

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

## **Dystrophie musculaire de Duchenne**

Argumentaire



**Filière de santé Maladies rares / Maladies neuromusculaires**



**Société Française De Neuropédiatrie**

## Table des matières

<b>1 Synthèse destinée au Médecin traitant</b> .....	Erreur ! Signet non défini.
1.1 Objectifs .....	6
1.2 Méthode .....	6
1.3 La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD).....	6
<b>2 Evaluation initiale</b> .....	<b>8</b>
2.1 Objectifs principaux .....	8
2.2 Professionnels impliqués .....	8
2.3 Diagnostic.....	8
2.3.1 Circonstances de découverte .....	8
2.3.2 Examen clinique.....	8
2.4 Explorations paracliniques à visée diagnostique .....	9
2.5 L'annonce du diagnostic .....	11
2.6 Evaluation initiale .....	12
<a href="#">2.6.0 Atteinte motrice</a> .....	<a href="#">12</a>
2.6.1 Atteinte respiratoire.....	12
2.6.2 Atteinte cardiaque .....	12
2.6.3 Atteinte cognitive .....	12
2.7 Poser les bases du suivi évolutif.....	13
2.7.1 Evaluation musculaire et fonctionnelle .....	13
2.7.2 Evaluation respiratoire .....	14
2.7.3 Evaluation cardiaque .....	14
2.7.4 Evaluation cognitive .....	14
<b>3 Conseil génétique</b> .....	<b>16</b>
3.1 Enquête familiale et diagnostic des femmes conductrices .....	16
3.2 Diagnostic prénatal et diagnostic préimplantatoire .....	17
<b>4 Prise en charge et suivi</b> .....	<b>19</b>
4.1 Objectifs .....	19
4.2 Professionnels impliqués .....	19
4.3 Une prise en charge pluridisciplinaire .....	19
4.4 Suivi fonctionnel .....	20
4.5 Suivi orthopédique .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.5.1 Bilan clinique .....	21

4.5.2	Bilan radiologique.....	23
4.5.3	Suivi de la trame osseuse.....	23
4.6	Suivi cardiaque.....	23
4.7	Suivi respiratoire .....	24
4.7.1	Données cliniques .....	25
4.7.2	Examens paracliniques.....	25
4.8	Suivi psychologique .....	26
4.9	Suivi socio-éducatif.....	27
4.10	Suivi nutritionnel et croissance et digestifs .....	29
4.11	Suivi ORL et stomatologique.....	31
4.12	Suivi des troubles vésicosphinctériens .....	31
4.12.1	Interrogatoire .....	32
4.12.2	Examens paracliniques.....	32
4.13	La transition enfant / adulte .....	32
4.14	Bilan spécifique à l'arrivée en consultation adulte.....	33
4.14.1	Bilan diagnostique .....	33
4.14.2	Bilan orthopédique .....	33
4.14.3	Bilan musculaire.....	33
4.14.4	Bilan fonctionnel et neuropédiatrique .....	33
4.14.5	Bilan des douleurs .....	34
4.14.6	Bilan de la déglutition .....	34
4.14.7	Bilan vésico-sphinctérien .....	34
4.14.8	Bilan nutritionnel, cutané et digestif.....	34
4.14.9	Bilan du mode de vie .....	34

## **5 Traitement ..... 35**

5.1	Traitements fonctionnels et orthopédiques .....	35
5.1.1	La kinésithérapie .....	35
5.1.2	L'autorééducation.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
5.1.3	L'appareillage .....	37
5.1.4	La chirurgie .....	38
5.2	Complications cardiaques.....	40
5.3	Complications respiratoires .....	41
5.3.1	Interventions préventives.....	41
5.3.2	Management de la toux et désencombrement .....	41
5.3.3	Ventilation mécanique.....	42
5.4	Complications psycho-comportementales.....	44

5.5	Douleurs.....	45
5.6	Nutrition .....	46
5.6.1	Alimentation orale.....	46
5.6.2	Nutrition artificielle.....	47
5.7	Mise en place d'une aide fonctionnelle et ergothérapie.....	47
5.7.1	Les aides techniques pour les déplacements des membres inférieurs et des membres supérieurs .....	48
5.7.2	Les aides techniques de compensation et de suppléance aux membres supérieurs .....	49
5.8	Autres .....	51
5.8.1	Orthophonie .....	51
5.8.2	Psychomotricité .....	51
5.9	Spécificités de la prise en charge chez l'adulte.....	51
5.9.1	Orthopédique.....	51
5.9.2	Douleurs .....	52
5.9.3	Fonctionnel.....	52
5.9.4	Déglutition .....	53
5.9.5	Vésico-sphinctérien .....	53
5.9.6	Nutritionnel et digestif .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
5.9.7	Vie quotidienne .....	53
5.10	Traitements spécifiques .....	54
5.10.1	Corticoïdes .....	54
5.10.2	Ataluren (Translarna®).....	56
<b>6</b>	<b>Situations particulières .....</b>	<b>57</b>
6.1	Prise en charge des urgences .....	57
6.1.1	Fractures.....	58
6.1.2	Insuffisance cardiaque aiguë.....	58
6.1.3	Insuffisance respiratoire aiguë .....	58
6.2	Anesthésie .....	59
6.2.1	Bilan préopératoire.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
6.2.2	Phase per-opératoire .....	60
6.2.3	Phase post-opératoire.....	61
6.3	Vaccinations.....	61
6.4	La transition enfant/adulte.....	61
6.5	Accompagnement de la fin de vie.....	62
6.6	Femme conductrice de la DMD .....	63

6.6.1	Expression clinique .....	63
6.6.2	Examens paracliniques.....	63
6.6.3	Prise en charge d'une femme conductrice.....	64
<b>7</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>65</b>
<b>8</b>	<b>Annexes .....</b>	<b>86</b>

### **1. Objectifs**

Le présent Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) a pour objectif de présenter aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de la Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Il vise à leur donner les outils qui permettent d'évoquer et de confirmer le diagnostic, de poser les indications thérapeutiques, de définir les modalités et l'organisation du suivi. Il s'agit d'un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de cette maladie, notamment au moment d'établir le protocole de soins avec le médecin-conseil et le patient dans le cadre de l'admission en affection longue durée (ALD) n°9, relative aux formes graves des affections neurologiques et musculaires. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques et tous les protocoles de soins hospitaliers, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

### **2. Méthode**

Le PNDS Dystrophie musculaire de Duchenne a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute autorité de santé en octobre 2012. Le contenu du PNDS a été rédigé et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. Les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture. Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire lors de conférences téléphoniques et de conférences présentielles

### **3. La dystrophie musculaire de Duchenne**

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie héréditaire transmise sur le mode récessif, lié au chromosome X. C'est la dystrophie musculaire progressive la plus fréquente chez l'enfant. Elle touche essentiellement les garçons, et exceptionnellement, les filles.

Son incidence atteint 1 pour 3 300 naissances de garçons, soit 150 à 200 nouveaux cas potentiels par an en France. La maladie résulte de mutations pathogènes dans le gène *DMD* qui code pour une protéine du cytosquelette membranaire de la fibre musculaire, la dystrophine. Il en résulte une absence de dystrophine au niveau des muscles squelettiques, mais aussi d'autres tissus comme le cœur et le cerveau. Le déficit en dystrophine entraîne ainsi une nécrose musculaire, suivie d'une régénération qui s'épuise avec le temps. Les fibres musculaires sont peu à peu remplacées par du tissu fibro-adipeux, avec l'installation d'un déficit moteur progressif qui débute dans l'enfance, souvent entre 3 et 5 ans. Il aboutit de façon inéluctable à la perte de la marche entre 7 ans et 14 ans en moyenne

La DMD comporte également une atteinte respiratoire, liée au déficit musculaire et qui nécessite à terme une ventilation mécanique, une atteinte cardiaque avec altération progressive de la fonction ventriculaire gauche. Une atteinte cognitive est assez fréquente et variable selon les patients.

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif de la DMD. La prise en charge symptomatique, pluridisciplinaire, vise à optimiser la qualité de vie des patients mais aussi leur espérance de vie. Les progrès thérapeutiques réalisés au cours des dernières décennies ont permis de transformer le pronostic. Plus de 90 % des enfants atteints de DMD vivent désormais jusqu'à l'âge adulte et certains dépassent aujourd'hui l'âge de 40 ans.

### **Liens d'intérêt :**

La plupart des personnes impliquées dans la réalisation de ce PNDS ont en tant qu'expert de la DMD des relations avec l'industrie pharmaceutique (invitations à des congrès, interventions comme orateurs, participations à de projets...) Aucun des membres n'a des relations exclusives avec l'un des industriels concernés. Néanmoins il a été décidé de protéger l'indépendance du PNDS par l'absence de participation d'un membre quelconque de l'industrie pharmaceutique à la rédaction ou à la relecture du PNDS, l'absence de communication du document, même partielle, à une personne non membre du groupe de travail décrit ci-dessus, la validation du document global exclusivement par les participants des groupes de rédaction et de lecture

## **2 Evaluation initiale**

### **2.1 Objectifs principaux**

L'évaluation initiale vise à confirmer le diagnostic, à apprécier le degré d'atteinte motrice, cardiaque, respiratoire et cognitive liée à la maladie, et à poser les indications thérapeutiques.

### **2.2 Professionnels impliqués**

Quel que soit le praticien évoquant le diagnostic, sa confirmation et la décision thérapeutique doivent être réalisées dans un Centre de référence ou de compétence maladies neuromusculaires labellisé. L'évaluation initiale du patient est multidisciplinaire, coordonnée par un médecin hospitalier neuropédiatre ou neurologue.

### **2.3 Diagnostic**

Face à une suspicion de dystrophie musculaire, la stratégie diagnostique est désormais bien établie. Sa rapidité est importante pour ne pas retarder la mise en œuvre d'une prise en charge adaptée et du conseil génétique. Le diagnostic est réalisé en moyenne vers l'âge de 3 et 4 ans.

#### **2.3.1 Circonstances de découverte**

Le plus souvent, les parents consultent pour une difficulté motrice observée chez leur garçon âgé de 3 à 4 ans chutes fréquentes, difficultés pour courir, sauter ou monter les escaliers, fatigabilité et douleurs musculaires. Ailleurs, ils sont alertés par un retard de langage, des troubles de la communication ou des difficultés d'apprentissage qui constituent le premier motif d'inquiétude. Dans certains cas enfin, l'enfant est asymptomatique mais son bilan biologique (augmentation de la créatine kinase et/ou des transaminases) est perturbé, parfois dans un contexte familial évocateur.

#### **2.3.2 Examen clinique**

L'interrogatoire peut retrouver un retard d'acquisition de la marche (après l'âge de 16-18 mois), ainsi que des antécédents de dystrophie musculaire de Duchenne dans la famille. L'examen musculaire recherche un déficit proximal, avec atrophie musculaire. L'existence d'un signe de Gowers témoigne d'un déficit musculaire pelvien (l'enfant se

relève du sol en prenant appui sur ses cuisses pour redresser le tronc). La démarche est typiquement dandinante, avec hyperlordose, antéversion pelvienne, flessum-abductum des hanches et varus équins. Une pseudo-hypertrophie des muscles des mollets est en faveur du diagnostic. Les réflexes ostéotendineux sont présents. Des rétractions des fléchisseurs de hanches et des tendons d'Achille sont parfois présentes avant l'âge de 6 ans.

## **2.4 Explorations paracliniques à visée diagnostique :**

### ***Biologie***

Une augmentation significative du taux plasmatique de créatine kinase (CK) fait évoquer le diagnostic de myopathie, et de dystrophie musculaire dans ce contexte. La CKémie se situe toujours entre 5 000UI/l et 10 000 UI/l parfois plus. Le dosage de la lactate déshydrogénase (LDH) et de l'aldolase est inutile. Le bilan retrouve aussi les stigmates de la maladie : transaminases élevées, créatininémie basse.

***Biopsie*** : Hormis dans les cas familiaux, la biopsie musculaire doit être réalisée en première intention. Son analyse permettra d'identifier la protéine déficitaire et de la quantifier, orientant les tests génétiques ultérieurs. La biopsie est réalisée au sein d'une structure comportant un service de neuropathologie et des moyens de conservation de muscle congelé pour des études futures. Elle est le plus souvent chirurgicale, au niveau du quadriceps ou du deltoïde, avec fixation d'un premier fragment du prélèvement dans l'isopentane avant sa congélation immédiate pour permettre des coupes au cryostat, et congélation d'un second fragment pour analyse en Western blot. L'étude histologique confirme la dystrophie musculaire, avec des foyers de nécrose et des fibres en régénération. L'analyse en immunohistochimie, sur des coupes transversales, permet d'identifier la protéine déficitaire. L'analyse en Western blot permet une quantification des protéines du complexe DAG (*dystrophin associated glycoprotein*) : dystrophine, sarcoglycans ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\chi$ ,  $\delta$ ), dysferline, calpaine, cavéoline,  $\alpha$ -dystroglycan et confirme l'absence de dystrophine (<5 %).

### ***Tests génétiques***

Le gène *DMD* (OMIM\*300377) est l'un des plus grands gènes humains connus à ce jour. Il est localisé sur le bras court du chromosome X (Xp21.2-p21.1). Ses mutations sont très hétérogènes dans la DMD. Il s'agit le plus souvent de délétions ou de duplications d'un ou plusieurs exons, plus rarement d'une mutation ponctuelle (en

majorité non-sens). L'identification de la mutation causale permet de confirmer le diagnostic et de délivrer un conseil génétique adapté dans la famille et constitue un prérequis pour certaines nouvelles approches thérapeutiques, spécifiques d'un type de mutation. Chez le cas index, l'étude moléculaire suit trois étapes dans des laboratoires agréés pour le diagnostic selon une stratégie validée par des experts.

### **Première étape: recherche de grands remaniements du gène DMD**

L'analyse du gène de la dystrophine est réalisée à partir d'un prélèvement de 10 ml de sang total sur éthylène diamine tétra-acétique (EDTA). Deux techniques permettent désormais un diagnostic rapide de la plupart des délétions et des duplications : la MLPA (*Multiplex Ligation-dependant Probe Amplification*) et la PCR Multiplex semi quantitative (*QF-PCR ABI-Genescan*). La MPLA est l'une des plus utilisées en routine. Elle permet d'évaluer le nombre de copies pour chacun des 79 exons du gène *DMD*. Son résultat doit toujours être contrôlé par une seconde technique lorsqu'elle retrouve une anomalie d'un exon isolé. La PCR Multiplex semi quantitative explore en simultané les 50 exons le plus souvent délétés ou dupliqués. Elle peut révéler de petites délétions ou duplications d'une à plusieurs bases. Une amplification isolée des exons entourant la délétion mise en évidence est parfois nécessaire pour en préciser les bornes. Pour les duplications, des techniques quantitatives comme la PCR (*polymerase chain reaction*) en temps réel ou la PCR digitale peuvent être utilisées pour définir les limites exactes de l'anomalie.

### **Deuxième étape: recherche de mutations ponctuelles**

En l'absence de délétion et de duplication retrouvée sur le gène *DMD*, une mutation ponctuelle sera recherchée par les nouvelles techniques de séquençage à haut débit, ou NGS (*New generation sequencing*), qui permettent d'identifier les mutations ponctuelles, les petites insertions/délétions, mais aussi les défauts quantitatifs (délétions ou duplications d'un ou plusieurs exons).

### **Troisième étape : étude des transcrits**

Lorsqu'aucune anomalie dans les séquences codantes (délétion, duplication, mutation ponctuelle) n'a été mise en évidence, il convient d'extraire l'ARN messager (ARNm) de la biopsie musculaire, pour rechercher des réarrangements au niveau des transcrits.

L'ARNm est transcrit en ADN complémentaire (ADNc) par RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*), amplifiable en 14 fragments chevauchants. Chaque fragment est exploré, puis séquencé (séquençage Sanger). Cette technique permet de mettre en évidence les mutations ponctuelles ayant une conséquence sur l'épissage.

## **2.5 L'annonce du diagnostic**

Pour éviter les périodes de doute, l'annonce du diagnostic doit être réalisée le plus tôt possible. Elle fait partie intégrante du parcours de soins et précède toujours la mise en place de la prise en charge thérapeutique. L'annonce du diagnostic doit se faire aux deux parents, ensemble dans la mesure du possible, en dehors de la présence de l'enfant. Elle doit également être faite à l'enfant, en présence et avec l'accord des parents. Le fait de lui expliquer avec des mots simples l'origine de ses difficultés, lui dire que l'on a compris pourquoi il ressentait tel ou tel symptôme, constitue une étape fondamentale.

Le retentissement sur les parents de l'annonce du diagnostic s'apparente à un véritable traumatisme psychique. La façon dont le diagnostic est annoncé, et la nature des informations délivrées, s'avèrent cruciales pour le vécu de la prise en charge ultérieure et son acceptation. L'annonce du diagnostic doit donc toujours être faite par un médecin expérimenté dans ce domaine, au cours d'une consultation spécifique, en évitant de la proposer les veilles de week-end ou de vacances. Elle devra suivre les recommandations de bonne pratique existantes et avoir lieu au cours d'un entretien singulier, dans un lieu calme et tranquille qui permette de respecter l'impératif de confidentialité. Le médecin se rend disponible, prend le temps et adopte un langage simple, accessible. Il est souhaitable qu'il contacte le médecin traitant de l'enfant en ville, pour l'informer de l'annonce ainsi que des éléments importants du suivi et de l'accompagnement.

Il faut proposer un soutien psychologique dès l'annonce du diagnostic, et informer les parents de l'existence d'associations de malades. Il faut également planifier des entretiens ultérieurs rapidement, et veiller à proposer à l'enfant un espace de parole afin qu'il puisse exprimer ce qu'il ressent. Le pédiatre devra également veiller au retentissement de l'annonce sur ses frères et sœurs, encore trop souvent « oubliés » de l'information.

## **2.6 Evaluation initiale**

### **2.6.0 Atteinte motrice**

Les examens orthopédiques, musculaires et les bilans fonctionnels permettent d'évaluer le tableau particulier de l'enfant : la sévérité de l'atteinte motrice (certains enfants n'atteignent jamais les capacités de course, de saut, de montée des escaliers et sont plus à risque de perdre la marche plus tôt) et le caractère rétractile de la forme.

