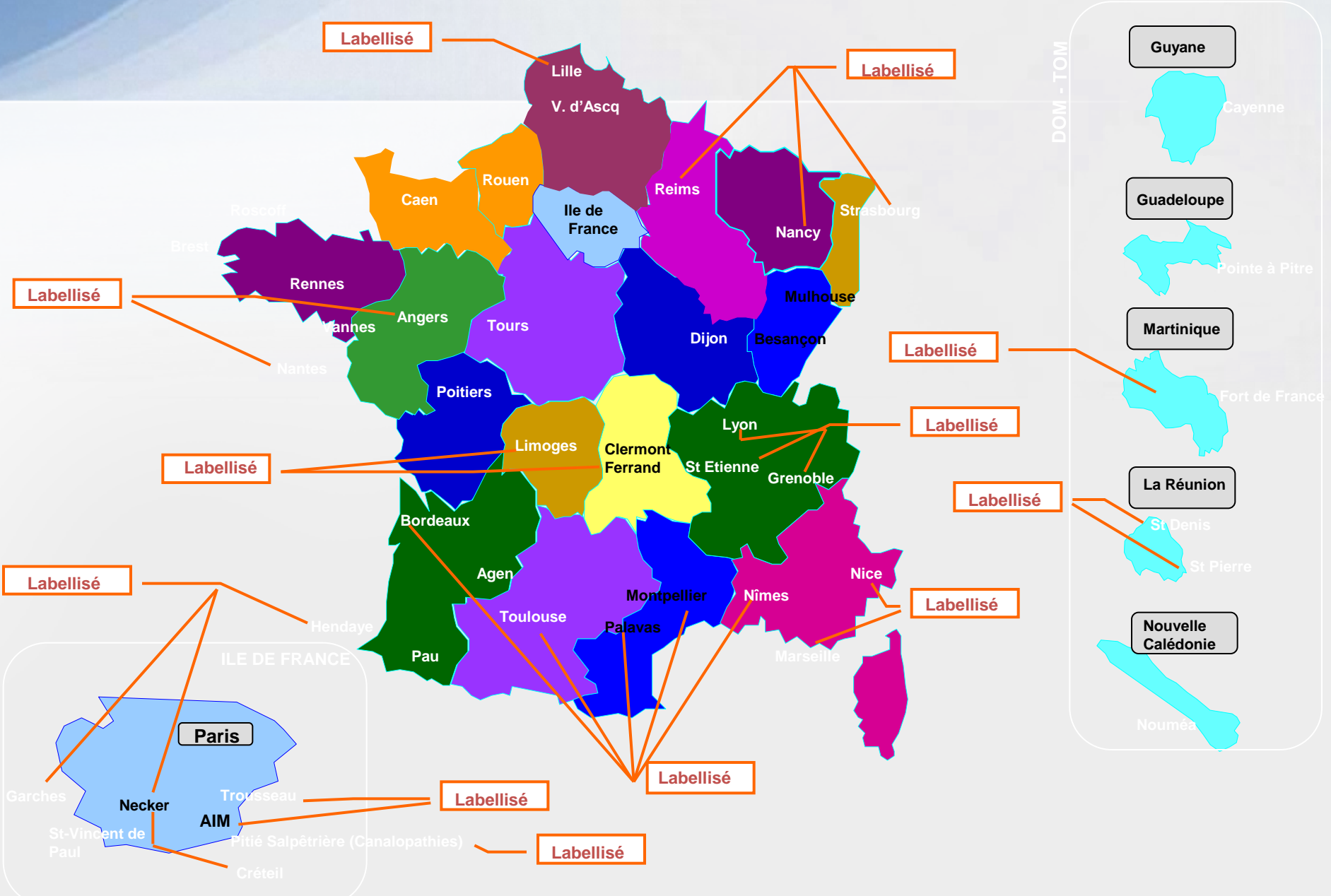
- *additional key-words*

- patient advocacy groups, minorities, discriminated people, networking, teaching



Extensive travelling as part of my Basque Genetic Heritage....