### **2.6.1 Atteinte respiratoire**

L'atteinte des muscles respiratoires s'exprime tardivement sur le plan clinique, après l'âge de 12 ans en moyenne. Néanmoins, la capacité de travail des muscles respiratoires est altérée dès l'âge de 6 ans, alors même que les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) classiques - Capacité Vitale (CV) et Volume résiduel (VR) - sont normales. La CV ne diminuera qu'à partir de l'âge de 10 ans. En amont, la simple réalisation d'un sniff test (*sniff nasal inspiratory pressure*, SNIP), qui est possible dès le plus jeune âge (3 ans), permet une mesure non invasive de la pression maximale inspiratoire.

### **2.6.2 Atteinte cardiaque**

Au moment du diagnostic, un électrocardiogramme et une échographie cardiaque (fraction d'éjection du ventricule gauche, fraction de raccourcissement) seront réalisés en première intention.

La dystrophie musculaire de Duchenne se complique souvent d'une cardiomyopathie dilatée qui se caractérise par des altérations de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et peut évoluer vers une insuffisance cardiaque. Des troubles du rythme cardiaque, surtout à type d'arythmie supraventriculaire, sont également possibles. L'atteinte cardiaque est souvent asymptomatique jusqu'à l'âge de 15 ans. Des anomalies plus précoces sont identifiées à l'échographie cardiaque (cinétique du ventricule gauche) et en scintigraphie myocardique. Elles surviennent avant l'âge de 10 ans dans 20 % des cas.

### **2.6.3 Atteinte cognitive**

Dans la DMD, l'atteinte cognitive est liée à l'absence ou à la diminution des transcrits de la dystrophine et dans le système nerveux central (cortex préfrontal, hippocampe,

cervelet). Elle est fréquente (50 % des cas), précoce et adopte un large spectre phénotypique qui va de l'atteinte isolée des fonctions spécifiques (attentionnelles, mnésiques, exécutives) à la déficience intellectuelle sévère. Dans la population des patients de DMD, le QI moyen se situe à  $-1$  écart-type par rapport à celui de la population standard. Il existe une dissociation des QI verbal et QI performance, en faveur de ce dernier (5 à 8 points). Les patients DMD présentent également plus souvent des troubles du spectre autistique (prévalence de 4/100 vs 1,6/1000 dans la population générale), et des troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).

## **2.7 Poser les bases du suivi évolutif**

### **2.7.1 Evaluation musculaire et fonctionnelle**

L'évaluation musculaire repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique, complétés par différents tests codifiés dont le choix dépend des pratiques locales, mais qui doit rester cohérent au fil du temps pour évaluer la dégradation de l'atteinte fonctionnelle. Les différentes méthodes et tests possibles sont :

- le test de marche de 6 minutes, qui fait référence comme critère principal dans les essais cliniques thérapeutiques. Il correspond à la mesure du nombre de mètres parcourus par l'enfant en 6 minutes sur un parcours défini. Son résultat est corrélé avec d'autres tests des fonctions motrices dans la DMD, comme le temps de 10 mètres de marche, la montée des escaliers ou la mesure de la force musculaire par testing musculaire manuel.
- les tests fonctionnels chronométrés : marche sur 10 mètres, montée de 4 marches, lever de la position couchée, lever de position assise.
- l'échelle de mesure de la fonction motrice (MFM), qui se compose de 32 items (MFM-32), ou de 20 items pour les enfants de moins de 7 ans (MFM-20), répartis en 3 dimensions : D1 (position debout et transferts), D2 (motricité axiale et proximale) et D3 (motricité distale). Un score est attribué à chaque dimension, en pourcentage de la fonction motrice normale.
- les échelles de Brooke, de Vignos et de Walton, *la Northern Star Ambulatory Assessment NSAS* : notamment une version révisée de la NSAA pour les enfants âgés entre 3 et 5 ans ; la NSAA est également corrélée avec les pertes fonctionnelles.
- le testing manuel musculaire : l'échelle MRC (*Medical research Council*) et l'échelle MRC

modifiée (MMRC) sont les plus utilisées. Elles cōtent la force musculaire en grades croissants (de 0 à 5).

### **2.7.2 Evaluation respiratoire**

Des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont recommandées si l'enfant est âgé de 6 ans ou plus et qu'il en comprend les consignes, avec une fois par an : Capacité Vitale Forcée (FCV), PIM (pression inspiratoire maximum), PEM (pression expiratoire maximum). Chez l'enfant plus jeune, préférer la réalisation d'un sniff test (sniff nasal inspiratory pressure, SNIP).

### **2.7.3 Evaluation cardiaque**

Il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme et une échographie cardiaque (FEVG, fraction de raccourcissement) initiale, au moment du diagnostic puis une fois par an de façon systématique.

### **2.7.4 Evaluation cognitive**

La pratique systématique d'un bilan neuropsychologique vers l'âge de 6 ans est recommandée. Avant l'entrée au CP ils ont souvent moins de 6 ans et ne peuvent pas passer la WISC donc soit on parle de la WPPSI-R, soit on donne l'âge de 6 ans pour la première évaluation.

Un test de niveau cognitif WISC 5 (Wechsler) complété si besoin par Un bilan orthophonique de langage oral, un bilan praxique : un test de Matrices de Raven, NEPSY, une évaluation des processus mnésiques (Figure de Rey, CMS), un test de Connors ou Achenbach voir des bilans spécifiques (TEA-Ch) pour les troubles de l'attention, une ADOS/ADI si suspicion de Troubles du Spectre Autistique. Les troubles cognitifs, les traits anxieux, ou les troubles de la communication, impactent le développement psychomoteur précoce et nécessitent une prise en charge individualisée. Ils ont leur évolution propre, peuvent être impactés par les étapes évolutives de l'atteinte motrice, sans dégénérescence des fonctions cognitives.

Lorsqu'ils sont présents ils sont la principale préoccupation des parents jusqu'à l'apparition des signes francs de déclin musculaire.

La prise en charge adaptée des troubles cognitifs/comportementaux est essentielle en vue d'une meilleure prise en charge globale notamment à l'âge adulte

## 3 Conseil génétique

### 3.1 Enquête familiale et diagnostic des femmes conductrices

Indispensable dans la DMD, le conseil génétique est effectué au cours d'une consultation de génétique clinique. Il consiste à recevoir les parents pour reprendre l'histoire du cas index, Le conseil génétique permet d'évaluer le risque de transmission à sa descendance et de discuter des différentes possibilités d'avoir un garçon non atteint, dans l'idéal avant toute nouvelle grossesse. Il propose également, de façon systématique, une enquête familiale afin de déterminer le statut de la mère et de toutes les autres femmes transmettrices potentielles dans la famille. Une femme conductrice a un risque de 50% d'avoir un garçon atteint. L'enfant n'étant pas en capacité de recevoir ces informations au moment de son diagnostic, il est crucial de reprendre ces éléments lors des premières consultations après la transition « enfants-adultes », éventuellement lors d'une nouvelle consultation de génétique pour informer le jeune adulte

Le **dépistage des femmes transmettrices** ne repose plus sur la CKémie, élevée chez seulement 50 % d'entre elles, mais sur l'analyse moléculaire. En pratique, la mutation identifiée chez le cas index est recherchée chez sa mère et les femmes apparentées à risque d'être conductrices, pour déterminer si cette mutation est héritée ou *de novo*. Lorsque la mutation n'est pas identifiée chez le cas index, le diagnostic est indirect, par l'étude familiale de marqueurs polymorphes intra-géniques.

Les mères sont conductrices obligatoires dans environ 2/3 des cas, le taux de néomutation étant évalué à 1/3 des cas. Les conductrices obligatoires sont les mères d'un garçon atteint ayant un apparenté atteint dans la lignée maternelle. Les femmes ayant deux garçons atteints ou plus, sans histoire familiale, ont une mutation ou un mosaïcisme germinale. Lorsque le cas index est isolé, il peut s'agir d'une mutation *de novo* présente uniquement chez lui, ou uniquement chez lui et chez sa mère, ou dont sa mère a hérité. La nature de la mutation est alors importante : la probabilité d'être conductrice pour la mère d'un cas isolé porteur d'une délétion du gène *DMD* est plus faible (53 %-58 %) que si la mutation causale est une mutation ponctuelle ou une duplication (66%-86%).

Les femmes conductrices sont informées des différentes possibilités d'avoir un garçon non atteint en cas de projet parental : diagnostic prénatal (DPN), diagnostic préimplantatoire (DPI), don d'ovocytes, adoption. Le déroulement, les inconvénients et les risques du DPN et de DPI seront détaillés lors de l'entretien.

### 3.2 Diagnostic prénatal et diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic préimplantatoire (DPI) sont proposés dans un cadre légal précis par les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN). Ces deux procédures demandent une grande rigueur dans l'information donnée, ainsi qu'un soutien psychologique attentif pour des couples souvent déjà très éprouvés.

- **Le DPN** est proposé aux femmes conductrices, mais aussi aux mères pour lesquelles la mutation identifiée chez leur enfant atteint de DMD n'a pas été retrouvée car elles peuvent être porteuses d'une mutation des gamètes (mosaïcisme germinale) qui présente un risque (faible) de récurrence à chaque nouvelle grossesse. Le DPN commence par le diagnostic du sexe fœtal, via une étude de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel à 10 semaines d'aménorrhée (SA). Lorsque l'embryon s'avère être de sexe masculin, une biopsie de trophoblaste est proposée à 12 SA. Si la grossesse est découverte de façon tardive, la détermination du statut de l'embryon peut être faite par ponction de liquide amniotique (amniocentèse). Dans les deux cas, il existe un risque de fausse couche.

Lorsque l'anomalie moléculaire est connue et si la femme enceinte est conductrice certaine, l'analyse de l'ADN fœtal recherche cette mutation (DPN direct). Le DPN permet alors un diagnostic de certitude. Lorsque la mutation du cas index n'a pas été identifiée, il faut recourir au diagnostic « indirect ». Il nécessite que le diagnostic clinique soit certain chez le cas index et que soit ou ait été pratiquée une étude moléculaire familiale afin d'identifier le chromosome X « à risque » chez les femmes conductrices potentielles pour pouvoir le rechercher chez le fœtus.

Dans tous les cas, une interruption médicale de grossesse (IMG) peut être demandée à un CPDPN lorsque la mutation est détectée chez le fœtus.

- **Le DPI** est une alternative au DPN. A ce jour, six centres sont agréés en France par l'Agence de la biomédecine (Paris, Clamart, Strasbourg, Grenoble, Montpellier, Nantes) pour le réaliser. Les couples font une demande écrite de DPI à l'un de ces centres, spontanée ou par l'intermédiaire d'un médecin (généticien, gynécologue).

Le DPI impose le recours à une fécondation in vitro (FIV) avec injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI). Le diagnostic moléculaire est réalisé sur un embryon de 3 jours, par PCR. Il est recommandé de prélever et d'analyser indépendamment deux blastomères provenant du même embryon, pour augmenter la

fiabilité du diagnostic. Dans le cadre des dystrophies musculaires, un test supplémentaire (amélogénine) est couplé afin de faire la différence entre les embryons de sexe féminin et ceux de sexe masculin. Pour la DMD, sont proposés au transfert les embryons de sexe féminin (mutés ou non) et les embryons de sexe masculin non mutés. Le risque d'erreur du DPI n'est pas nul. Le biologiste du centre qui l'a réalisé évalue donc l'intérêt de faire un DPN ultérieur, au cours de la grossesse, pour confirmer le résultat.

## **4 Prise en charge et suivi**

### **4.1 Objectifs**

Le suivi doit être initié le plus précocement possible, pour optimiser tant l'espérance de vie que la qualité de vie du patient. L'organisation des soins et leur continuité, depuis l'annonce du diagnostic jusqu'à la phase terminale, sont essentielles.

### **4.2 Professionnels impliqués**

- Neuropédiatre, médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR), neurologue, orthopédiste, pneumologue, cardiologue. En fonction des besoins du patient : gastroentérologue, ORL, stomatologue, anesthésiste-réanimateur, rhumatologue, urologue, endocrinologue, ophtalmologue, psychiatre.
- Diététicienne, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricien, orthophoniste, orthoptiste, orthodontiste, puéricultrice, pédicure, neuropsychologue, psychologue, appareilleurs, prestataires de services. Référents Parcours Santé de l'AFM-téléthon qui ont un rôle d'accompagnement

### **4.3 Une prise en charge pluridisciplinaire**

L'évolution progressive, la pluralité et la gravité des atteintes liées à la DMD exigent une approche multidisciplinaire. A cet effet, des consultations dédiées aux maladies neuromusculaires se sont mises en place en France ces dernières années. Elles s'intègrent aux centres de référence et centres de compétence des maladies neuromusculaires labellisés par le Plan maladies rares. Ces consultations permettent à l'enfant et à l'adulte de voir les spécialistes et d'avoir les examens complémentaires nécessaires, en une demi-journée à deux jours. Elles seront organisées 1 à 2 fois par an, selon les besoins et le stade évolutif. Un tel suivi permet de mesurer l'évolution à intervalles réguliers, d'anticiper les étapes importantes (comme la perte de la marche) et de mesurer l'efficacité de la prise en charge, qui est coordonnée par un médecin hospitalier (neuropédiatre, neurologue, médecin de MPR).

Les consultations pluridisciplinaires sont l'occasion d'aborder tous les aspects liés à la situation de l'enfant : intégration scolaire, aides sociales et financières, orientations vers la maison départementale des personnes handicapées (MDPH), préparation si besoin à l'accueil aux urgences hospitalières ou dans des services hospitaliers,

préparation à la mise en place de techniques plus lourdes parfois nécessaires (troubles de la déglutition, dénutrition, insuffisance respiratoire chronique, risque vital). Ces consultations constituent également le lieu privilégié de proposition d'un essai thérapeutique à l'enfant et sa famille le cas échéant. L'existence de réseau ville-hôpital, intégrant les services de soins et les établissements scolaires, est primordiale pour réaliser de véritables parcours de soins pour ces patients, où les compétences de tous sont nécessaires.

#### **4.4 Suivi fonctionnel et neuropédiatrique**

Une évaluation de la fonction motrice à chaque consultation est essentielle pour affiner la prise en charge (décisions thérapeutiques, évaluation de leurs effets) et mesurer l'évolution.

La fonction motrice évolue en 3 phases dans la DMD. Dans un premier temps, l'enfant continue à progresser en motricité jusqu'à environ l'âge de 4-6 ans, bien que sur un rythme plus lent. Survient ensuite une phase de plateau (absence de progrès, habituellement entre 4 et 8 ans), avant le déclin des fonctions motrices. Entre 3 et 6 ans, la marche est en hyperlordose, dandinante et le signe de Gowers apparaît. Entre 6 et 11 ans, la force musculaire au niveau des ceintures décroît de façon quasi linéaire et symétrique, mais prédomine sur certains muscles ce qui donne naissance à des rétractions tendineuses asymétriques des membres inférieurs, qui apparaissent en moyenne à l'âge de 7,7 ans. Les muscles de la face et les oculomoteurs sont longtemps respectés, en dehors des sterno-cléido-mastoïdiens. Les réflexes ostéotendineux disparaissent dans 50% des cas après l'âge de 10 ans. La perte de la marche intervient, en moyenne, à l'âge 10,3 ans (7 -13 ans), et celle de la capacité à élever les bras à 13,7 ans (10-16 ans). Un score au test de 6 minutes de marche inférieur à 100 mètres paraît prédictif de la perte de marche dans l'année. La prescription de corticoïdes modifie l'évolution naturelle en retardant les différentes étapes de pertes motrices.

Les bilans à réaliser avant la perte de la marche sont :

- Testing musculaire

Membres inférieurs : extension hanche et genou, flexion dorsale de cheville,

Tronc : abdominaux, fléchisseur de nuque

Membres supérieurs : abduction d'épaule, flexion et extension de coude, extension poignet, pince pouce-index• Bilan fonctionnel : Mesure de la Fonction Motrice (MFM), scores de Brooke et de Walton, NSAA. La courbe évolutive de la MFM permet d'individualiser l'évolution des différents domaines. La courbe de son score D1 permet de visualiser la phase de plateau moteur pour l'introduction des corticoïdes et de préparer la perte de marche : quand il atteint 40% cela prédit la perte de marche à 1 an.

Une évaluation des fonctions cognitives et du développement est recommandée, ainsi qu'un dépistage des troubles du spectre autistique.

Le déficit musculaire a des conséquences orthopédiques chez un enfant en croissance, avec l'apparition de rétractions musculaires et tendineuses, puis des rétractions articulaires qui rendront les déformations non réductibles. La prise en charge orthopédique a pour objectif de prévenir autant que faire se peut, et d'empêcher l'aggravation inéluctable de ces déformations. Elle est guidée par le suivi.

#### **4.4.1 Bilan clinique**

L'examen clinique recherche des rétractions au niveau des fléchisseurs et des abducteurs de hanches et des tendons d'Achille (entre 6 et 11 ans, parfois avant 6 ans), une diminution des muscles abdominaux et paraspinaux conduisant à un effondrement en cyphose lors de la perte de la marche, puis à une scoliose dorsolombaire qui peut conduire à une arthrodèse pelvi-rachidienne. Néanmoins, certains enfants atteints d'une DMD n'auront pas de scoliose, ou une scoliose discrète et non évolutive. Les membres supérieurs vont s'enraidir, principalement en flexion adduction - rotation médiane d'épaule, flexion-pronation du coude, flexion-inclinaison ulnaire du poignet. L'atteinte des doigts est moins standardisée, même si l'on assiste à une fermeture de la 1<sup>ère</sup> commissure et une flexion des doigts et du pouce.

**Avant la perte de la marche**, le bilan clinique comporte la recherche de :

un flexum de hanche et de genou, un abductum de hanche, un équin et un varus d'arrière-pied

- une gibbosité, une obliquité pelvienne
- un flexum de coude et une rétraction des longs fléchisseurs des doigts

Et le score D1 de MFM évalue le niveau de marche (phase de progression, puis de plateau moteur, puis dégradation des performances debout).

**Après la perte de la marche**, une évaluation rachidienne est également réalisée à chaque consultation.

**Au moment de l'arthrodèse rachidienne éventuelle**, le bilan doit comporter l'évaluation (testing) des muscles suivants :

- spinaux, abdominaux, fléchisseur/extenseur de nuque
- extenseurs du poignet et des doigts, supination, pince pouce-index, extrinsèques et intrinsèques des doigts, flexion/extension du coude, abduction d'épaule
- extenseurs hanche et genou, flexion dorsale de cheville

Le bilan articulaire doit s'attacher à rechercher une gibbosité, un effondrement du rachis, une obliquité pelvienne, un dos creux, un flexum de coude, un enraidissement en inclinaison ulnaire, une pronation et la flexion des doigts, la fermeture de la 1<sup>ère</sup> commissure. Il quantifiera le flexum et l'abductum de hanche et de genou, ainsi que l'équin.

Le bilan fonctionnel comporte certains items de la Mesure de la Fonction Motrice (MFM), les scores D2 et D3 permettent de surveiller l'évolution de la station assise et des préhensions. En complément, un ergothérapeute réalise un bilan d'installation au fauteuil roulant, manuel et électrique.

**Après une arthrodèse du rachis**, le testing musculaire évalue :

- fléchisseur/extenseur de nuque
- extension du poignet et des doigts, pince pouce-index, extrinsèques et intrinsèques des doigts, flexion/extension du coude, supination

Le bilan articulaire comporte une évaluation de :

- la mobilité du rachis cervical
- l'enraidissement en inclinaison ulnaire, la pronation et la flexion des doigts, la fermeture de la 1<sup>ère</sup> commissure, le flexum de coude
- le flexum de hanche et de genou et l'équin, qui doivent être quantifiés

Le bilan fonctionnel inclut certains items de la MFM (scores D2 et D3)

#### 4.4.2 Bilan radiologique

Non systématique, il est réalisé en fonction de l'examen clinique.

**Avant la perte de la marche**, il comporte une radiographie du bassin (de face en position couchée rotules au zénith) et une radiographie du rachis entier (couché de face, debout ou assis de face et de profil) en cas de scoliose clinique. Chez l'enfant non marchant, une radiographie du rachis entier en position assise, de face en incidence antéropostérieure et de profil, est indiquée chez tous les patients dans la période qui entoure le début de la dépendance au fauteuil roulant. Un cliché (incidence antéropostérieure) sera réalisé annuellement pour les courbures inférieures à 15-20°, et tous les 6 mois pour celles qui sont supérieures à 20°, que le patient soit sous corticoïdes ou non. Il sera également demandé en présence de douleurs vertébrales (recherche d'un tassement). Le suivi de l'âge osseux est utile, dans la perspective d'une arthrodèse vertébrale.

**Au moment de l'arthrodèse éventuelle**, le bilan radiographique comporte des clichés du rachis entier avec les têtes fémorales (assis face et profil, couché de face), un âge osseux et un test de Risser. Il sera réitéré (hanches, bassin et évolutivité de la gibbosité) à une fréquence qui dépend de l'évolutivité clinique.

Des radiographies du rachis entier avec les têtes fémorales, en position assise (face et profil) seront réalisées 6 mois puis 1 an **après une arthrodèse**. Sa fréquence ultérieure dépend de la symptomatologie.

#### 4.4.3 Suivi de la trame osseuse

Les enfants, les adolescents et les adultes DMD sont à haut risque d'ostéoporose et de fractures en raison de la réduction de leurs activités en charge et de l'éventuelle corticothérapie au long cours. Le suivi repose sur la pratique d'examen biologiques sanguins (calcium, phosphate, phosphatase alcaline, 25 OH vitamine D, parathormone (PTH) si nécessaire), et urinaires (calcium, sodium, créatinine). Le rapport calciurie/créatininurie évalue l'hyperrésorption osseuse. Une ostéodensitométrie initiale peut être réalisée, mais aucune valeur de référence n'existe à ce jour dans les DMD.

#### 4.5 Suivi cardiaque

Le risque de cardiomyopathie est très élevé dans la DMD. Son incidence augmente à partir de l'âge de 10 ans. L'atteinte de la fonction contractile conduit à une diminution

souvent progressive de la fonction systolique cardiaque, avec diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et fibrose myocardique. Ces anomalies prédominent habituellement au niveau des parois inférieure et latérale du ventricule gauche. Une altération de la fonction ventriculaire gauche est présente avant l'âge de 10 ans dans 15 % des cas. A l'âge de 12 ans, 25% des enfants DMD ont une FEVG inférieure à 55%. L'insuffisance cardiaque survient habituellement à un stade tardif, avec évolution rapide vers l'insuffisance cardiaque terminale. C'est la première cause de décès avec les insuffisances respiratoires (20 à 40 %). Une atteinte électrique cardiaque, caractérisée par des troubles conductifs et parfois des troubles du rythme le plus souvent ventriculaire, coexiste de manière relativement fréquente. Des anomalies de l'électrocardiogramme avec des ondes Q inféro-latérales, des grandes ondes R précordiales droites, parfois un PR court et le plus souvent une tachycardie sinusale, sont présentes chez une majorité de patients avant l'apparition de la dysfonction systolique.

Un suivi cardiologique du patient est indiqué dans tous les cas. Il repose en première intention sur l'électrocardiogramme (ECG) et l'échographie cardiaque (FEVG, fraction de raccourcissement), à réaliser au minimum tous les deux ans entre les âges de 5 ans et 10 ans, tous les ans ensuite. Un holter ECG doit être proposé en cas de palpitations, d'anomalies de la fonction systolique ou de troubles conductifs à l'ECG. Certaines équipes le réalisent de façon systématique tous les 2 ans après l'âge de 10 ans, les hyperexcitabilités ventriculaires étant probablement largement sous-estimées. Une scintigraphie myocardique avec test au Dobutrex est recommandée dans le cadre d'un bilan préopératoire, mais aussi lorsque l'échographie n'est plus contributive. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) myocardique, technique non invasive prometteuse, n'est pas encore validée chez l'enfant et n'a pas donc pas encore sa place dans le suivi cardiologique.

#### **4.6 Suivi respiratoire**

La DMD provoque une dégradation progressive de la fonction respiratoire, liée à une perte graduelle de la force des muscles inspiratoires (syndrome restrictif) et expiratoires (atteinte précoce avec toux moins efficace, parfois atteinte de la parole). A un stade plus évolué après l'âge de 15 ans, il convient de rechercher des possibles troubles de la déglutition favorisant la survenue de pneumopathies et de foyers d'atélectasies. De

surcroît, des épisodes d'hypopnées et des désaturations, parfois d'apnées obstructives, sont fréquents au cours du sommeil chez les patients DMD et doivent être recherchés, y compris avant la perte de la marche sur une symptomatologie évocatrice. La dégradation de la fonction respiratoire peut nécessiter un support ventilatoire en fin de puberté. Un tiers des patients bénéficie d'une ventilation non invasive (VNI) à l'âge de 16 ans, 10% d'une trachéotomie à l'âge 18 ans.

#### 4.6.1 Données cliniques

Le suivi respiratoire repose d'abord sur l'interrogatoire qui vérifie le calendrier vaccinal et l'existence de surinfections ORL et pulmonaires éventuelles. La dyspnée ou les signes de dysfonction diaphragmatique (orthopnée) sont rarement observés en dehors des décompensations aiguës. Tardivement, une respiration paradoxale, une mise en jeu des muscles respiratoires accessoires avec tirage peuvent être observées. Les signes d'hypercapnie à rechercher sont des céphalées matinales ou à distance de la ventilation mécanique, des troubles de l'humeur, de la concentration ou du caractère et une asthénie. Les signes évoquant un sommeil de mauvaise qualité sont également à rechercher : réveils nocturnes, cauchemars, sensation de sommeil non réparateur, une somnolence diurne (parfois au premier plan).

#### 4.6.2 Examens paracliniques

- Des **explorations fonctionnelles respiratoires** (EFR) sont réalisées tous les ans à partir de l'âge de 6 ans (si l'enfant en comprend alors les consignes) et jusqu'à l'âge de 12 ans, puis tous les 6 mois. Elles comporteront une mesure des :

- capacité vitale (CV) en position assise et couchée
- capacité résiduelle fonctionnelle (CRF)
- pressions maximales inspiratoires (P<sub>Imax</sub> ou Snip) et expiratoires (P<sub>E</sub>max).

L'âge d'apparition de la diminution de la CV est corrélé à l'âge de perte de marche. Classiquement, la CV ne diminue qu'à partir de l'âge de 10 ans (de 200 ml/an en moyenne) conduisant à un syndrome restrictif franc à l'âge de 15 ans. Un dépistage d'une hypoventilation alvéolaire nocturne, par surveillance de la capnométrie et de l'oxymétrie nocturne (SaO<sub>2</sub>), est indiqué dès que la CV est inférieure à 1,25 l, ou que le patient a plus de 15 ans, ou encore s'il présente de signes d'hypoventilation

alvéolaire. Une CV inférieure à 680 ml expose à un fort risque d'hypercapnie nocturne et fait donc poser l'indication d'un support ventilatoire la nuit et d'un suivi et d'une évaluation spécifique. Quand la CV est inférieure à 1l, la survie à 5 ans sans ventilation est de 8%. La vitesse de déclin annuelle de la CV est de 5 à 8%

- La **gazométrie** n'est pas indispensable dans la DMD selon un consensus de l'American Thoracic Society (ATS). Elle peut être remplacée par une capnographie annuelle. L'hypercapnie étant d'abord nocturne, avant d'être diurne, la surveillance nocturne de la PCO<sub>2</sub> transcutanée (PtcCO<sub>2</sub>) est plus sensible que la gazométrie diurne, mais elle s'avère plus complexe à mettre en œuvre à domicile. L'apparition d'une hypercapnie nocturne est fortement prédictive de la nécessité d'une VNI dans l'année qui suit. L'analyse des bicarbonates et des excès de base, sur un prélèvement fait au réveil du patient, est également intéressante car corrélée à l'hypoventilation nocturne. L'oxymétrie nocturne peut être facilement répétée, aussi souvent que nécessaire au cours du suivi. Si elle montre l'existence d'épisodes de désaturation nocturne, il faut la compléter par une polygraphie ou par une polysomnographie.

- Une **exploration de la toux** complète le suivi. Elle peut être évaluée très simplement en routine par la mesure du débit expiratoire de pointe à la toux (DET), outil actuellement le plus pertinent pour évaluer le risque d'encombrement bronchique. En fonction des études, un DET supérieur à 160-270 l/min est considéré comme nécessaire pour un drainage bronchique efficace, et un sevrage de la trachéotomie le cas échéant.

#### **4.7 Suivi psychologique**

Une évaluation fine, psychologique et neuropsychologique, est indiquée en cas de difficultés dans les apprentissages scolaires, afin de faire la part de ce qui relève d'une composante réactionnelle, et ce qui relève d'une atteinte cognitive spécifique. Une évaluation neuropsychologique et un suivi rééducatif adapté si besoin est souvent proposé vers l'âge de 6 ans : un test de niveau cognitif WISC 5 (Wechsler) complété si besoin par un bilan orthophonique de langage oral, un test de Matrices de Raven, une évaluation des processus mnésiques (Figure de Rey), un test de Connors ou Achenbach pour les troubles de l'attention, une ADOS/ADI si suspicion de Troubles du Spectre Autistique.

- Suivi psychodynamique : certaines périodes précises de la DMD doivent être particulièrement accompagnées, car elles s'associent à une plus grande vulnérabilité psychologique (chutes fréquentes, perte de la marche, perte de l'usage des membres supérieurs, intervention chirurgicale, mise en route d'une ventilation). L'enfant a besoin de recevoir l'information aux rythmes de ces étapes, avec un délai approprié d'anticipation. Le psychologue peut avoir une fonction d'étayage de l'enfant, lui permettant d'être mieux préparé à ces pertes successives. A l'adolescence, l'enfant peut osciller entre une dépendance physique accrue et un désir d'autonomisation, mais également être en position d'inhibition, de passivité voire de dépression. Il est important que l'espoir soit présent, non pas dans un déni de la maladie, mais dans une adaptation progressive à la réalité avec construction d'un projet de vie.
- Un suivi psychologique doit également être proposé à la famille de l'enfant. Le fort taux de dépression retrouvé chez les parents des enfants DMD souligne la nécessité d'une évaluation, et d'un support psychologique si nécessaire, de toute la famille y compris la fratrie. Des conflits intrafamiliaux autour des contraintes de la rééducation peuvent émerger et constituer l'indication d'un entretien psychologique. La révélation du statut génétique peut venir majorer un sentiment de culpabilité, notamment chez la mère.

#### 4.8 Suivi socio-éducatif

L'enfant, les parents et l'enseignant référent sont impliqués

La Loi 2005-102, 2005-02-11 du 11 février 2005, pour « l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées » préconise que tout enfant handicapé peut être inscrit dans « l'école ou l'établissement du second degré de son quartier » Le droit à la scolarité s'intègre **dans le projet personnalisé de scolarisation** qui s'établit en lien avec l'équipe éducative, les parents, un référent de la Maison départementale des personnes en situation de handicap (MDPH) et les équipes de soins. Le PPS définit les aides à apporter à l'enfant (accompagnant des élèves en situation de handicap (AESH), aides techniques, accessibilités, possibilités de soins au sein de l'école).

La scolarisation peut s'effectuer sous forme de :

- **intégration individuelle en classe ordinaire** avec le soutien ou non d'un AESH, ce qui permet à un certain nombre d'enfants handicapés d'être scolarisés, mais aussi à l'enseignant, et aux pairs de les accueillir dans les meilleures conditions.

- **dans des classes d'intégration collective.** En primaire, il s'agit d'ULIS-école (unité localisée d'inclusion scolaire) qui se poursuivent au collège et au lycée.

Pour autant il peut exister des limites à cette intégration, le pédiatre devra veiller à ce que l'enfant ne paye pas son adaptation scolaire à un prix méconnu, par des efforts incessants, par un sentiment de ne jamais en faire assez, et de devoir en faire toujours plus. Ce sentiment risque de le conduire à une profonde dévalorisation voire à une authentique dépression source de phobie scolaire. Des instituts médico-scolaires (centre d'éducation motrice...) peuvent alors offrir un plateau technique avec scolarité adaptée et équipe de soins.

A côté du projet personnalisé de scolarisation, l'enfant porteur de handicap doit pouvoir participer à des activités de loisirs (centres de loisirs, centres aérés et colonies de vacances).

Aides sociales et financières :

- **exonération du ticket modérateur**, avec prise en charge à 100 % des frais de santé. Il faut être assuré social, ou ayant droit (conjoint, enfants à charge). Cette prise en charge recouvre les soins médicamenteux et autres, les régimes spécifiques, les séjours hospitaliers (exonération du ticket modérateur), les frais de transports relatifs aux soins, les aides techniques.

- L'attribution de l'**allocation d'éducation de l'enfant handicapé** (AEEH) et de ses compléments concerne toutes les personnes qui assurent la charge d'un enfant handicapé âgé de moins de 20 ans. Les compléments sont attribués lorsque la nature ou la gravité du handicap exige des dépenses particulièrement coûteuses ou le recours fréquent à une tierce personne. Il existe des compléments de 6 catégories différentes.

- Cette attribution relève de la compétence de la Commissions des droits et de l'autonomie des personnes en situation de handicap (CDAPH) de la MDPH.

- La **carte mobilité inclusion** est attribuée selon certaines conditions et permet de bénéficier de certains droits en particulier dans les transports. Cette carte comporte une ou plusieurs mentions (Priorité, Invalidité, Stationnement) Elle relève de la compétence de la MDPH.

- L'**allocation journalière de présence parentale** (AJPP) est attribuée lorsque l'enfant est atteint d'une complication rendant indispensable une présence parentale soutenue et des soins contraignants. Le congé est d'une durée de 310 jours à prendre sur 3 ans en fonction des besoins d'accompagnement de l'enfant. L'obtention du congé n'est pas cumulable avec le complément d'éducation spéciale perçu pour le même enfant. L'AJPP est par contre cumulable avec l'AAEH simple.

Des **aides à domicile** sont également possibles. Toute prescription de soins médicaux ou paramédicaux à domicile peut être assurée soit par des professionnels libéraux payés à l'acte, soit par des services de soins infirmiers à domicile dans les conditions habituelles de prise en charge de l'Assurance mala.

Ne pas oublier la situation des adultes avec versement de l'AAH et divers aides qu'ils peuvent obtenir lorsqu'ils font le choix de vivre de façon indépendante en quittant le foyer de leurs parents

Diverses interventions sociales (auxiliaires de vie, aides ménagères, travailleuses familiales) peuvent être assurées à domicile. Elles ne sont pas prises en charge par l'Assurance maladie mais peuvent relever de demandes auprès de la MDPH

Les Associations de malades, et en particulier les services régionaux de l'AFM-Téléthon, peuvent apporter un soutien pratique aux malades et à leur famille sur l'ensemble des sujets évoqués ci-dessus.

#### **4.9 Suivi nutritionnel et de la croissance**

Le suivi nutritionnel fait partie intégrante de la prise en charge. En dehors de toute prise de corticoïdes, 40 % des enfants DMD développent une obésité avant l'âge de 12 ans et la perte de la marche. Cette prise de poids est liée pour l'essentiel à une réduction de la dépense énergétique, les apports nutritionnels mesurés paraissant comparables (sur le plan quantitatif et qualitatif) à ceux d'enfants témoins du même âge. L'obésité aggrave le handicap et précipite la perte de la marche. Après l'âge de 18 ans, 44 % des patients DMD souffrent à l'inverse d'une dénutrition, avec des difficultés de mastication

et de déglutition au premier plan. L'obésité comme la dénutrition sont des facteurs d'aggravation fonctionnelle, respiratoire et orthopédique.

Une évaluation nutritionnelle est recommandée à intervalles réguliers, et en particulier au moment du diagnostic, à l'initiation de la corticothérapie, s'il existe une perte ou un gain de poids non intentionnel, en cas de constipation chronique ou de dysphagie lorsqu'une chirurgie importante est programmée, ainsi qu'au décours de celle-ci. Elle repose sur :

- le poids, dans la mesure du possible sur une chaise tarée, à reporter sur les courbes de poids spécifiques à la DMD.
  - la taille, mesurée debout ou couchée (longueur) pour les enfants marchants sans scoliose, ni rétraction. Elle est remplacée par une mesure de l'envergure des membres supérieurs et/ou de la longueur du tibia en cas de déformations rachidiennes.
  - l'indice de masse corporelle (IMC), utile pour mesurer l'évolution au cours du temps, mais qui ne peut être rapporté aux courbes du sujet normal. Une corpulence au 50<sup>ème</sup> percentile correspond déjà à une obésité majeure en raison de la sarcopénie importante (réduction de 75% de la masse musculaire). La dénutrition survient en revanche largement au dessous du 3<sup>ème</sup> percentile.
  - le périmètre brachial et le pli cutané tricipital, utiles pour suivre l'évolution et calculer l'index de masse grasse de Frisancho.
  - l'impédancemétrie corporelle totale, qui permet d'évaluer de façon rapide et indolore la masse grasse et la masse maigre. Dans la DMD, elle permet une détection précoce de l'obésité et un suivi longitudinal du patient.
  - les dépenses énergétiques de repos (DER) et postprandiales, mesurables à partir des échanges gazeux respiratoires par calorimétrie indirecte. Chez les enfants DMD, la DER est plus basse que la normale, la dépense énergétique postprandiale normale, et la dépense énergétique liée à l'activité très diminuée.
1. • la quantification précise des apports alimentaires peut faire appel à des techniques de rappel alimentaire de 24 heures ou au recueil prospectif des aliments ingérés puis calculés avec des logiciels informatisés.
  2. L'ostéodensitométrie évalue la masse maigre et la masse grasse et leur rapport.