NETWORKING AS PART MY AFM GENETIC HERITAGE

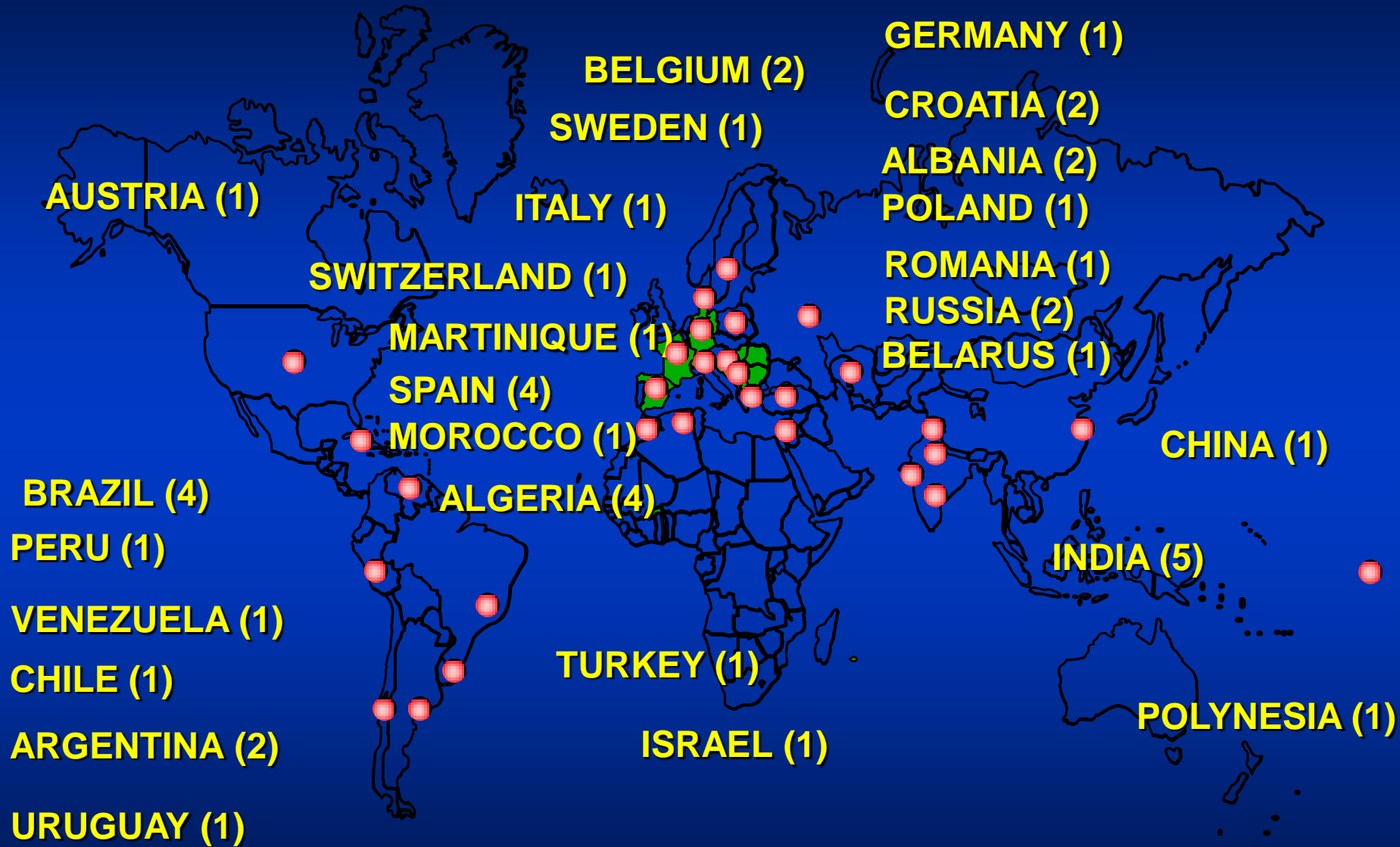




Myology Courses. Teaching : a good investment for the future



11th SUMMER SCHOOL OF MYOLOGY



Paris, June 19-27, 2008

SSM-Paris, Post-Teaching activities

- Coaching +++
- Telemedecine
 - notably with *India, Iran, Chile, Mexico, Kuwait, New-Caledonia*
- Go-between interfacing local teams and European laboratories
 - *proxy bargaining for cheap/free genetic studies*
- organization of further local/national meetings
 - *Iran, Mexico, India*
- Joint publications

Disseminating Myology...