Par ailleurs, deux troubles digestifs chez les patients DMD, doivent être recherchés systématiquement à l'interrogatoire :

- la constipation particulièrement fréquente, source de ballonnement abdominal et d'inconfort, elle est traitée par une bonne hydratation, et des laxatifs de type osmotique
- et le reflux gastro-œsophagien, responsable de douleurs, d'oesophagite et de pneumopathies de déglutition chez les patients non marchants.

#### **4.10 Suivi ORL et stomatologique**

La DMD peut s'accompagner d'une macroglossie, qui a des répercussions sur l'alimentation et l'élocution, mais aussi sur l'équilibre dentaire. Le risque carieux est accru en raison d'un brossage dentaire plus difficile (difficultés motrices, limitation de l'ouverture de la bouche, macroglossie), d'une force masticatrice réduite (réduction des mouvements de la langue notamment) qui favorise l'accumulation d'aliments autour des dents, et d'un éventuel reflux gastro-œsophagien qui augmente l'acidité buccale et fragilise l'émail. La macroglossie contribue également, avec l'atteinte musculaire oro-pharyngée, à l'apparition d'une dysphagie qui affecte près d'un tiers des jeunes hommes atteints DMD. Il faut rechercher, de façon systématique, des troubles de la déglutition car ils impactent l'état nutritionnel, ainsi que les modalités de ventilation. Une dysphagie peut se manifester par un allongement de la durée des repas (plus de 30 minutes), une fatigue excessive, une toux ou une hypersialorrhée au moment des repas, un épisode de fausse route, un déclin inexplicé de la fonction pulmonaire ou une fièvre d'origine non déterminée.

Outre un bilan de la déglutition, avec fibroscopie naso-laryngée, le suivi ORL et stomatologique peut comporter :

- des conseils et la surveillance de l'hygiène buccodentaire
- la surveillance de la croissance du massif facial
- la recherche et le traitement des foyers infectieux : otites, sinusites, caries dentaires
- une prise en charge orthodontique
- une prise en charge chirurgicale de la macroglossie
- des soins et une surveillance annuels de la trachéotomie le cas échéant

#### **4.11 Suivi des troubles vésicosphinctériens**

Dans la DMD, les troubles vésico-sphinctériens sont sous-estimés. Leur prévalence atteindrait 43% à 85% selon les études. Leur origine reste mal connue, probablement multifactorielle avec la participation probable notamment d'une composante

fonctionnelle (mise aux toilettes, positionnement au fauteuil), d'un retard d'apprentissage du fait des troubles moteurs qui obligent l'enfant à recevoir l'aide d'une tierce personne, du retentissement de la scoliose et de l'arthrodèse vertébrale, ainsi que d'une atteinte dysautonomique, de la commande vésicale volontaire et du détrusor. Le diagnostic des troubles vésico-sphinctériens s'appuie sur l'interrogatoire, qui guide la pratique d'examens complémentaires. Dans la DMD, le risque de lithiase urinaire est augmenté.

#### **4.11.1 Interrogatoire**

Il recherche une dysurie (et si oui, dans quelle position), des fuites urinaires ou d'infections urinaires, ainsi que des facteurs aggravants (constipation), et fait préciser les modalités de la mise aux toilettes (sur besoin ou non, nécessité d'une tierce personne).

#### **4.11.2 Examens paracliniques**

En cas de dysurie ou d'incontinence, il est recommandé de demander de façon systématique la réalisation d'un catalogue mictionnel, d'un ECBU, d'une clearance de créatinine, d'une mesure du résidu post-mictionnel par bladder scanner, d'une échographie rénale et vésicale. Si ces examens montrent une anomalie, un bilan urodynamique et une urétrocystographie (rétrograde et mictionnelle) sont indiqués. Chez l'adulte porteur d'une prothèse endo-urétrale, un bilan annuel comportant une échographie, une clearance de la créatine et une cystoscopie (fibro souple) est recommandé.

### **4.12 La transition enfant/adulte**

Plus de 90 % de enfants DMD vivent désormais jusqu'à l'âge adulte. Le passage des consultations « enfants » aux consultations « adultes » représente un défi majeur dans l'organisation des soins. Cette transition reste difficile. Elle constitue un réel challenge au regard de la complexité de la gestion de leur myopathie dans une phase de la vie caractérisée par de multiples changements physiques, psychologiques et sociaux. Dans l'idéal, elle sera longuement préparée en amont. Au-delà du patient et de sa famille, l'organisation de la transition implique une coordination des équipes pédiatriques et

d'adultes pour assurer la poursuite des soins spécialisés multidisciplinaires mis en place en pédiatrie. Le moment de la transition est déterminé par la maturité du patient, son désir de changer d'équipe, la stabilité de son état clinique plus que par son âge chronologique.

## **4.13 Bilan spécifique à l'arrivée en consultation adulte**

### **4.13.1 Bilan diagnostique**

Il faut vérifier que la biologie moléculaire est connue, surtout pour les patients qui n'ont pas été suivis de façon régulière. A défaut, proposer un prélèvement génétique, et éventuellement une biopsie de peau pour mise en culture de fibroblastes. De même, il faut vérifier que les femmes potentiellement transmettrices en sont informées.

### **4.13.2 Bilan orthopédique**

Le bilan s'attache à déterminer les amplitudes passives des articulations des quatre membres. Au niveau des mains et poignets, il détaille finement l'attitude spontanée, les amplitudes (y compris les inclinaisons cubitale et radiale), l'hypoextensibilité et l'ouverture de 1<sup>ère</sup> commissure. A niveau du rachis cervical, il faut explorer la flexion et les rotations, ainsi que la distance menton/sternum.

### **4.13.3 Bilan musculaire**

Le testing musculaire évalue les fléchisseurs de coude, les triceps, les extenseurs de poignet, les fléchisseurs communs superficiels des doigts, les extenseurs communs des doigts. Il faut également évaluer la force de préhension pouce/index.

### **4.13.4 Bilan fonctionnel**

L'interrogatoire fait préciser l'autonomie lors des repas, l'écriture, l'accès à l'informatique, les caractéristiques du fauteuil roulant électrique (marque, modèle, type AP1 ou AP2, options, type de joystick), le positionnement au fauteuil, le temps de conduite possible du fauteuil, et sa conduite par temps froid. L'évaluation clinique repose sur le score de Brooke et la mesure de la fonction motrice (MFM) main (6 items).

#### **4.13.5 Bilan des douleurs**

Il est recommandé d'utiliser une grille d'évaluation de la douleur, mais aussi de penser à chercher une ostéoporose, et une sciatalgie en position assise.

#### **4.13.6 Bilan de la déglutition**

L'interrogatoire recherche des difficultés à mastiquer, des épisodes de fausses routes et/ou d'encombrement bronchique, une hypersalivation et un encombrement matinal. Il fait préciser le type d'alimentation, la durée des repas et la position adoptée pendant. En cas de doute, notamment après trachéotomie, une nasofibroscopie est indiquée.

#### **4.13.7 Bilan vésico-sphinctérien**

Une dysurie, et si oui dans quelle position, des fuites urinaires et des symptômes d'infections urinaires sont recherchés à l'interrogatoire. En cas de point d'appel vésico-sphinctérien, il est recommandé de demander un ECBU, une clearance de créatinine, un catalogue mictionnel, une mesure de résidu post-mictionnel par bladder scanner, une échographie rénale et vésicale. L'existence d'un résidu post-mictionnel fait indiquer un bilan urodynamique. Une dilatation du haut appareil urinaire fait rechercher un reflux par urétrocystographie rétrograde et mictionnelle.

#### **4.13.8 Bilan nutritionnel, cutané et digestif**

L'interrogatoire et l'examen clinique recherchent une constipation et des escarres, mesurent la taille, le poids et son évolution. Ils sont complétés par une albuminémie.

**4.13.9 Bilan du mode de vie** Il faut s'enquérir du niveau d'études, de l'activité, des auxiliaires de vie, du logement (accessibilité, lève-personne, salle de bain, WC), de l'adaptation du véhicule et du lit (médicalisé, type de matelas, nombre de retournements la nuit).

Il convient d'intégrer surtout le projet de vie dans la prise en charge globale afin que les propositions de soins s'adaptent aux souhaits/ambitions/désirs du patient en vue d'une qualité de vie respectée.

## **5. Traitement**

Des études rétrospectives ont démontré qu'une prise en charge globale et multidisciplinaire associant kinésithérapie respiratoire, assistance ventilatoire non invasive, traitement cardioprotecteur et arthrodèse vertébrale augmente l'espérance de vie moyenne des patients atteints de DMD. Elle peut atteindre aujourd'hui 30-40 ans, alors qu'elle n'était que de 17-18 ans en l'absence d'une telle prise en charge.

### **5.1 Traitements fonctionnels et orthopédiques**

Dans la prise en charge orthopédique des patients DMD, l'aspect fonctionnel prime sur l'orthopédie pure. Les décisions sont guidées par une interrogation : quel bénéfice fonctionnel au quotidien ce traitement apporte-t-il ? Actuellement, la prise en charge repose sur la kinésithérapie, l'autorééducation, les orthèses de posture, l'ergothérapie (mise en place des aides techniques) et la chirurgie. Pour prévenir et empêcher l'aggravation inéluctable des déformations, il ne faut pas restreindre les activités physiques des enfants DMD. L'activité physique adaptée, avec si besoin une assistance au mouvement, est indiquée.

#### **5.1.1 La kinésithérapie**

Elle comporte une mobilisation passive et un travail actif-aidé, ciblés sur les muscles les plus déficitaires. Le nombre de séances hebdomadaires est un compromis entre les différentes contraintes de l'enfant et de la famille, avec la nécessité d'aménager des plages sans (kinésithérapie) afin de d'optimiser l'acceptation de la prise en charge sur le long terme. Elle peut être associée à des séances de balnéothérapie, en piscine chauffée qui permet un travail de mobilisation active musculaire et articulaire sans les contraintes de la pesanteur.

#### ***1. Avant la perte de la marche***

Chez l'enfant marchant, la kinésithérapie a pour objectif de prévenir et de lutter contre les déformations orthopédiques qui vont apparaître avec l'évolution de la maladie, de préserver l'autonomie et d'améliorer le confort. Elle comporte :

- des massages

- un travail passif : mobilisations, étirements et postures sur table pour prévenir et lutter contre le flexum et l'abductum de hanche et de genou, et l'équin
- un travail actif et actif-aidé: analytique (fessiers, quadriceps, releveurs du pied) et global

## ***2. Après la perte de la marche***

L'objectif est de lutter contre l'aggravation des troubles de la statique pelvi-rachidienne et ses conséquences fonctionnelles, et de préparer l'arthrodèse éventuelle du rachis (préopératoire). Le kinésithérapeute et l'ergothérapeute doivent également s'attacher à assurer le confort de l'installation assise, dans le scooter électrique ou le fauteuil roulant électrique (FRE), à préserver l'autonomie des membres supérieurs et la verticalisation (si elle est pratiquée). Les séances de kinésithérapie comportent :

- des massages
- un travail passif (mobilisations, étirements et postures sur table) du carré des lombes (homolatéral à la concavité de la scoliose lombaire), d'ouverture de la concavité de la scoliose, de réduction de la gibbosité, de traction axiale du rachis (contre-prises pelviennes, prises sous-axillaires), de mobilisation des côtes, de lutte contre le dos creux et les rétractions (membres supérieurs, fléchisseurs des hanches, tenseurs du fascia lata, rachis.)
- un travail actif analytique (spinaux, abdominaux, membres supérieurs) et global

## ***3. Après l'arthrodèse rachidienne éventuelle***

La kinésithérapie cible la prévention et la lutte contre les déformations du rachis cervical, la préservation de l'autonomie des membres supérieurs et l'optimisation du confort en position assise. Elle s'appuie sur :

- des massages : faisceau supérieur des trapèzes, muscles paravertébraux, cervicaux et sous-occipitaux
- un travail passif (mobilisations et étirements) ciblé sur la traction axiale, la mobilisation du rachis cervical du patient en décubitus dorsal, la lutte contre les rétractions du membre supérieur et du rachis cervical
- un travail actif et actif-aidé analytique (membres supérieurs, rachis cervical)

### 5.1.2 L'autorééducation :

Guidée par la kinésithérapie, l'autorééducation est réalisée par les parents et par l'enfant. Elle comporte des étirements musculaires à réaliser au quotidien, le soir au moment du coucher ou à la sortie du bain. Les muscles à étirer sont les ilio-psoas, rectus femoris, sartorius, tensor fascia lata, gluteus medius, ischio-jambiers, triceps sural (soleus et gastrocnemius medialis-lateralis) et tibialis posterior, en chaînes ouvertes (technique du contracté-relâché) et fer. L'autorééducation ne doit pas être mise en place trop tôt (risque de saturation).

### 5.1.3 L'appareillage

• **Des orthèses de posture** sont préconisées

#### **Pour les membres inférieurs**

- orthèse suro-pédieuse de posture nocturne d'étirement du triceps sural (lutte contre le varus équin), fréquemment mise en place dès 0° de flexion dorsale de cheville, genou tendu.

- orthèse nocturne anti-flexum de genou.

- orthèse nocturne cruro-pédieuse pour lutter contre à la fois le varus équin et le flexum de genou. En cas de difficultés d'acceptation, un compromis consiste à réaliser deux orthèses amovibles (une orthèse suro-pédieuse, qui s'adapte sur une orthèse cruro-sural) qui permettent des ports indépendants, et donc une meilleure acceptation.

Si les orthèses sont portées idéalement la nuit, des compromis sont vite souvent indispensables : alterner gauche et droite 1 jour sur 2, aménagement sur la semaine, mise en place des orthèses la journée sur les temps de repos, dans le FRE...

La prescription de chaussures orthopédiques s'impose uniquement face à des déformations majeures rendant le chaussage classique impossible, inconfortable et/ou en cas de souffrance cutanée. Il faut maintenir le plus longtemps possible le port de chaussures classiques.

A noter que la lutte contre l'abductum et la rotation de la hanche se fait à l'aide de coussin, et non avec des appareillages.

#### **Pour les membres supérieurs**

Des orthèses de repos et/ou fonctionnelle poignet-main peuvent être indiquées, notamment après l'arthrodèse rachidienne afin d'aider au maintien de l'indépendance dans la conduite du fauteuil roulant électrique. Elles doivent respecter les

compensations développées par l'enfant et qui lui permettent d'assurer une fonction (écriture, autonomie en informatique...).

### **Pour le rachis**

Une gaine en coutil baleinée peut être utile au stade de transition vers la perte de la marche, notamment pour la déambulation au domicile et les transferts. Certains enfants bénéficient d'un corset de soutien, en attendant l'arthrodèse pelvi-rachidienne ou instrumentation sans greffe du rachis depuis quelques années. Après une arthrodèse, un collier cervical sera réalisé en cas de tête tombante. L'analyse du positionnement au fauteuil par l'ergothérapeute ou le kinésithérapeute permettra d'éviter précocément les compensations en lordose du rachis dorsal et cervical qui compromettent à long terme l'horizontalité du regard pour la conduite du FRE et majorent les troubles de déglutition.

- Une **verticalisation quotidienne** peut être mise en place. Elle sera proposée même après l'arrêt de la marche, le meilleur compromis chez l'enfant DMD étant la verticalisation intégrée au fauteuil roulant électrique (FRE). On privilégiera les FRE multipositions (bascule assise et dossier) si la verticalisation n'est plus possible.

#### **5.1.4 La chirurgie**

##### ***4. Membres inférieurs***

Les interventions suivantes peuvent être utiles :

- ténotomie du tendon d'Achille
- aponévrotomie des gastrocnémiens
- transferts tendineux
- ostéotomies et/ou arthrodèse du pied, en cas de symptômes

Les ténotomies étagées ne sont plus discutées qu'en cas de déformations sévères du pied en varus ne permettant plus la verticalisation ou empêchant le chaussage, ou des tenseurs du fascia lata et des fléchisseurs de hanches avec un bassin oblique compromettant l'équilibre du bassin et donc l'arthrodèse du rachis.

L'encadrement per-opératoire met l'accent sur la gestion de la douleur et la mise en place d'orthèses de maintien. En postopératoire, l'immobilisation, puis la mobilisation passive rapide, doivent être réalisées en centre de rééducation habitué à ce type de prise

en charge, pour une durée de 6 semaines minimum.

## **5. Rachis**

- Chez l'enfant non marchant, le traitement orthopédique de la scoliose par corset Garchois n'est pas de mise, sauf si la famille refuse la chirurgie et/ou que la chirurgie est contre-indiquée. Le traitement de référence est l'arthrodèse pelvi-rachidienne. Même s'il n'existe pas d'essai clinique randomisé pour prouver l'efficacité de l'arthrodèse, elle réduit de fait les déformations pelvi-rachidiennes et leur aggravation progressive au fil du temps, qui menace le pronostic vital. Elle améliore également le confort d'installation en position assise. Au-delà, elle améliore la durée et la qualité de vie des patients de façon indiscutable, ainsi que la fonction respiratoire si elle est réalisée au bon moment, alors que la fonction respiratoire (CV > 1 litre) et la fonction cardiaque (FEVG>50%) sont encore préservées. Il ne faut pas non plus attendre une déformation orthopédique trop importante, mais intervenir au contraire au tout début d'une rotation vertébrale et/ou de la constitution d'un déséquilibre dans le plan sagittal. Le choix du moment d'intervention se fait donc au cas par cas, en fonction de l'importance de la scoliose et de son évolutivité, de la maturité osseuse, des bilans cardiaques et respiratoires, mais aussi de l'existence éventuelle de fractures ostéoporotiques liés à la corticothérapie. Il est indispensable de prévoir une préparation respiratoire adaptée à chaque patient (type relaxateur de pression, VNI, mobilisation thoracique ...).

- L'intervention est réalisée en milieu hospitalier spécialisé, dans un établissement comportant un service de réanimation. Après un bilan préopératoire soigneux, avec évaluation cardio-respiratoire précise, l'arthrodèse vertébrale est postérieure, habituellement étendue du rachis dorsal au sacrum. Les méthodes de fixation par vissage ilio-sacré ont pris le pas sur la technique de fixation pelvienne de Galvestone. Plus performantes, elles n'exposent pas au risque de phénomènes algiques. La longévité actuelle des patients impose de réaliser une fixation avec greffe de bonne qualité. La fixation du rachis ne doit pas chercher une correction optimale, difficile à obtenir voire dangereuse au regard de l'importance des déformations. L'objectif est d'obtenir un bon équilibre rachidien et pelvien, dans le plan sagittal comme frontal, primordial pour le confort du patient et sa position assise.

Les patients peuvent être opérés sous monitoring médullaire (potentiels évoqués moteurs et somesthésiques). Le recours à des transfusions sanguines est souvent

nécessaire.

- Le suivi postopératoire immédiat, toujours en milieu hospitalier spécialisé, est centré sur le risque d'aggravation, transitoire, de la fonction respiratoire. Le patient doit bénéficier d'un support ventilatoire jusqu'à récupération d'une fonction respiratoire identique ou proche de sa situation préopératoire. Les sepsis, relativement fréquents, doivent être repris de façon précoce.

- A distance de l'arthrodèse, une orthèse est parfois nécessaire en particulier lors des déplacements pour maintenir le rachis cervical. Il est essentiel d'évaluer, avec l'aide des kinésithérapeutes et des ergothérapeutes, les changements morphologiques secondaires à la correction : taille modifiée, distance de la table à la bouche augmentée, impossibilité d'utiliser désormais la mobilité du rachis lors des transferts. Les aides techniques à la posture sont déterminées en fonction :

- des résultats de l'évaluation du confort en position assise : douleur, capacités d'alimentation et de transferts, conduite du FRE, activités de loisirs

- des attentes du patient

- de son type d'équilibre postural assis

- de sa posture assise : Mesure du Contrôle Postural en Position Assise de l'Adulte (MCP2A)

- du choix du FRE

- de la position du rachis cervical, de la tête et des membres supérieurs

Les orthoprothésistes devront souvent réaliser des adjonctions sur-mesure, avec l'aide des ergothérapeutes.

## **5.2 Complications cardiaques**

Le traitement préventif de la cardiomyopathie repose sur les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Leur efficacité dans cette indication a été démontrée dans le cadre d'un essai randomisé. Mené en double aveugle et contre placebo, il a montré un retard à l'apparition d'une cardiomyopathie chez les patients à fonction cardiaque préservée (FEVG > 55 %) traités par IEC entre 9,5 et 13 ans et une survie significativement supérieure dans le groupe traité, avec prévention de la survenue d'une insuffisance cardiaque sévère. Si la question de l'âge optimal pour initier un tel traitement préventif reste débattue, les IEC sont aujourd'hui recommandés à titre systématique dès l'âge de 10 ans, et initiés dans beaucoup de centres avant, notamment en cas de FEVG

< 55%.

La prescription de bêtabloquants peut être proposée chez les patients avec des palpitations, dans un contexte de tachycardie sinusale ou devant une extrasystolie ventriculaire.

Le traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque n'est pas spécifique de la DMD. Il associe  $\beta$ -bloquants, IEC et diurétiques.

### **5.3 Complications respiratoires**

La prise en charge respiratoire doit commencer dès l'enfance, pour se poursuivre à l'âge adulte. Elle repose sur des interventions préventives et sur la ventilation mécanique, sans oublier la prise en charge du déficit de la toux et des troubles de la déglutition. Les vaccinations contre la grippe (annuelle) et contre le pneumocoque sont recommandées, de même qu'un traitement antibiotique énergique en cas d'infections des voies aériennes.

#### **5.3.1 Interventions préventives**

Leur objectif est de maintenir une croissance pulmonaire optimale et de ralentir l'installation du syndrome restrictif grâce à :

- la lutte contre les atélectasies, la mobilisation du thorax et des espaces peu ventilés : une rééducation respiratoire par relaxateur de pression (Alpha<sup>®</sup>200, Alpha<sup>®</sup> 300, Portabird<sup>®</sup>) permet une mobilisation costo-vertébrale et une ventilation de territoires pulmonaires atélectasiés. Elle est pratiquée à domicile, quotidiennement avec la collaboration active des parents qui seront éduqués à son usage et sera proposée en préopératoire avant la chirurgie du rachis et poursuivie au décours.
- une aide au désencombrement : une kinésithérapie respiratoire de drainage avec accélération du flux, associée à des aspirations naso-pharyngées en cas de toux inefficace, est indispensable au moindre encombrement.

#### **5.3.2 Management de la toux et désencombrement**

L'encombrement bronchique peut être responsable de détresse respiratoire et d'hospitalisations répétées. L'utilisation précoce de technique de désencombrement réduit les hospitalisations en urgence et les pneumopathies. Une assistance à la toux

doit être proposée lorsque le débit expiratoire de pointe à la toux (DET) est inférieur à 180 l/min. Les techniques utilisables visent à augmenter la capacité d'insufflation maximale, de façon manuelle (respiration glossopharyngée, air stacking), ou assistée par l'utilisation d'une pression positive (relaxateur de pression, ballon insufflateur ou ventilateur) *via* un masque, un embout buccal ou une canule de trachéotomie.

L'utilisation concomitante d'une pression positive suivie d'une pression négative (in-exsufflator, « cough-assist ») est la plus réalisée actuellement. Son efficacité sur le débit de toux semble supérieure à celle des techniques manuelles ou des hyperinsufflations seules. Elle est réalisable par des soignants ou des accompagnants non qualifiés, après éducation et une fois les réglages effectués.

### **5.3.3 Ventilation mécanique**

La mise en œuvre d'une assistance ventilatoire a pour objectif de corriger l'hypoventilation alvéolaire et d'améliorer la qualité du sommeil, la fatigabilité, les symptômes. Quelles que soient ses modalités (non invasive, invasive), elle nécessite une éducation parentale et un travail en réseau avec des structures de soins à domicile et des prestataires de services. Cette étape importante doit être abordée avec le patient et ses parents avant toute décompensation aiguë. Le plus souvent, une ventilation non invasive (VNI) par voie nasale nocturne, puis diurne et nocturne, est utilisée en première intention, jusqu'à la dépendance totale à l'assistance ventilatoire qui finit par poser la question de la ventilation invasive (trachéotomie). L'usage de la VNI chez les patients atteints de DMD a amélioré leur survie de l'ordre de 10 ans, et même davantage si le patient a bénéficié d'une arthrodeèse, ce qui a été confirmé par une revue Cochrane actualisée parue en 2014, et 2016.

### **6. Les indications de la VNI à domicile**

Les critères de mise en œuvre d'une ventilation mécanique à domicile sont l'existence de signes cliniques d'hypoventilation (dyspnée, orthopnée, céphalées, asthénie, somnolence diurne, etc.) associée à au moins un des critères suivant :

- hypercapnie avec une  $PCO_2 > 45$  mmHg
- désaturation nocturne  $< 88$  % de  $SaO_2$  durant plus de 5 minutes consécutives
- $CV < 50$  % de la théorique ou des  $PI_{max} < 60$  cm H<sub>2</sub>O

Dans la DMD, ces critères sont à nuancer car la mise en place d'une ventilation mécanique trop précoce, par exemple pour une CV comprise entre 20 et 50 % de la théorique, s'accompagne d'une diminution de la survie. Aussi, en l'absence de symptomatologie ou d'hypercapnie et/ou de troubles du sommeil, il semble licite d'indiquer la ventilation mécanique lorsque la CV devient inférieure à 30 % de la théorique. La VNI nocturne peut aussi être indiquée en cas d'apnée du sommeil précoce.

### ***7. Les modalités pratiques de la VNI***

La **mise en route** doit être réalisée dans une structure (le plus souvent hospitalière) adaptée à l'âge et à la pathologie du patient. L'initiation demande du temps pour trouver à la fois la meilleure interface (masques de ventilation sur mesure, modèles du commerce) et le mode optimal de ventilation, ajuster les réglages, vérifier l'efficacité de la ventilation, apprendre au patient et à l'entourage l'utilisation du matériel, organiser la sortie avec l'organisme prenant en charge la ventilation à domicile. Elle implique que le patient reste hospitalisé plusieurs jours d'affilée ou accepte de revenir plusieurs jours consécutifs. La formation initiale du patient et de son entourage par le personnel hospitalier sera poursuivie et réévaluée à domicile par les professionnels de proximité et les prestataires de ventilation.

Le **choix du type de ventilation et du ventilateur** prend en compte la sévérité de l'insuffisance respiratoire, le confort du patient, la durée de ventilation prévisible, la nécessité ou non d'alarmes et d'une batterie. Il n'y a actuellement pas de différence entre le choix d'un mode barométrique ou volumétrique. Dans la DMD, il semble licite de proposer d'emblée un ventilateur polyvalent muni de batterie. L'appareil de ventilation choisi doit être connu et maîtrisé par l'équipe médicale et paramédicale, adapté aux conditions dans lesquelles il sera utilisé (fixe, fauteuil roulant, mobile). Les modalités de réglages ne sont pas spécifiques à la DMD. Il est recommandé qu'un deuxième ventilateur muni d'alarmes, avec batterie intégrée et/ou batterie supplémentaire soit prescrit pour les patients ventilés plus de 16 h par jour. Un second ventilateur doit être également disponible pour les patients ventilés dans des lieux différents (école et domicile par exemple). L'interface nasale reste le choix de première intention. Sa tolérance semble meilleure que les interfaces faciales. Le choix d'une interface avec ou sans fuite dépend du mode de ventilation, de l'appareil, de la morphologie faciale et de la tolérance du patient. Il ne faut pas utiliser un masque

hermétique sur un circuit et un ventilateur dépourvus de valve expiratoire (type BiPap). Un **suivi** est réalisé à 1 mois, puis de façon annuelle *a minima*, afin de vérifier l'efficacité et la tolérance de la ventilation, de réajuster les paramètres, d'introduire les techniques d'assistance.

### **8. La place de la trachéotomie**

La ventilation assistée continue sur trachéotomie reste utilisée pour la ventilation 24 h/24 des patients DMD. Elle aggrave cependant la dépendance du patient et limite ses possibilités d'accueil (retour à domicile, intégration en milieu scolaire ordinaire, pour l'adulte dans son lieu de vie).

Son éventualité doit être discutée avec le patient et sa famille, idéalement en dehors du contexte d'urgence. Actuellement, elle est proposée en cas d'échec ou d'intolérance de la VNI, de troubles de déglutitions ou d'encombrement non maîtrisable et lorsque l'autonomie ventilatoire est inférieure à 6 heures sur 24 heures. Le choix du patient et de sa famille doit toujours être respecté.

En situation de décompensation respiratoire aiguë, une intubation en urgence pourra être réalisée, suivi le plus souvent de la mise en place d'un support ventilatoire au décours (VNI le plus souvent, parfois trachéotomie). Une surveillance attentive sera mise en place pour prévenir les complications de la trachéotomie : hémorragiques et autres

### **5.4 Complications psycho-comportementales**

Les interventions psychopharmacologiques envisagées empruntent les mêmes moyens que la prise en charge d'un patient non atteint de DMD. Une psychothérapie individuelle du patient est préconisée en cas d'autodépréciation, de dépression, d'anxiété, de troubles obsessionnelles compulsifs, de difficultés à faire face ou à s'adapter. La prise

en charge des troubles du spectre autistique a fait l'objet en France de recommandations de bonnes pratiques en 2012 et repose sur un projet personnalisé d'interventions précoces, globales et coordonnées.

La prise en charge pharmacologique doit tenir compte des atteintes cardiaques et respiratoires, ainsi que des effets secondaires et des interactions en cas de prescription concomitante de corticoïdes notamment. Des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine peuvent être prescrits chez l'adolescent et l'adulte pour traiter une dépression, une anxiété, des troubles obsessionnelles compulsifs. Les régulateurs de l'humeur (type Risperdal®) sont indiqués face à des problématiques d'agressivité, de colères, de dysrégulation émotionnelle. Les troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) ont fait l'objet de recommandations de bonne pratique en France fin 2014. Leur prise en charge s'appuie sur des mesures psychologiques, éducatives et sociales (approches cognitivo-comportementales, psychodynamiques, systémiques et psycho-éducatives, guidance parentale, aménagements scolaires...). Si elles s'avèrent insuffisantes, une prise en charge médicamenteuse (méthylphénidate) est proposée et n'est pas contre-indiquée malgré le risque de cardiomyopathie dans la DMD.

Une psychothérapie de soutien peut être indiquée pour les parents et la fratrie.

## **5.5 Douleurs**

Les enfants atteints de DMD et aussi les adultes peuvent présenter des douleurs d'intensité variables, notamment à la mobilisation, qui gênent considérablement la prise en charge en kinésithérapie et entravent leur qualité de vie. Leur prise en charge efficace nécessite au préalable un bilan étiologique :

- douleurs consécutives à une ostéoporose, avec notamment la recherche d'un tassement vertébral en cas de survenue de douleurs rachidiennes, en particulier dans le contexte d'une corticothérapie. Les biphosphonates peuvent avoir un effet antalgique.
- douleurs tendineuses et des rétractions, à traiter par kinésithérapie spécifique, associée éventuellement à des corrections de posture, des orthèses appropriées, des aménagements du fauteuil roulant et du lit. Les douleurs lors des manipulations peuvent justifier l'utilisation de lampes chauffantes à infra-rouge.
- douleurs digestives, liées à reflux gastro-œsophagien, une œsophagite, sensibles aux moyens thérapeutiques habituels.

- douleurs neuropathiques, notamment des sciatalgies après arthrolyse rachidienne, améliorées par la prescription de Laroxyl®.

Le traitement pharmacologique antalgique (myorelaxants, anti-inflammatoires) doit tenir compte des effets secondaires (en particulier cardiaque et respiratoire) et de possibles interactions avec les autres médicaments (corticoïdes notamment). Les morphiniques peuvent être prescrits en cas de douleurs rebelles en tenant compte de leurs effets secondaires : majoration de la constipation et détresse respiratoire.

Les biphosphonates en perfusion semblent améliorer, de façon parfois spectaculaire, les douleurs à la mobilisation. Actuellement, ils n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication chez l'enfant. La posologie proposée classiquement 0,5mg/kg d'Aredia® 2 jours successifs, tous les 4 mois. Une ostéodensitométrie doit être réalisée avant la mise en route de ce traitement.

## **5.6 Nutrition**

### **5.6.1 Alimentation orale**

La prise en charge nutritionnelle doit laisser une large place à l'alimentation orale. Pendant la phase à risque d'obésité, les conseils délivrés porteront sur l'équilibre des repas, les portions et le rythme d'alimentation, en évitant le grignotage. Si les besoins énergétiques des enfants atteints de DMD sont souvent, après la perte de la marche, 20 à 30 % inférieurs à ceux des enfants de même âge, les régimes restrictifs sont proscrits. Un régime hyperprotidique associé à un apport calorique égal à la dépense énergétique de repos mesurée (DER), et une surveillance au moins trimestrielle, permettent le plus souvent de stabiliser la prise de poids. Signaler la restriction du sucre et du sel en cas de corticothérapie

Lors de la phase à risque de dénutrition, la prise en charge s'attache à identifier et à traiter les différents facteurs favorisants : une atteinte des membres supérieurs (couverts spéciaux, plan de repas surélevé, support mobile d'avant-bras...), une macroglossie et/ou une atteinte des muscles de la mastication (soins d'hygiène bucco-dentaires, rééducation orthophonique, limage sélectif des dents, adaptation de la texture des aliments), une atteinte digestive, des déformations rachidiennes sources de compressions, une ventilation au masque qui provoque ou aggrave une aérogastrie.

Des compléments nutritionnels oraux (CNO) peuvent être proposés lorsqu'une augmentation de l'apport calorique devient nécessaire.

### **5.6.2 Nutrition artificielle**

Une gastrostomie per-endoscopique ou chirurgicale (sous analgésie locale ou anesthésie générale) sera proposée lorsque la nutrition orale devient impossible ou que la dénutrition est sévère. Elle est préférable à une alimentation par sonde nasogastrique (fausses routes, majoration des troubles de déglutition, difficulté de ventilation au masque). Les complications de la gastrostomie sont rares, et ses bénéfices évidents avec une renutrition rapide et une amélioration nette de la qualité de vie du patient comme de son entourage. L'apport énergétique doit correspondre aux besoins énergétiques de repos d'un sujet normal. Dans les cas les plus graves, la mesure de la DER permet de définir le point de départ de la renutrition, avec augmentation très progressive des apports.

## **5.7 Mise en place d'une aide fonctionnelle et ergothérapie**

En fonction des besoins et de l'évolution de l'atteinte motrice, il sera réalisé un bilan :

- articulaire : angles articulaires
- fonctionnel : gestuel, force et fatigabilité, préhensions, espace de capture, écriture, manipulation d'outils scolaire, repas, loisirs...
- de l'autonomie et de l'environnement
- neuropsychologique pour dépister les troubles cognitifs associés

L'ergothérapeute accompagne la personne et sa famille dans la perte fonctionnelle pour favoriser l'autonomie avec la mise en place d'aides techniques de compensation : du déplacement (fauteuils, aménagement du véhicule, transferts), du graphisme (outil de compensation informatique), des soins d'hygiène (aménagement du domicile, sièges), du contrôle de l'environnement. , de la mobilisation des membres supérieurs (compensation mécanique, bras articulé...)

Les résultats du bilan d'ergothérapie déterminent les indications des aides techniques. Un dossier de demande financement doit être déposé auprès de la MDPH si le coût de l'aide technique dépasse le financement de la sécurité sociale et de la mutuelle, ou si l'aide technique n'est pas inscrite à la Liste des Produits et Prestations Remboursables

(LPPR). Ce dossier est élaboré de façon conjointe par l'ergothérapeute, le malade et sa famille, le médecin et l'assistante sociale et le revendeur ou le prestataire . Il se compose d'une prescription, de devis et d'un avis technique. D'autres aides sont possibles : ville, département, région, ... et même des avances par l'AFM-Téléthon

### **5.7.1 Les aides techniques pour les déplacements des membres inférieurs et des membres supérieurs**

Le passage au fauteuil roulant manuel (FRM) et ou scooter, puis au fauteuil roulant électrique (FRE) s'impose lorsque les risques liés à la déambulation (chutes, fractures) deviennent supérieurs à ses bénéfices fonctionnels.