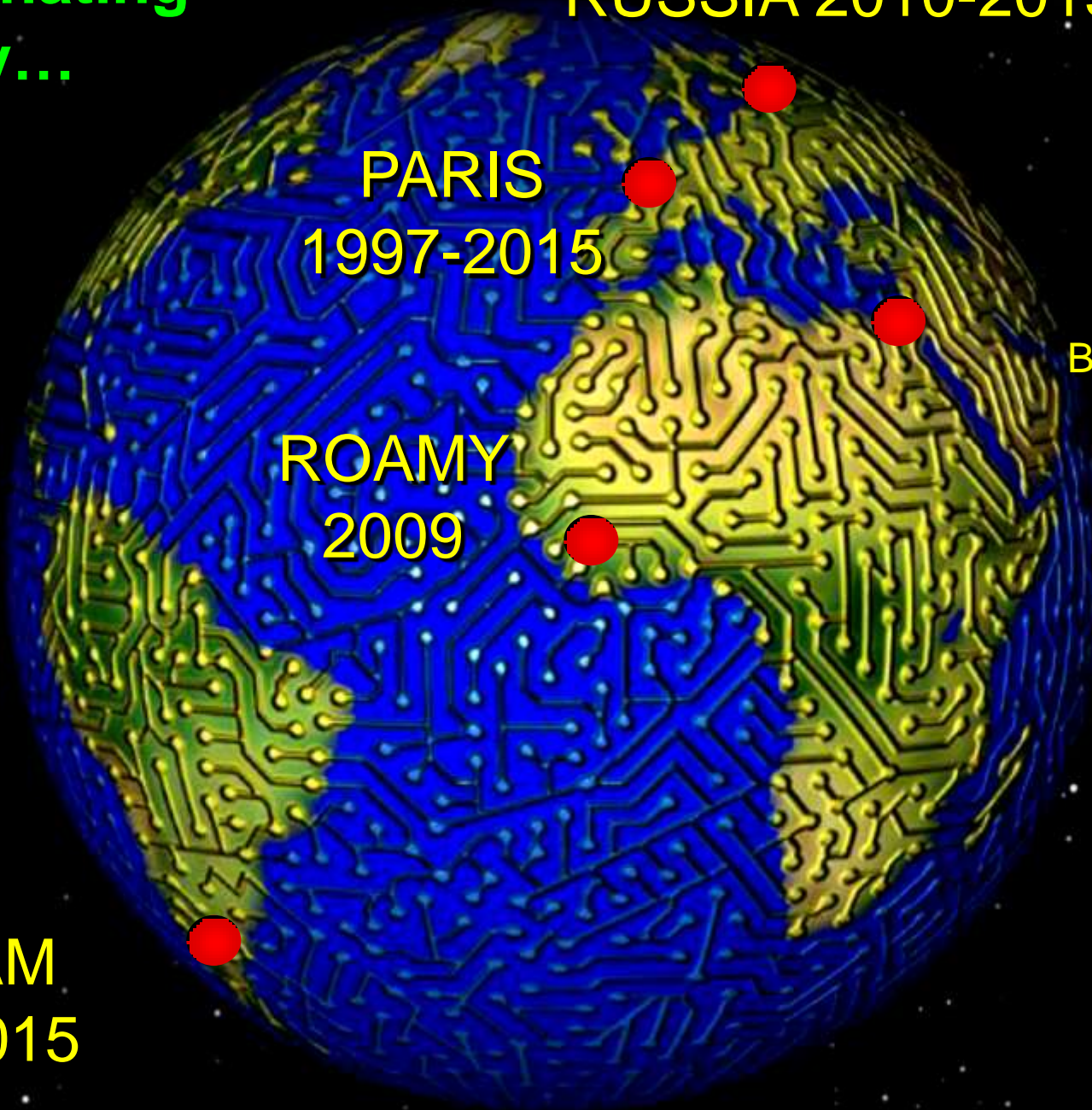
RUSSIA 2010-2015

PARIS
1997-2015

BEIRUT 2012

ROAMY
2009

EVELAM
2008-2015



EVELAM 2012



**Buenos-Aires
Argentina**



Первая Весенняя Школа Миологии
Под эгидой Европейской сети TREAT-NMD
по нервно-мышечным заболеваниям

SP 2010



Moscow, 2011



Школа Миологии

SP 2012



St Petersburg, spring School, 2012

What is the current situation worldwide ?