#### ***Fauteuil manuel***

Il est indiqué dès que le périmètre de marche est réduit et/ou la fatigabilité importante, mais l'enfant se heurte à la difficulté de propulsion du fauteuil roulant manuel avec ses membres supérieurs qui sont déficitaires et fatigables. Après adoption du FRE, il reste indiqué pour faire face aux pannes du FRE, se déplacer dans les endroits inaccessibles en FRE ou être transporté dans un véhicule non adapté. Les aménagements de l'assise sont à anticiper, avant l'instabilité de la station assise. Il faut prévoir d'emblée dans le devis des cales pour le tronc, un appui-tête (indispensable pour le transport dans un véhicule aménagé), un coussin anti-escarre si nécessaire, un harnais.

#### ***Scooter électrique***

Il constitue la première étape du déplacement électrique avant la perte de marche, pour des longues distances ou dans la cour de récréation. Son caractère ludique fait qu'il est mieux accepté par l'enfant, la famille et l'entourage scolaire que le FRE. Une sensibilisation des camarades de classes peut être faite par le RPS de l'AFM-T pour expliquer la conduite à tenir. Par ailleurs, dans les premiers temps l'enfant pourra quitter son scooter tout seul, en s'aidant du guidon pour se lever. Cette manœuvre est plus difficile voire impossible avec le FR

#### ***Fauteuil roulant électrique***

Le FRE peut être simple (AP1), multiposition et/ou verticalisateur (AP2). Son indication dépend de la pathologie, de l'âge, de l'état orthopédique et des habitudes de vie. Un

FRE avec lift facilite le passage assis/debout pour les marchants, les transferts pour la tierce personne et l'adaptation à n'importe quelle hauteur de table pour l'utilisateur mais aussi lors d'une conversation avec une personne valide. Le changement de position (dossier et assise inclinable) est essentiel pour prévenir l'apparition des douleurs d'appui liées à une station assise prolongée.

Si la force est très faible, une commande par mini joystick est nécessaire, qui permet l'accès d'une commande de l'environnement. Une commande tierce personne est à prévoir dès que le patient a des moments où il ne peut plus conduire son fauteuil, ou pour faciliter l'installation dans un véhicule aménagé. Des ramplètes, pliables et transportables sur le FRE, permettent de franchir les trottoirs. Des chauffe-mains électriques ou par alimentation USB sur le portable peuvent être adaptés sur le fauteuil. L'ajout d'une tablette est utile dans les activités de la vie quotidienne (loisirs, repas...) et dans les déplacements à l'extérieur (domicile, collège, lycée...). Prévoir également des fixations pour transporter l'ordinateur, ainsi qu'un éclairage, souvent nécessaire, voire le support du ventilateur.

### **5.7.2 Les aides techniques de compensation et de suppléance aux membres supérieurs**

Le développement de la robotisation a permis l'émergence de la conception d'exosquelettes fonctionnels soit pour compenser, accompagner le mouvement soit pour suppléer le mouvement à la place du patient afin de retrouver une autonomie. Ceci nécessite une bonne information de tous les intervenants afin que la prescription soit pertinente et que les demandes de financement auprès des différentes tutelles le soient également.

#### ***Les aides techniques de la vie quotidienne***

Des dispositifs spécifiques facilitent :

- les repas : machines à manger, tablette surélevée, suspensions, lunettes prismatiques, couverts allégés
- la toilette et la mise sur les WC : siège garde-robe, élévateur de bain
- les loisirs : vélo-poussoir, hippocampe, joelette, quad aménagé, handiski...
- les transferts : lève-malade sur roulettes, ou transferts aériens avec rails au plafond dans le cadre d'un aménagement du domicile.

- le contrôle de l'environnement : à partir du mini joystick du FRE ou d'une autre commande (voix, contacteur à défilement...)

### ***Les aides techniques à la communication***

Elles comportent :

- ordinateur portable à commande vocale ou par mini joystick ou avec les yeux en cas de force faible
- synthèse de parole
- téléphone portable / téléphone fixe mains libres
- sonnette d'appel

### ***Aménagement du domicile et/ou du lieu de vie***

Il doit prendre en compte les accès extérieurs (plan incliné, ascenseur) et intérieurs du domicile, la taille des pièces et leur revêtement. L'aménagement peut prévoir :

- baignoire et/ou douche, sièges élévateurs de bains, transat de bains, table de change, lit douche...
- WC aménagé
- lit électrique médicalisé
- bureau réglable en hauteur
- pupitre, tourne page
- système de transfert (soulève malade ou rail au plafond)
- domotique, climatisation...

Les plans de l'aménagement du domicile doivent être supervisés par une équipe labellisée, en vue de la présentation à la MDPH. Une visite à domicile doit être effectuée afin de valider les essais dans les différents lieux de vie, avant la validation définitive.

### ***Aménagement du véhicule***

Il faut choisir un véhicule de grande contenance pour transporter le matériel, avec climatisation et prévoir :

- un système d'arrimage du fauteuil roulant au plancher
- une ceinture de sécurité pour l'enfant avec épaulière
- un accès par rampe ou haillon électrique, avec éventuellement plancher décaissé

## ***Aménagement du lieu de scolarité ou de travail***

Pour l'école, les aménagements matériels, humains et pédagogiques sont décidés dans le cadre du PPS. Ils peuvent concerner :

- l'accessibilité extérieure (plan inclinés, ascenseur...) et intérieure (couloir, classes, réfectoires...)
- les WC (cuvette adaptée, table de change)
- le bureau (adapté ou réglable en hauteur)
- le matériel informatique : souris adaptée (track-ball, track-stick par exemple), ordinateur, imprimante, scanner, logiciels spécifiques (reconnaissance vocale, clavier à l'écran avec prédiction mots...)
- la cantine (auxiliaire de vie scolaire)
- le transport scolaire

## **5.8 Autres**

### **5.8.1 Orthophonie**

La prise en charge peut concerner un trouble du langage (oral et écrit) lié à une atteinte cognitive, ainsi que la motricité oro-buccale (rééducation) en cas de macroglossie et/ou de troubles de la déglutition, ou de mise en place de VNI / trachéo

### **5.8.2 Psychomotricité**

En tout début de maladie, une approche corporelle globale peut s'avérer intéressante pour permettre au petit enfant d'utiliser au mieux ses potentialités motrices. Un travail d'accès à la détente, de repérage spatio-temporel et de contrôle attentionnel peut être proposé. La prise en charge en psychomotricité et psychologique peut s'appuyer sur des groupes d'enfants DMD.

## **5.9 Spécificités de la prise en charge chez l'adulte**

### **5.9.1 Orthopédique**

Les séances de kinésithérapie s'attachent à réaliser un entretien orthopédique, par mobilisations passives précédées de massages, en insistant sur le rachis cervical et les mains. Elles seront quotidiennes, si possible. Des orthèses de repos sont indiquées en

cas de rétractions qui s'aggravent au niveau des mains et des poignets. Elles sont indispensables si ces rétractions gênent les soins d'hygiène. Le positionnement au fauteuil roulant doit faire l'objet d'une attention toute particulière, avec utilisation d'un cale-tronc, d'un appui-tête, d'un coussin, si possible sur-mesure.

### **5.9.2 Douleurs**

Leur prise en charge repose sur : une enquête menée par le centre anti-douleur de Saint Antoine et l'AFM-T sur 550 malades neuromusculaires a été effectuée en 1999 Il ressort que le massage améliore les douleurs chez 85% des patients, le repos chez 82%, la Kiné chez 80% et l'application locale de la chaleur chez 68%

- les massages et les mobilisations
- les antalgiques (attention à la constipation)
- les biphosphonates per os ou IV (Aredia®) en cas d'ostéoporose
- le positionnement, parfois le verticalisateur lorsqu'existe une compression sciatique au fauteuil
- un matelas adapté (air dynamique, air statique...) en multipliant les essais pour déterminer quel est le plus confortable

### **5.9.3 Fonctionnel**

Les points d'attention portent sur :

- le choix du fauteuil, opéré après des essais auprès de personnes spécialisées
- la conduite du fauteuil, par mini joystick, éventuellement au menton ou à la lèvre
- le contrôle d'environnement et l'accès à l'informatique, qui peuvent être combiné avec un mini joystick.
- en cas de ventilation assistée diurne, demander une petite machine transportable dans un sac à dos pour éviter le porte éole.

Penser à prévoir un port USB sur le bras de commande du FRE afin de permettre la recharge du téléphone, indispensable en cas d'urgence.

#### **5.9.4 Déglutition**

La prise en charge des troubles de déglutition prend en compte leur étiologie, leurs facteurs favorisant et leurs conséquences. S'ils sont secondaires à une mauvaise propulsion pharyngée, il est nécessaire d'adapter les textures (mixées, bien « glissantes ») et de positionner la tête un peu en avant lors des repas si possible. L'eau gazeuse fraîche est conseillée. Lorsque les troubles de la déglutition s'accompagnent d'un encombrement bronchique et d'une dénutrition, il convient d'envisager une gastrostomie, à faire précéder de quelques semaines de renutrition par sonde nasogastrique si le patient est très dénutri. La dénutrition pouvant être secondaire aux troubles respiratoires, ils doivent faire envisager une trachéotomie si elle est indiquée. Chez un patient trachéotomisé, la prise alimentaire doit être réalisée sous ventilation.

#### **5.9.5. Nutritionnel et digestif**

La prise en charge d'une constipation repose sur des mesures diététiques classiques (eau Hépar, jus de fruits...) et un traitement médicamenteux : laxatifs osmotiques et non stimulants (Forlax®...), nécessité de surveillance quotidienne surveillance de la part des aidants. Une dénutrition fait indiquer des suppléments protidiques (de texture pas trop collante) et envisager une gastrostomie.

#### **5.9.6.Vésico-sphinctérien**

Il faut penser à traiter la constipation et prendre un avis urologique spécialisé (nécessité ou non de pose d'une prothèse endo-urétrale).

#### **5.9.7Vie quotidienne**

Des aides humaines et différentes aides techniques sont nécessaires Pour aider à la vie quotidienne (un lit médicalisé, lève-personne etc...)

## 5.10 Traitements spécifiques

### 5.10.1 Corticoïdes

A ce jour, les corticoïdes constituent la seule famille thérapeutique à avoir démontré un effet bénéfique sur la motricité dans la DMD. Ils retardent de 1,4 à 2,1 ans l'âge de la perte de la marche, qui est à 10,5 ans pour les cohortes historiques non traitées avec une grande variabilité de l'âge de perte de la marche (7-15 ans). Une revue Cochrane consacrée à la corticothérapie dans la DMD, publiée en 2016, conclut à une amélioration de la fonction musculaire à court terme (12 mois) et de la force jusqu'à plus de 2 ans avec un niveau de preuve modéré de niveau C.

Les corticoïdes auraient un bénéfice également sur l'âge de survenue de la cardiomyopathie (à l'âge de 15,2 ans sous traitement versus 13,1 ans sans traitement) mais ces études ne prennent pas en compte la prise contemporaine d'IEC.

Un bénéfice est aussi signalé sur la survenue d'une scoliose et la nécessité d'une arthrodèse vertébrale avec des chiffres très variables selon les séries : 20 % à 40% des patients sous corticoïdes, versus 92% sans stéroïdes développent une scoliose avec nécessité d'une arthrodèse vertébrale (niveau C).

La corticothérapie est recommandée dans la DMD par un consortium multidisciplinaire international de 84 spécialistes depuis 2010. En 2016, la mise à jour des recommandations de la Société américaine de neurologie (*American Academy of Neurology*) a confirmé un rôle bénéfique mais limité.

Les recommandations actuelles préconisent de débiter les corticoïdes chez un enfant marchant, au moment où le développement moteur stagne (phase de plateau, qui précède le déclin des fonctions motrices), soit habituellement entre 5 et 6 ans. De nombreux experts poursuivent les corticoïdes après la perte de la marche, afin de préserver la force des membres supérieurs et de retarder le déclin des fonctions cardiaques et respiratoires. L'instauration *de novo* d'une corticothérapie après la perte de la marche ne fait pas consensus, en raison d'un manque de données. Elle doit tenir compte des facteurs de risques d'effets secondaires, comme l'existence de troubles du comportement, d'un risque élevé de fractures ou d'une obésité.

### **Choix du produit et posologie**

Le choix entre prednisone et deflazacort (qui n'est pas disponible en France) reste discuté et nécessite dans tous les cas une vérification du calendrier vaccinal et du statut

vis-à-vis de la varicelle. Le bénéfice sur la force motrice est équivalent avec les deux molécules (niveau cC). La prise de poids serait plus importante avec la prednisolone mais la survenue de cataracte serait plus fréquente avec le deflazacort. En première intention, la prescription de prednisone ou de prednisolone est recommandée à la dose de 0,75 mg/kg/jour. La posologie minimale efficace est de 0,3mg/kg/j. En 2018, la première étude de cohorte prospective contre placebo du *Cooperative International Neuromuscular Research Group (CIRNG) Duchenne Natural History* sur 440 patients confirme que la durée de toutes les étapes importantes de la progression de la maladie sont significativement plus longues chez les patients traités avec une augmentation de 2,1 à 4,4 ans de l'âge médian de la perte d'une étape de mobilité debout et de 2,8 à 8 ans pour la mobilité des membres supérieurs (MS).

En cas de surpoids et/ou de troubles du comportement (avec un niveau de preuve très faible) ou sans niveau de preuve, la prescription de deflazacort (0,9 mg/kg/jour) peut être proposée en fonction du contexte, en tenant compte des risques liés à une rupture brutale du traitement du fait de difficultés d'approvisionnement (à l'étranger). La supériorité du deflazacort pourrait être liée à une dose cumulée plus importante.

L'adaptation posologique au poids et le schéma d'une prise quotidienne, plutôt qu'un jour sur deux ou le week-end, paraît plus efficace même si ce point est actuellement controversé. L'âge de début de traitement est classiquement recommandé à 5 ans en Europe. Les équipes françaises ne proposent pas de traitement précoce dès l'âge de 2 ans comme suggéré sans niveau de preuve par les équipes anglosaxonnes. Une publication récente (2017) montre un risque de survenue de cardiomyopathie plus élevé chez les patients DMD traités précocement par stéroïdes avant 5 ans que ceux traités après 5 ans ou naïfs de tous stéroïdes. Le maintien d'une corticothérapie après la perte de marche se discute au cas par cas en fonction de la tolérance pour prolonger l'utilisation des MS et préserver la statique rachidienne. Le niveau de preuve de bénéfice cardio respiratoire versus les effets secondaires reste débattu. Chez les patients naïfs de corticoïdes et ayant perdu la marche, la mise en place d'une corticothérapie et la dose optimale à utiliser reste également débattue, elle peut avoir un intérêt pour les troubles de déglutition et sur le plan cardio-respiratoire.

### ***Suivi des effets secondaires***

Les effets secondaires sont fréquents mais en règle générale modérés (gain de poids,

troubles du comportement, cataracte, apparence cushingoïde, fractures ostéoporotiques, retard pubertaire, ralentissement de la croissance...). La prise en charge médicale doit tenir compte de l'immunodépression induite. Le suivi s'attache à les dépister avec, outre l'examen clinique :

- à chaque consultation : mensurations, IMC, prise de la tension artérielle et bandelette urinaire (glucose)
- une fois par an : bilan ophtalmologique (mesure de la tension intra-oculaire et dépistage de la cataracte)

L'ostéodensitométrie est préconisée une fois tous les 2 ans, si la DMO est < -3 DS, elle sera prescrite une fois par an.

Une supplémentation calcique (500mg/jr) est envisagée en fonction de l'enquête alimentaire qui évalue grossièrement les apports calciques et de vitamine D (à adapter au taux sanguin : Uvedose® 100.000 UI tous les 6 mois ou tous les 3 mois ou ZymaD® quotidien, surtout en cas d'augmentation de l'excrétion urinaire de calcium).

Un suivi diététique est nécessaire chez tous les patients DMD et est particulièrement recommandé chez les patients sous stéroïdes pour limiter la prise de poids.

Les ajustements (posologie, rythme, molécule) sont décidés au cas par cas en fonction du déclin fonctionnel et des effets secondaires. L'utilisation des biphosphonates à titre préventif ne fait pas consensus.

En cas de fractures vertébrales, un traitement par cures de bisphosphonates en intraveineux peut être indiqué à la posologie classique utilisée dans les ostéoporoses.

### **5.10.2 Ataluren (Translarna®)**

L'ataluren (Translarna®) est le premier médicament à bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la DMD. Il concerne les 10% de patients environ dont la maladie résulte de mutations non-sens (ou « stop ») du gène de la dystrophine. L'ataluren est un ARN interférant la lecture des codons stop prématurés, capable de diminuer leur prise en compte. En théorie, il permet donc la synthèse d'une protéine de taille normale, mais qui peut contenir un acide aminé quelconque résultant de la lecture du codon non-sens (stop).

Un essai de phase IIa, incluant 174 patients DMD, a montré un ralentissement de la perte de distance en mètres, mesurée par le test de marche de 6 minutes après 48 semaines de traitement dans un sous-groupe de patients traités par une dose de 40

mg/kg/j, versus le groupe traité avec une dose de 80 mg/kg/j. Un nouvel essai de phase III international qui a évalué l'efficacité de l'ataluren à la dose de 40 mg/kg/j pendant un an a montré un bénéfice modéré sur la fonction motrice avec une différence significative sur la décroissance du 6 mn de marche et le score NSAA seulement pour les patients DMD avec un score de 6 mn de marche entre 250 et 350 mètres à l'inclusion.

Dans l'attente de ses conclusions, l'Agence européenne du médicament (EMA) avait autorisé la commercialisation de l'ataluren sous conditions en juillet 2014 et lui avait accordé la désignation de médicament orphelin, accord renouvelé en juin 2016. En France, la Commission de la transparence de la Haute autorité de Santé a rendu, en janvier 2015, un avis favorable au remboursement de l'ataluren en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital, avec un service médical rendu (SMR) modéré, et une amélioration du service médical rendu (ASMR) mineure. L'AMM du Translarna® concerne le traitement de la DMD qui résulte d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 5 ans ou plus. Un registre européen est en cours (depuis octobre 2016) pour évaluer le bénéfice à long terme en particulier cardiaque et respiratoire et les effets secondaires.

## **6. Situations particulières**

### **6.1 Prise en charge des urgences**

Tout patient atteint d'une DMD doit être pourvu d'une « Carte de soins et d'urgence Maladies neuromusculaires » correctement remplie et mise à jour, ainsi qu'un « kit urgences » tel que proposé par l'AFM-Téléthon. Elle devra mentionner notamment les précautions anesthésiques (médicaments contre-indiqués en cas d'anesthésie) et le médecin référent spécialiste à contacter. La majorité des situations d'urgence surviennent à un stade évolué de la pathologie de la maladie après 15 ans chez des patients fragiles, très dépendants physiquement avec risque d'insuffisance respiratoire et cardiaque nécessitant une prise en charge réanimatoire en milieu spécialisé (ces patients doivent être signalés au SAMU de proximité comme « patients remarquables »).