- *much progress made in*
 - diagnostic accuracy
 - genetic counselling
 - longevity, schooling, social integration
 - dissemination of standards of care
 - awareness
 - access to healthcare, sophisticated devices and cutting-edge therapies
 - uniting forces (patients, scientists, clinicians, industries)
 - censusing patients (registries, big data, ...)
 - networking (i.e. TREAT-NMD Alliance, others)
- *Is it true everywhere ?*
 - not really, even though...
 - aren't we, in France, in Northern Europe... sorts of happy few ?

Europe

- *probably the best environment for Duchenne patients*
 - welfare state still a reality in many European countries
 - the positive role of EU authorities to promote Rare Diseases
- *but many disparities remain*
 - between northern and southern Europe
 - between western and eastern Europe
 - unequal access to appropriate care
 - let alone assisted ventilation, surgery or clinical trials
 - mobility of patients across borders not always ensured
- *Focus on two situations*
 - the Hendaye observatory
 - the Romas



Hendaye

HOPITAL MARIN DE HENDAYE AP-HP



A respite care unit within a traditional hospital



- Traditional activities :
- 320 beds, long-stay
- a 30-year experience
- in severe disabilities
 - mental disabilities
 - autism,
 - severe multiple handicap
 - motor

SPAIN

Border

FRANCE

HOPITAL MARIN
DE HENDAYE
PAYS-BASQUE

In the heart of the Basque Country



The Hendaye 'observatory'

- Neuromuscular clinic located right on the border
- Ideal position to assess differences
 - between France and Spain
 - in terms of diagnosis, follow up and care
- Spanish Duchenne boys/families
 - still face major challenges
 - many specific factors
 - healthcare services depend on '*autonomias*' / regional power
 - few experts
 - less support due to deep economic crisis
 - multiple patient groups with their own regional specificities
 - leaders in Barcelona, Madrid, San Sebastian and Vigo

The Romas

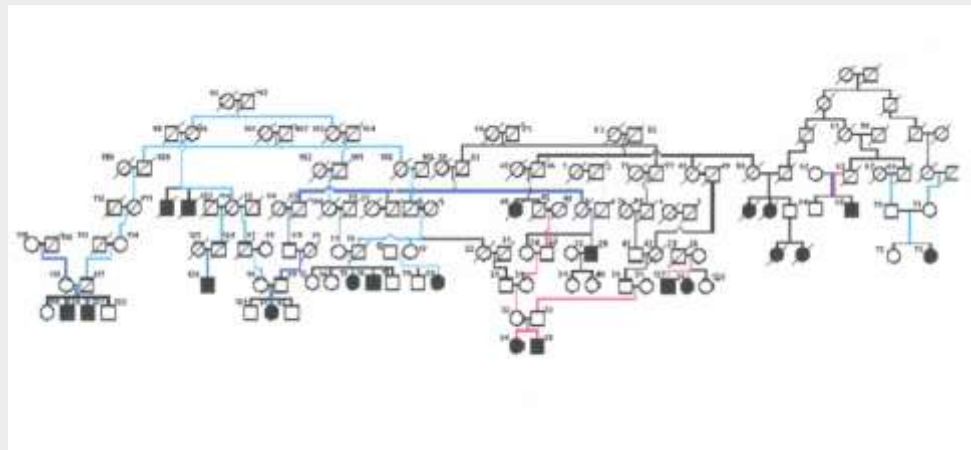
- also called the 'Gypsies'
- very much discriminated population
- pay a substantial tribute to genetic diseases
- due to high inbreeding

- a few experts interested in their fate
 - Tournev (Bulgaria), Lochmuller (UK), Kaplan (Fr), Merlini (it)...
- very instrumental in identifying new genes of NMD
- pending studies linking them with India

- the Bulgarian project
 - meant to prevent muscular dystrophy and create more awareness
 - health officers (primary health care) within the community
 - premarital genetic testing



- 0 - 1000
- 100 000 - 500 000
- 1000 - 10 000
- >500 000
- 10 000 - 100 000



Latin America (Central and South America)