### **6.1.1 Fractures**

Au moment de la perte de la marche, des fractures (surtout des os longs) peuvent survenir. L'immobilisation, en particulier plâtrée, doit être la plus limitée possible dans le temps, pouvant accélérer le processus de perte de la marche.

Doit être évitée à chaque fois que possible et pour une durée la plus courte possible

### **6.1.2 Insuffisance cardiaque aiguë**

Certains patients DMD présentent une insuffisance cardiaque aiguë dès l'âge de 15 ans. Elle doit être traitée selon les modalités classiques.

### **6.1.3 Insuffisance respiratoire aiguë**

La DMD expose au risque d'une décompensation respiratoire aiguë, surtout au décours d'épisodes infectieux (parfois une simple rhinopharyngite) ou secondaire à la prise intempestive de sédatifs, d'antitussifs, ou de fluidifiants bronchiques du fait d'une incompétence au désencombrement.

## **9. Signes d'alerte**

Parfois discrets, les signes d'alerte respiratoires sont une dyspnée, une orthopnée, un tirage, une respiration paradoxale, un encombrement bronchique, une désaturation en air ambiant ou la nécessité d'une oxygénothérapie, une augmentation du temps de ventilation chez un patient déjà ventilé, une impossibilité d'aspiration intratrachéale ou un saignement abondant chez un patient trachéotomisé. Les signes d'une mauvaise tolérance hémodynamique sont une hypotension artérielle (à nuancer en fonction des chiffres antérieurs) et un bas débit cardiaque (confusion mentale, foie cardiaque).

## **Bilan**

Le bilan comporte :

- des gaz du sang artériels (capillaires chez les patients difficiles à prélever) à la recherche d'une hypoventilation alvéolaire ( $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg) et d'une hypoxémie
- une radiographie de thorax, à la recherche d'une cause parenchymateuse (pneumopathie, atélectasie, œdème pulmonaire...) ou pleurale (pneumothorax,

épanchement pleural...) à la décompensation

Il faut toujours rechercher et éliminer des facteurs favorisants en particulier digestifs, éventuellement favorisés par des troubles métaboliques.

### ***Prise en charge urgente***

L'existence d'une insuffisance respiratoire aiguë doit faire hospitaliser le patient dans un service de réanimation ou de soins intensifs respiratoires connaissant bien la pathologie, par transport médicalisé (abord veineux difficile, intubation à risque). Il faut respecter la position du patient (risque d'arrêt respiratoire en décubitus) et faire preuve d'une grande prudence lors des mobilisations (risque de fracture).

### ***Traitement***

Il repose sur :

- une ventilation non invasive (VNI), afin d'éviter le recours à une intubation endotrachéale risquée et difficile chez ces patients
  - un désencombrement bronchique (kinésithérapie respiratoire de drainage classique) mais surtout aide technique au désencombrement (CoughAssist® et Percussionaire®)
- L'oxygénothérapie est nécessaire en cas d'hypoxémie avérée mais doit être utilisée avec prudence, encadrée de la VNI.

Les diurétiques peuvent être utiles en cas d'œdème du poumon associé. Les fluidifiants bronchiques sont strictement contre-indiqués. Le recours à l'intubation endotrachéale et à la ventilation invasive de ces patients est indiqué de façon formelle devant l'existence de troubles de conscience, d'un état de choc, d'un arrêt respiratoire ou cardiaque, ainsi qu'en cas d'échec ou l'intolérance à une VNI optimale associée à un désencombrement bronchique. Il faut privilégier l'intubation sous fibroscopie. Les hypnotiques type propofol associés à des morphiniques d'action courte ont été proposés.

## **6.2 Anesthésie**

Un patient atteint de DMD présente des risques anesthésiques accrus, notamment de décompensation cardiaque et/ou respiratoire, et de rhabdomyolyse. L'optimisation et l'évaluation de la fonction respiratoire (CVF) et de la fonction cardiaque (échographie cardiaque et ECG) avant l'intervention est essentielle, en envisageant une VNI et une

assistance à la toux si nécessaire.

### **6.2.1**

L'examen clinique devra s'attacher à :

- évaluer la sévérité et l'étendue de l'atteinte musculaire, l'importance des déformations et des rétractions, l'état nutritionnel
- rechercher des troubles de la déglutition, des causes d'intubation difficile, une insuffisance respiratoire et/ou cardiaque, des troubles du rythme.

Les examens paracliniques à réaliser sont :

- un électrocardiogramme et une échographie cardiaque, y compris en cas d'anesthésie régionale si ces examens datent de plus d'un an ou que l'échographie a montré des anomalies dans les 7 à 12 mois précédents. De même, en cas d'anesthésie locale, une échocardiographie devra être réalisé si la précédente montrait des anomalies.
- une scintigraphie myocardique avec test au Dobutrexest préconisée par certains
- des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR).

Un entraînement préopératoire à la VNI, puis son utilisation en postopératoire, sont fortement recommandés pour les patients dont la capacité vitale (CV) préopératoire est inférieure à 50% de la théorique, et nécessaires si la CV est inférieure à 30% de la théorique. Un entraînement préopératoire des techniques d'assistance à la toux (manuelles et assistées), ainsi que leur mise en œuvre postopératoire, sont nécessaires si le débit expiratoire de pointe à la toux (DET) est inférieur à 270l/mn en préopératoire, ou que la pression expiratoire maximale (PEmax) est inférieure à 60cmH2O. Chez l'adulte qui présente fréquemment une atteinte respiratoire importante, le risque de difficulté d'extubation, voire de nécessité d'une trachéotomie après une anesthésie générale doit toujours être abordé préalablement avec le patient.

### **6.2.2 Phase per-opératoire**

Une anesthésie intraveineuse (IV) totale est fortement recommandée en raison du risque de rhabdomyolyse et de syndrome similaire à une hyperthermie maligne (HM-like) avec les agents anesthésiques inhalés comme l'halothane ou l'isoflurane. Les myorelaxants dépolarisants comme la succinylcholine (suxaméthonium) sont contre-

indiqués de façon absolue en raison d'un risque de rhabdomyolyse.

Pendant l'intervention, il convient de veiller à protéger les appuis, de lutter contre l'hypothermie (perte de chaleur majorée par la réduction de la masse musculaire) et d'instituer un monitoring rapproché des fonctions vitales du patient.

### **6.2.3 Phase post-opératoire**

Lors du réveil, il faut être particulièrement attentif au risque d'encombrement respiratoire, aux difficultés de mobilisation et aux douleurs. Une anticoagulation (héparine et/ou aspirine) est inappropriée pour prévenir une thrombose veineuse profonde. L'utilisation de bas de contention ou la compression pneumatique intermittente (CPI) pourrait être indiquée. Une Pompe à morphine peut être utilisée en post-opératoire

## **6.3 Vaccinations**

Tous les patients DMD devraient bénéficier d'un vaccin anti-pneumocoque et d'une vaccination annuelle contre la grippe. Il faut également respecter le calendrier vaccinal tel que recommandé par la HAS tout en tenant compte de l'effet immunosuppresseur d'une corticothérapie au long cours. Il convient donc de proposer, au moins deux semaines avant le début de la corticothérapie, la mise à jour de la vaccination ROR si nécessaire, la vaccination contre la fièvre jaune si nécessaire (séjours en zone d'endémie) et celle contre la varicelle si la sérologie est négative.

## **6.4 La transition enfant/adulte**

La transition enfant/adulte ne pourra s'effectuer dans de bonnes conditions que si les professionnels de santé pour la prise en charge adulte sont identifiés et sollicités au préalable.

Elle doit suivre les recommandations suivantes :

- Éviter que la transition soit vécue comme un abandon du service de pédiatrie par l'enfant et sa famille :
  - Préparer la transition dès le début de l'adolescence.
  - Expliquer le plus tôt possible aux enfants et aux parents les modalités de réalisation de la transition.

- Tenter de déterminer le moment optimal de la transition avec le jeune patient et ses parents.
- Ne pas déterminer l'âge de la transition d'après l'âge du patient, mais selon sa maturité, son autonomie et la stabilité de son état, d'autant plus que dans la DMD cette période correspond à une dépendance de plus en plus importante.
- Mettre en présence l'adolescent, les parents, le pédiatre et le médecin d'adultes préalablement au transfert en médecine d'adultes à l'occasion d'une consultation commune de transition. Elle sera initialement menée par le pédiatre qui passera progressivement le relais au médecin d'adultes.

- Effectuer le transfert en période de stabilité clinique :

Ne réaliser le transfert en médecine d'adultes que si la situation clinique, en particulier cardiorespiratoire et orthopédique, est stable.

- Effectuer une synthèse de la consultation commune de transition associant les équipes de soins pédiatriques et d'adultes.
- Organiser la communication entre les services de soins pédiatriques et d'adultes.
- Créer un dossier médical informatique commun au pédiatre et médecin adulte  
Anticiper les situations d'urgence pour permettre l'accès du réanimateur d'adultes à tous les protocoles déjà définis pendant la période pédiatrique.

## **6.5 Accompagnement de la fin de vie**

Le décès survient désormais le plus souvent à l'âge adulte. La continuité des soins et l'accompagnement, depuis l'annonce du diagnostic jusqu'à la phase terminale, sont essentiels. Elles impliquent une démarche pluridisciplinaire, dès le diagnostic initial, entre les équipes de surspécialités pédiatriques et/ou les équipes de soins palliatifs pédiatriques et/ou les comités d'éthique et les familles. Cette démarche permet un accompagnement tout au long de la prise en charge avec mise en place de réels soins de support, et une prise de décision éthique commune au moment de fin de vie, en ayant comme objectif la notion de qualité de vie et de bienfaisance, et en gardant toujours le patient au centre du projet.

## **6.6 Femme transmettrice de la DMD**

Leur phénotype s'avère très hétérogène, depuis l'absence de symptômes jusqu'à un tableau d'authentique DMD. La proportion des femmes symptomatiques est comprise entre 5 à 22 % (selon les études) avec une expression musculaire, cardiaque et/ou cognitive. Cette pénétrance variable pourrait s'expliquer par une inactivation préférentielle du chromosome X ne portant pas la mutation. L'espérance de vie des femmes asymptomatiques porteuses de la mutation de la DMD n'est pas différente de celle de la population générale.

### **6.6.1 Expression clinique**

Les formes symptomatiques à l'âge pédiatrique sont rares. L'atteinte la plus fréquente demeure la cardiomyopathie dilatée. La cardiomyopathie est présente chez 5 à 10% des femmes porteuses d'une mutation dans le gène de la dystrophine et débute à l'âge moyen de 33 ans, parfois bien avant : 15 % des femmes conductrices sont porteuses d'une cardiomyopathie à l'échographie cardiaque avant l'âge de 16 ans. L'atteinte musculaire est inconstante, en général modérée et tardive. Elle peut comporter des myalgies régulières et des crampes sans faiblesse musculaire, une intolérance à l'effort, un déficit musculaire minime à sévère, une hypertrophie musculaire segmentaire asymétrique (mollet), voire dans de rares cas un phénotype classique de DMD. Dans ce dernier cas, la prise en charge est identique à celle d'un garçon DMD atteint.

### **6.6.2 Examens paracliniques**

Le bilan retrouve une hyperCKémie modérée chez les femmes conductrices symptomatiques. La biopsie musculaire, indispensable, dans les formes pseudo-métaboliques avec intolérance à l'effort, montre une expression en mosaïque de la dystrophine en immunohistochimie. Le Western Blot apporte une aide au diagnostic chez les patientes dont l'immunohistochimie est moins évocatrice. Les femmes symptomatiques sont porteuses des mêmes types d'anomalies génétiques que les patients DMD, soit une majorité de délétions ou de duplications. Le mécanisme de lyonisation de l'X variable selon les tissus explique ces différences de symptômes.

### **6.6.3 Prise en charge d'une femme transmettrice**

Elle doit comporter :

- une information du risque de cardiomyopathie
- une proposition de conseil génétique
- un suivi cardiologique en particulier après l'âge de 40 ans

La prise en charge et le suivi dépendront du degré de l'atteinte musculaire et cardiaque des femmes transmettrices.

Il faudra proposer, au cours du suivi de son enfant pour la maman, systématiquement une consultation neuromusculaire et cardiologique dans un centre de Référence ou de compétence adulte dans un délai raisonnable.

## 7. Bibliographie

### Aspects génétiques et moléculaires

- Leturcq F, Tuffery-Giraud S. Aspects génétiques et moléculaires des dystrophinopathies. Arch Pediatr. 2015 Dec;22(12 Suppl 1):12S3-11.
- Aartsma-Rus A1, Ginjaar IB2, Bushby K3. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. J Med Genet. 2016 Mar;53(3):145-51.
- Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. Lancet 2003;44:731-40.
- Daoud F, Angeard N, Demerre B, et al. Analysis of Dp71 contribution in the severity of mental retardation through comparison of Duchenne and Becker patients differing by mutation consequences on Dp71 expression. Hum Mol Genet 2009;18:3779-94.
- Le Rumeur E, Winder S J, Hubert JF. Dystrophin: More than just the sum of its parts. Biochim Biophys Acta 2010;1804:1713-22.
- Tuffery-Giraud S, Bérout C, Leturcq F, et al. Genotype-Phenotype Analysis in 2,405 Patients with a Dystrophinopathy Using the UMD-DMD Database: A Model of Nationwide Knowledgebase Hum Mutat 2009;30:934-45.
- Tuffery-Giraud, S., Saquet, C., Chambert, S. et al. Pseudoexon activation in the DMD gene as a novel mechanism for Becker muscular dystrophy. Hum Mutat 2003;21:608-14.
- Trabelsi M, Beugnet C, Deburgrave N, et al. When a mid-intronic variation of DMD gene creates an ESE site. Neuromuscul Disord 2014;24:1111-7.
- Sewry CA. Immunocytochemical Analysis of Human Muscular Dystrophy. Microsc Res Tech. 2000;48:142-54.
- Anthony K, Arechavala-Gomez V, Taylor LE, et al. Dystrophin quantification: Biological and translational research implications. Neurology 2014;83:2062-9.
- Janssen B, Hartmann C, Scholz V, et al. MLPA analysis for the detection of deletions, duplications and complex réarrangements in the dystrophin gene: potential and pitfalls. Neurogenetics 2005;6:29-35.
- Biancalana V, Laporte J. Diagnostic use of Massively Parallel Sequencing in Neuromuscular Diseases: Towards an Integrated Diagnosis J Neuromuscul Dis 2015;2:87-92.
- Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, et al. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. Genomics

1988;2:90-5.

- Dwianingsih EK, Malueka RG, Nishida A, et al. A novel splicing silencer generated by DMD exon 45 deletion junction could explain upstream exon 44 skipping that modifies dystrophinopathy. *J Hum Genet* 2014;59:423-9.
- Gualandi F, Rimessi P, Trabanelli C, et al. Intronic breakpoint definition and transcription analysis in DMD/BMD patients with deletion/duplication at the 5' mutation hot spot of the dystrophin gene. *Gene* 2006;370:26-33.
- Flanigan KM, Dunn DM, von Niederhausern A, et al. Nonsense mutation-associated Becker muscular dystrophy: interplay between exon definition and splicing regulatory elements within the DMD gene. *Hum Mutat* 2011;32:299-308.
- Miro J, Laaref AM, Rofidal V, et al. FUBP1: a new protagonist in splicing regulation of the DMD gene. *Nucleic Acids Res* 2015; 43:2378-89.
- Wein N, Vulin A, Falzarano MS, et al. Translation from a DMD exon 5 IRES results in a functional dystrophin isoform that attenuates dystrophinopathy in humans and mice. *Nat Med* 2014;20:992-1000.
- Tuffery-Giraud S, Saquet C, Thorel D, et al. Mutation Spectrum leading to an attenuated phenotype in dystrophinopathies. *Eur J Hum Genet* 2005;13:1254-60.
- Beggs AH, Hoffman EP, Snyder JR, et al. Exploring the molecular basis for variability among patients with Becker muscular dystrophy: dystrophin gene and protein studies. *Am J Hum Genet* 1991;49:54-67.
- Ishmukhametova A, Khau Van Kien P, MeÅLchin D, et al. Comprehensive oligonucleotide array-comparative genomic hybridization analysis: new insights into the molecular pathology of the DMD gene. *Eur J Hum Genet* 2012;20:1096-100.
- Vulin A, Wein N, Strandjord DM, et al. The ZZ domain of dystrophin in DMD: Making sense of missense mutations. *Hum Mutat* 2014;35:257-64.
- Lee T, Takeshima Y, Kusunoki N, et al. Differences in carrier frequency between mothers of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. *J Hum Genet* 2014;59:46-50.

### **Physiopathologie**

- Péréon Y, Mercier S, Magot A. Physiopathologie de la dystrophie musculaire de Duchenne. *Arch Pediatr*. 2015 Dec;22(12 Suppl 1):12S18-23.
- Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev* 2002;82:291-329.

- Gao QQ, McNally EM. The Dystrophin complex: structure, function, and implications for therapy. *Compr Physiol* 2015;1;5:1223- 39.
- Koenig M, Kunkel LM. Detailed analysis of the repeat domain of dystrophin reveals four potential hinge segments that may confer flexibility. *J Biol Chem* 1990;265:4560-66.
- Koenig M, Monaco AP, Kunkel LM. The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. *Cell* 1988;53:219-2.
- Huang X, Poy F, Zhang R, et al. Structure of aWW domain containing fragment of dystrophin in complex with  $\beta$ -dystroglycan. *Nat Struct Biol* 2000;7:634-38.
- Le Rumeur E, Winder SJ, Hubert JF. Dystrophin: more than just the sum of its parts. *Biochim Biophys Acta* 2010;1804:1713-22.
- Ervasti JM, Campbell KP. A role for the dystrophin-glycoprotein complex as a transmembrane linker between laminin and actin. *J Cell Biol* 1993;122:809-23.
- Vallejo-Illarramendi A, Toral-Ojeda I, Aldanondo G et al. Dysregulation of calcium homeostasis in muscular dystrophies. *Exp Rev Molec Med* 2014;16:e16.
- Campbell KP. Three muscular dystrophies: Loss of cytoskeleton extracellular matrix linkage. *Cell* 1995;80:675-9.
- Petrof BJ, Shrager JB, Stedman HH, et al. Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90: 3710-14.
- Hamer PW, Mc Geachie JM, Davies MJ, Grounds MD. Evans Blue Dye as an in vivo marker of myofibre damage: Optimizing parameters for detecting initial myofibre membrane permeability. *J Anat* 2002;200:69-79.
- Bodensteiner J.B. Engel, A.G. Intracellular calcium accumulation in Duchenne dystrophy and other myopathies: a study of 567,000 muscle fibers in 114 biopsies. *Neurology* 1978;28:439-46.
- Carafoli E, Molinari M. Calpain: A protease in search of a function? *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:193-203.
- Allen DG, Whitehead NP. Duchenne muscular dystrophy—what causes the increased membrane permeability in skeletal muscle? *Int J Biochem Cell Biol* 2011;43:290-4.
- Vandebrouck C. Martin D, Colson-Van Schoor M, et al. Involvement of TRPC in the abnormal calcium influx observed in dystrophic (mdx) mouse skeletal muscle fibers. *J Cell Biol* 2002;158:1089-96.