- a significant reservoir of population
- Emerging economies,
- cultural and linguistic relative *unity*
- poverty recedes gradually
- medical expertise remains limited especially in rare diseases
- still not ready for clinical trials (with some exceptions)
- **Pros**
 - Teletones latinoamericanos (in most countries)
 - united in ORITEL (federation of Teletons)
 - Rehab centers funded by Teletons
 - currently switching from CP to rare diseases including MD
 - Myology is now taught yearly (EVELAM since 2010)
- **Cons**
 - social injustice remains high
 - violence/unsecurity sometimes an issue (Mexico, Venezuela)
 - economies fluctuate rapidly
 - if Teletons are strong, local MD patient groups are not always

Africa

- a promising continent but...
- economically backwards in most countries
- unsecure in many places
- basic health needs not met
- and/or subject to outbreaks of infectious diseases (Ebola,...)
- very often discouraging but... things are changing

- North Africa pretty much linked to France (and MENA network)
- with or without support from the AFM

- *Focus on the ROAMY initiative*

the ROAMY initiative

- Réseau **O**uest **A**fricain pour les **M**Ypathies
- covers West Africa
- Guinea, Burkina, Niger, Bénin, Ivory Coast
- with a handful of local doctors (Dr. Alao, Cotonou)
- and active NGOs (FITIMA, Nord-Niger Santé)
- mission from France every now and then
- clinics, teaching, support (wheelchairs, medecines)
- genetic testing done in France (Cochin Hospital, Dr. Leturcq)

- Niger : a touching Saga

ROAMY launched : 17 - 19sept 2009



Sous le très haut patronage de Blaise COMPAORE, Président du Faso,
sous le parrainage de Roch Marc Christian KABORE, Ancien Président de l'Assemblée Nationale.



10 ans
FONDATION INTERNATIONALE TIERNO ET MARIAM

... de partage
et d'amour.

Thème :

“Engagement continu pour une intégration des personnes en situation de handicap à travers une prise en charge pluridisciplinaire”



Sous le très haut patronage de Blaise COMPAORE, Président du Faso,
sous le parrainage de Roch Marc Christian KABORE, Ancien Président de l'Assemblée Nationale.



10  **ans**
FONDATION INTERNATIONALE TIENRO ET MARIAM

... de partage
et d'amour.

Thème :

"Engagement continu pour une
intégration des personnes en situation
de handicap à travers une prise en
charge pluridisciplinaire"



Family from Niger, diagnosed with gamma-SG deficiency (LGMD)

Asia

- the most densely populated continent
- billions of inhabitants... and a myriad of DMD boys
- emerging economies
- patient support groups not very powerful except in Japan

- Myology is taught through AOMC
 - Asian Oceanian Myology Center, annual meeting
- **China** remains an enigma
 - only 2 or 3 expert teams of international levels (Shanghai, Beijing)
 - despite massive investment in sequencing technologies
 - stem cells industry poses us questions
 - as well as so-called traditional Chinese medications...

- **India** : a goldmine for recessive muscular dystrophies
 - emerging patient groups, Rare diseases initiatives



Bangalore, South India 2004. Gathering with families and Dr. Nalini

North America

- Pat Furlong's comments more relevant than mine
- From my own experience based on
 - interactions with most stakeholders
 - field work in the Acadian (Canada), Amish and Cajuns communities (US)
- without a good health insurance, it gets very difficult
- except perhaps in Quebec (Canada)
- very active patient support groups nation-wide
- excellent in lobbying, in translational medicine
- interactive with industry and capital leverage
- disparities remain though

MENA

- is this a new continent ?
 - yes, in a sense
 - stands for **M**iddle-**E**ast – **N**orth **A**frica
 - encompasses most Arab countries + Iran
 - emerging concept mostly in big pharma
 - relative linguistic and cultural unity
 - no integrative transnational initiative (like ENMC, AOMC)
 - very limited number of experts
 - access to the West becomes a growing issue for patients
 - Genetic testing available in most facilities but not muscle biopsy
 - being a mother of a Duchenne boy : triple-penalty
 - charities though royal/ruling families
 - social networks very active
-
- *Focus on PGD* : a real revolution in Islamic countries

PGD : pre-implantation genetic diagnosis

- an alternative to abortion after traditional prenatal testing
- PGD is more 'ethically' acceptable by religious authorities
- laboratories offering PGD as a service mushroom in **ME**na
- Gulf States, Saudi Arabia, notably.



Ali, 27 yo, DMD. Stays at home in Kuwait



- Mohamed, 16
- DMD
- on steroids
- operated in LAX
- motor-powered wheelchair



**Beirut, Lebanon
May 2012**

**First pan-Arab
School of Myology**





Equipe du Karimi-Nejad Genetic Center, Tehran, Iran



Téhéran, 2004
With Kimia Kahrizi, Yousef
Shafeghati & Hossein
Najmabadi



Oceania

- an immense and ... empty territory
 - Australia and New Zealand as leaders
 - both play a positive role in the AOMC
 - Asian-Oceanian Myology Center
 - Unity is not always at the rendezvous
 - 4 (at least) patient support groups for NMD in Australia ...
 - Large distances remain a major obstacle
 - Most neighbouring countries remain poor
 - Papua-Guinea, Vanuatu, other archipelagos...
-
- *Focus on New-Caledonia*

ENQUÊTE



Nouvelle-Calédonie



NEW CALEDONIA



New Caledonia

- 200,000 inhabitants
- formerly Anglo-French condominium (Nouvelles-Hébrides)
- now a French overseas territory (TOM)
- co-existence of local ancient population (Kanak) and Europeans
- political tensions (more or less settled now)
- healthcare facilities just like in France
- one pediatrician trained for MD in Paris (Dr. Missotte, Noumea)
- diagnosis : done in collaboration with Sydney, Australia
- spine surgery : in France
- missionaries from Paris every two years (clinics, teaching)
- telemedecine in progress

Nouvelle-Calédonie

Des réseaux efficaces au bénéfice des familles

En Nouvelle-Calédonie, soignants et bénévoles travaillent en réseau, avec l'aide de l'AFM-Téléthon, pour garantir le meilleur suivi médical aux personnes atteintes d'une maladie neuromusculaire ou d'une pathologie neurologique rare et accompagner au mieux les patients et leurs proches.

BÉNÉDICTE HAGUIN

Située à 17 000 km de la métropole, à l'est de l'Australie, et peu peuplée, la Nouvelle-Calédonie, quoique dotée d'une bonne structure hospitalière, ne possède pas toutes les ressources nécessaires à la prise en charge des pathologies neuromusculaires et neurologiques rares. Mais, grâce à la volonté des pouvoirs publics, à la mobilisation des médecins locaux, à leur collaboration avec des équipes externes et au soutien de l'AFM-Téléthon, les malades y bénéficient d'un bon suivi. Aujourd'hui, le centre hospitalier territorial (CHT) de Nouméa compte une consultation spécialisée pour les enfants, coordonnée par une pédiatre formée à l'école d'été de l'Institut de myologie, Isabelle Missotte, qui travaille en binôme avec une spécialiste de médecine physique et réadaptation, Sarvanne Debedde. Les adultes sont suivis par un neurologue,

Nicolas Molko, et un médecin de réadaptation également formé à l'école d'été de myologie, Elisabeth Lhote.

Des missions d'experts pour épauler les soignants

Par ailleurs, l'AFM-Téléthon effectue des missions régulières avec des experts des maladies rares. Annie Barois, pédiatre et professeur émérite à l'hôpital Raymond-Poincaré de Garches, s'est ainsi rendue plusieurs fois en Nouvelle-Calédonie avec un kinésithérapeute de l'association. En mars 2013, c'est Andoni Urizberena, myologue responsable de la consultation neuromusculaire de l'Hôpital Marin de Hendaye et de l'école d'été de myologie, qui est allé former des personnels paramédicaux (kinésithérapeutes, etc.) et assurer des consultations pour enfants et adultes. « Pour nous, ces consultations sont des moments de formation clinique intensive, souligne Isabelle

Missotte. Ils complètent la formation théorique de l'école d'été de myologie. » Andoni Urizberena échange aussi régulièrement avec les médecins de Nouméa depuis la métropole, parfois en visioconférence. « Comme lors des consultations sur place, il s'agit surtout de les aider sur les cas de diagnostic difficile et de leur apporter un avis complémentaire sur la prise en charge des patients. »

De même, le DHT s'appuie sur des ressources externes pour les actes exigeant des moyens spécifiques. Cans certains cas, les arthroèses vertébrales et leur suivi postopératoire sont réalisés à Garches ou Paris (Necker) ou Trousseau. Les biopsies sont effectuées en Australie. « Pour les tests génétiques de routine, habituellement, des prélèvements sanguins sont envoyés en métropole pour extraction et analyse de l'ADN, explique Andoni Urizberena. Lors de ma venue, nous avons étudié avec la responsable du centre de transfusion sanguine du CHT, Frédéric Touzain, la possibilité d'impliquer plus les équipes sur place, ce qui, à terme, pourrait préfigurer la création d'une banque locale d'ADN. »

« Nous suivons tout des centres de référence, mais les familles savent que nous collaborons avec des experts pour leur délivrer le diagnostic le plus précis et la meilleure prise en charge », résume Isabelle Missotte. Depuis

JAN, le service de pédiatrie du CHT participe ainsi à une étude clinique sur un protocole de soins palliatifs pour l'amyotrophie spinale de type I coordonné par l'hôpital Necker. Par ailleurs, un patient du CHT pourrait être inclus dans un essai de thérapie pour la myopathie de Duchenne.

Des échanges entre familles et soignants

Travail en réseau : c'est aussi le maître mot pour l'accompagnement des familles. « Depuis sa création en 1999, nous soutenons l'association de malades locale, l'AFM Nouvelle-

Calédonie (AFM NCI), en lui apportant une aide financière ponctuelle et un appui technique, explique Annie Bouchard, responsable des régions d'outre-mer à l'AFM-Téléthon, qui s'est également rendue dans l'archipel en mars. L'un des enjeux de cette dernière mission était de l'aider à se relancer, car elle était un peu en sommeil. De nouvelles familles ont adhéré, un nouveau bureau et une nouvelle présidente, pleine d'énergie, ont été élus : Françoise Giozzi, maman d'un petit garçon malade. « Celle-ci s'est notamment fixé pour priorité d'accompagner les malades et leurs proches dans les démarches administratives (accès aux aides financières, etc.) et de déve-

Les familles savent que nous collaborons avec des experts pour leur délivrer le diagnostic le plus précis et la meilleure prise en charge.

Isabelle Missotte / Pédiatre au centre hospitalier territorial de Nouméa



> Témoignage

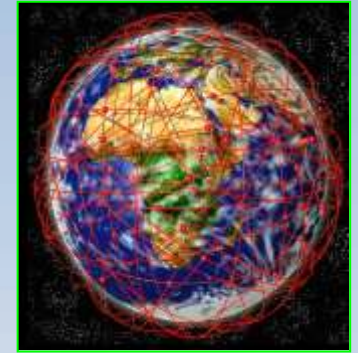
Un Téléthon dopé par les Lions

Le Lions Club a lancé le Téléthon calédonien il y a dix-neuf ans et reste un de ses fers de lance. Depuis toujours, c'est un de ses membres, Robert Racape, qui en est coordinateur. Ce dernier travaille en lien étroit avec l'AFM Nouvelle-Calédonie, dont il est vice-président, mais aussi avec les médecins du centre hospitalier : « Pour que le Téléthon fonctionne, nous avons besoin de familles et de médecins qui témoignent dans la presse sur les enjeux de la collecte et sur ses retombées pour le territoire. » Fort de la mobilisation des Lions et de la coordination, le Téléthon calédonien se porte bien : 154 000 euros collectés en 2012 — 8 % de plus qu'en 2011 —, alors que l'archipel ne compte qu'environ 250 000 habitants.

- Cyriaque DEL...
- 14 yo boy diagnosed with DMD
- living in Noumea
- with very limited resources
- goes to school, has good marks
- under ACE inhibitors
- spine operated in Paris, France
- Mom is a non-carrier
- exon 49-50 deletion
- eligible for exon-51 skipping



Take home messages



- overall, things are positively changing
- networking is useful and effective
- Duchenne parents as well as other stakeholders form a **family**
- risk of unequal access to care (today) and to therapies (tomorrow)
- overflow of information kills information
- let's pay more attention to the most vulnerable populations too
- prospects
 - encourage exchanges between North and South
 - with developing countries
 - why not a specific task force for that ?