- Gailly P. TRP channels in normal and dystrophic skeletal muscle. *Curr Opin Pharmacol.* 2012 Jun;12(3):326-34.
- Zhao X, Moloughney JG, Zhang S, et al. Orai1 mediates exacerbated Ca(2+) entry in dystrophic skeletal muscle. *PLoS ONE* 2012;7:e49862.
- Sander M, Chavoshan B, Harris SA, et al. Functional muscle ischemia in neuronal nitric oxide synthase-deficient skeletal muscle of children with Duchenne muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:13818-23.
- Terrill JR, Radley-Crabb HG, Iwasaki T, et al. Oxidative stress and pathology in muscular dystrophies: focus on protein thiol oxidation and dysferlinopathies. *FEBS J* 2013;280:4149-64.
- Dadgar S, Wang Z, Johnston H, et al. Asynchronous remodeling is a driver of failed regeneration in Duchenne muscular dystrophy. *J Cell Biol* 2014;207:139-58.
- Pétrilli V, Dostert C, Muruve DA, et al. The inflammasome: A danger sensing complex triggering innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2007;19:615-22.
- Rosenberg AS, Puig M, Nagaraju K et al. Immune-mediated pathology in Duchenne muscular dystrophy. *Sci Translat Med* 2015;7:299rv4.
- Deconinck N, Dan B. Pathophysiology of Duchenne muscular dystrophy: current hypotheses. *Pediatr Neurol* 2007;36:1-7.
- Li H, Mittal A, Makonchuk DY, et al. Matrix metalloproteinase-9 inhibition ameliorates pathogenesis and improves skeletal muscle regeneration in muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 2009;18:2584-98.

### **Histoire naturelle et diagnostic**

- Desguerre I, Laugel V. Diagnostic et histoire naturelle de la dystrophie musculaire de Duchenne. *Arch Pediatr.* 2015 Dec;22(12 Suppl 1):12S24-30.
- Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscular Disorders* 2000;10:1-9.
- Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. Clinical investigation in Duchenne Dystrophy: Determination of the power of therapeutic trials based on natural history. *Muscle Nerve* 1983;6:91-103.
- Van Essen AJ, Verheij JBG, Reefhuis J et al. The natural history of Duchenne muscular dystrophy: analysis of data from a Dutch survey and review of age-related events. *Leyden Muscular Dystrophy* 2004.
- Desguerre I, Christov C, Mayer M et al. Phenotypic heterogeneity of Duchenne

muscular dystrophy assessed by long-term follow-up: identification of indicators predicting future outcome. *PlosOne* 2009;4:e437.

- Desguerre I, Mayer M, Leturcq F et al. Endomysial fibrosis in Duchenne muscular dystrophy (DMD): a marker of poor outcome associated with macrophage alternative activation. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68:762-73.

Humbertclaude V, Hamroun D, Bezzou K, et al. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: implication for clinical trials. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:149-60.

- Allsop KG, Ziter FA. Loss of strength and functional decline in Duchenne's dystrophy. *Arch Neurol* 1981;38:406-11.

- Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology* 1989;39:475-81.

- Bakker JP, de Groot IJ, Beckerman H, et al. The effects of kneeankle-foot orthoses in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: review of the literature. *Clin Rehabil* 2000;14:343-59.

- Eagle M, Bourke J, Bullock R et al. Managing Duchenne muscular dystrophy. The additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord* 2007;17:470-5.

- Kinali M, Main M, Eliahoo J, et al. Predictive factors for the development of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:160-6.

- Stefanutti D, Benoist MR, Scheinmann P, et al. Usefulness of sniff nasal pressure in patients with neuromuscular or skeletal disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1507-11.

- Jeppesen J, Green A, Steffensen BF, et al. The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977-2001: prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use. *Neuromuscul Disord* 2003;13:804 -12.

- Connuck DM, Sleeper LA, Colan SD, et al; Study Group. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* 2008;155:998-1005.

- Duboc D, Meune C, Lerebours G, et al. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:855-67.

- Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in

Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J* 2007;154:596-602.

- Willig TN, Carlier L, Legrand M, et al. Nutritional assessment in
- Mok E, Béghin L, Gachon P, et al. Estimating body composition in children with Duchenne muscular dystrophy: comparison of bioelectrical impedance analysis and skinfold-thickness measurement. *Am J Clin Nutr* 2006;83:65-9.
- Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol* 2003;2:731-40.
- Mehler MF (1). Brain dystrophin, neurogenetics and mental retardation. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000;32:277-307.
- Ricotti V, Mandy WP, Scoto M et al. Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Dev Med Child Neurol* 2015
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010;9:77-93.
- Hoffman EP, Dressman D. Molecular pathophysiology and targeted therapeutics for muscular dystrophy. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:465-• Henricson E, Abresch R, Han JJ, et al. The 6-minute walk test and person-reported outcomes in boys with Duchenne muscular dystrophy and typically developing controls: longitudinal comparisons and clinically-meaningful changes over one year. *PLoS Curr* 2013;8:5.
- McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve* 2013;48:343-56.
- Hu J, Kong M, Ye Y, et al. Serum miR-206 and other musclespecific microRNAs as non-invasive biomarkers for Duchenne muscular dystrophy. *J Neurochem* 2014;129:877-83.
- Cynthia Martin F, Hiller M, Spitali P, et al. Fibronectin is a sérum biomarker for Duchenne muscular dystrophy. *Proteomics Clin Appl* 2014;8:269-78.
- Hooijmans MT, Damon BM, Froeling M, et al. Evaluation of skeletal muscle DTI in patients with duchenne muscular dystrophy. *NMR Biomed* 2015;28:1589-97
- Wary C, Azzabou N, Giraudeau C, et al. Quantitative NMRI and NMRS identify augmented disease progression after loss of ambulation in forearms of boys with Duchenne muscular dystrophy. *NMR Biomed* 2015;28:1150-62.

## **Atteintes fonctionnelles et orthopédiques**

- Boulay C, Finidori G. Aspects fonctionnels et orthopédiques des dystrophinopathies. *Arch Pediatr*. 2015 Dec;22(12 Suppl 1):12S42-50.
- James E. Archer, Adrian C. Gardner, Helen P. Roper et al. Duchenne muscular dystrophy: the management of scoliosis. *J Spine Surg*. 2016 Sep; 2(3): 185–194.
- World Health Organisation, International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Geneva, Switzerland, 2001
- Hamonet C., Magalhaes T. The notion of health, *Presse Med* 2001;30:587-90.
- Hamonet C., Magalhaes T. The concept of handicap. *Ann Readapt Med Phys* 2003;246:521-4.
- Magalhaes T, Hamonet C. Handicap assessment: setting the grounds for an effective intervention in the community. *Med Law* 2001;20:153-66.
- Bendixen RM, Lott DJ, Senesac C, et al. Participation in daily life activities and its relationship to strength and functional measures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Disabil Rehabil* 2014;36:1918-23.
- Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, et al. The natural history of Duchenne muscular dystrophy: a caveat for therapeutic trials. *Trans Am Neurol Assoc* 1981;106:195-9.
- Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, et al. Clinical trial in Duchenne dystrophy. I. The design of the protocol. *Muscle Nerve* 1981;4:186-97.
- Lerario A, Bonfiglio S, Sormani M, et al. Quantitative muscle strength assessment in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal study and correlation with functional measures. *BMC Neurol* 2012;12:91.
- Stuberger WA, Metcalf WK. Reliability of quantitative muscle testing in healthy children and in children with Duchenne muscular dystrophy using a hand-held dynamometer. *Phys Ther* 1988;68:977-82.
- de Lattre C, Payan C, Vuillerot C, et al. Motor function measure: validation of a short form for young children with neuromuscular diseases. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:2218-26.
- Henricson E, Abresch R, Han JJ, et al. The 6-minute walk test and person-reported outcomes in boys with Duchenne muscular dystrophy and typically developing controls: longitudinal comparisons and clinically-meaningful changes over one year. *PLOS Currents Muscular Dystrophy* 2013. Edition 1.
- Henricson E, Abresch R, Han JJ, et al. Percent-predicted 6-minute walk distance in Duchenne muscular dystrophy to account for maturational influences. *PLoS Curr*

2012;4:RRN1297.

- Henricson EK, Abresch RT, Cnaan A, et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures. *Muscle Nerve* 2013;48:55-67.
- McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve* 2013;48:357-68.
- McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve* 2013;48:343-56.
- McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study- a longitudinal investigation in the era of glucocorticoid therapy: design of protocol and the methods used. *Muscle Nerve* 2013;48:32-54.
- McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, et al. The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: longitudinal observations. *Muscle Nerve* 2010;42:966-74.
- McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, et al. The 6-minute walk test as a new outcome measure in
- Vuillerot C, Braillon P, Fontaine-Carbonnel S, et al. Influence of a two-year steroid treatment on body composition as measured by dual X-ray absorptiometry in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2014;24:467-73.
- Vuillerot C, Girardot F, Payan C, et al. Monitoring changes and predicting loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy with the Motor Function Measure. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:60-5.
- Jeannet PY, Aminian K, Bloetzer C, et al. Continuous monitoring and quantification of multiple parameters of daily physical activity in ambulatory Duchenne muscular dystrophy patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:40-7.
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010;9:77-93.
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne

muscular dystrophy, part 2: implémentation of multidisciplinary • Ricotti V, Ridout DA, Scott E, et al. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:698-705.

- Ricotti V, Ridout DA, Pane M, et al. The North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy: considérations for the design of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2015.

- Beltramo F. L'appareillage des membres inférieurs. *Ann Readaptation Med Phys* 2001;44:225-8.

- Humbertclaude V, Hamroun D, Bezzou K, et al. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: implication for clinical trials. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:149-60.

- Porte M, Patte K, Péliissier J, et al. *Dystrophinopathies de l'enfant à l'adulte*, coll Problèmes en médecine de rééducation. Elsevier Masson SAS. 2010.

- Shapiro F, Zurakowski D, Bui T, et al. Progression of spinal deformity in wheelchair-dependent patients with Duchenne muscular dystrophy who are not treated with steroids: coronal plane (scoliosis) and sagittal plane (kyphosis, lordosis) deformity. *Bone Joint J* 2014;96-B:100-5.

- Alexander WM, Smith M, Freeman BJ, et al. The effect of posterior spinal fusion on respiratory function in Duchenne muscular dystrophy. *Eur Spine J* 2013;22:411-620.

- Van Opstal N, Verlinden C, Myncke J, et al. The effect of Luque- Galveston fusion on curve, respiratory function and quality of life in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Orthop Belg* 2011;77:659-65.

- Takaso M, Nakazawa T, Imura T, et al. Surgical management of severe scoliosis with high risk pulmonary dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: patient function, quality of life and satisfaction. *Int Orthop* 2010;34:695-702.

- Eagle M, Bourke J, Bullock R, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy--the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord* 2007;17:470-5.

- Marty-Poumarat C, Scattin, L, Marpeau M, et al. Natural history of progressive adult scoliosis. *Spine* 2007;32:1227-34.

### **Atteinte respiratoire et aspects réanimatoires**

- Ambrosi X, Lamothe L, Heming N, Orlikowski D. Aspects respiratoires et réanimatoires

des dystrophies musculaires. Arch Pediatr. 2015 Dec;22(12 Suppl 1):12S51-7.

- Annane D, Orlikowski D, Chevret S. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 13;(12):CD001941.
- Simonds AK. Respiratory support for the severely handicapped child with neuromuscular disease: ethics and practicality. Semin Respir Crit Care Med 2007;28:342-54.
- Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, et al. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. Neuromuscul Disord 2002;12:926-9.
- Kieny P, Chollet S, Delalande P, et al. Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper centre between 1981 and 2011. Ann Phys Rehabil Med 2013;56:443-54.
- Rideau Y, Jankowski LW, Grellet J. Respiratory function in the muscular dystrophies. Muscle Nerve 1981;4:155-64.
- Raphael JC, Chevret S, Chastang C, et al. Randomised trial of preventive nasal ventilation in Duchenne muscular dystrophy. French Multicentre Cooperative Group on Home Mechanical Ventilation Assistance in Duchenne de Boulogne Muscular Dystrophy. Lancet 1994;343:1600-4.
- Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:456-65.
- Kohler M, Clarenbach CF, Boni L, et al. Quality of life, physical disability, and respiratory impairment in Duchenne muscular dystrophy. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1032-6.
- Kohler M, Clarenbach CF, Bahler C, et al. Disability and survival in Duchenne muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2009;80:320-5.
- Jenkins JG, Bohn D, Edmonds JF, et al. Evaluation of pulmonary function in muscular dystrophy patients requiring spinal surgery. Crit Care Med 1982;10:645-9.
- McDonald cm, Abresch RT, Carter GT, et al. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. Am J Phys Med Rehabil 1995;74:S70-92.
- Phillips MF, Quinlivan RC, Edwards RH, et al. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:2191-4.

- Phillips MF, Smith PE, Carroll N, et al. Nocturnal oxygenation and prognosis in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:198-202.
- Almenrader N, Patel D. Spinal fusion surgery in children with non-idiopathic scoliosis: is there a need for routine postoperative ventilation? *Br J Anaesth* 2006;97:851-7.
- Hukins CA, Hillman DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:166-70.
- Toussaint M, Steens M, Soudon P. Lung function accurately predicts hypercapnia in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 2007;131:368-75.
- ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:518-624
- Becker HF, Piper AJ, Flynn WE, et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:112-8.
- Fromageot C, Lofaso F, Annane D, et al. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:123-8.
- Khan Y, Heckmatt JZ. Obstructive apnoeas in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1994;49:157-61.
- Laub M, Berg S, Midgren B. Symptoms, clinical and physiological findings motivating home mechanical ventilation in patients with neuromuscular diseases. *J Rehabil Med* 2006;38:250-4.
- Archer SK, Garrod R, Hart N, et al. Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy assessed objectively by surface electromyography. *Dysphagia* 2013;28:188-98.
- Terzi N, Prigent H, Lejaille M, et al. Impact of tracheostomy on swallowing performance in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2010;20:493-8.
- Aloysius A, Born P, Kinali M, et al. Swallowing difficulties in Duchenne muscular dystrophy: indications for feeding assessment and outcome of videofluoroscopic swallow studies. *Eur J Paediatric Neurol* 2008;12:239-45.
- Lanini B, Misuri G, Gigliotti F, et al. Perception of dyspnea in patients with neuromuscular disease. *Chest* 2001;120:402-8.
- Culebras A. Sleep disorders and neuromuscular disease. *Semin Neurol* 2005;25:33-8.
- Mellies U, Ragette R, Schwake C, et al. Daytime predictors of sleep disordered breathing in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2003;13:123-8.

- Ragette R, Mellies U, Schwake C, et al. Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies. *Thorax* 2002;57:724-8.
- Nardi J, Prigent H, Adala A, et al. Nocturnal oximetry and transcutaneous carbon dioxide in home-ventilated neuromuscular patients. *Respir Care* 2012;57:1425-30.
- Ward S, Chatwin M, Heather S, et al. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005;60:1019-24.
- Bach JR. Indications for tracheostomy and decannulation of tracheostomized ventilator users. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995;50:223-7.
- Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest* 2000;118:1390-6.
- Modalités pratiques de la ventilation non invasive en pression positive, au long cours, a` domicile, dans les maladies neuromusculaires. *Rev Mal Respir* 2006;23:1-40.
- Chatwin M, Ross E, Hart N, et al. Cough augmentation with mechanical insufflation/exsufflation in patients with neuromuscular weakness. *Eur Respir J* 2003;21:502-8.
- Trebbia G, Lacombe M, Fermanian C, et al. Cough déterminants in patients with neuromuscular disease. *Respir Physiol Neurobiol* 2005;146:291-300.
- Raphael JC, Orlikowski D, Chadda D, et al. Handicap respiratoire d'origine neuromusculaire et information du patient. *Rev Mal Respir* 2002;19:563-7.
- Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest* 1999;116:521-34.
- Lyager S, Steffensen B, Juhl B. Indicators of need for mechanical ventilation in Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Chest* 1995;108:779-85.
- Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, et al. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 2000;28:1785-90.
- Poponick JM, Jacobs I, Supinski G, et al. Effect of upper respiratory tract infection in patients with neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:659-64.
- Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 1997;112:1024-8.
- Fayssoil A, Ritzenthaler T, Luis D, et al. Be careful about abdominal discomfort in adult patients with muscular dystrophy. *Rev Neurol* 2014;170:548-50.

- Practice guidelines for management of the difficult airway. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology* 1993;78:597-602.
- Flandreau G, Bourdin G, Leray V, et al. Management and long-term outcome of patients with chronic neuromuscular disease admitted to the intensive care unit for acute respiratory failure: a single-center retrospective study. *Respir Care* 2011;56:953-60.
- Vianello A, Bevilacqua M, Arcaro G, et al. Non-invasive ventilatory approach to treatment of acute respiratory failure in neuromuscular disorders. A comparison with endotracheal intubation. *Intensive Care Med* 2000;26:384-90.
- Hore CT. Non-invasive positive pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. *Emerg Med* 2002;14:281-95.
- Birnkrant DJ, Panitch HB, Benditt JO, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. *Chest* 2007;132:1977-86.
- Akrouf N, Polito A, Annane D, Orlikowski D. Quelle prise en charge anesthésique pour les patients ayant une pathologie musculaire ? *Rev Prat* 2008;58:2265-71.
- Servera E, Sancho J, Zafra MJ, et al. Alternatives to endotracheal intubation for patients with neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:851-7.
- Toussaint M, Steens M, Wasteels G, et al. Diurnal ventilation *via* mouthpiece: survival in end-stage Duchenne patients. *Eur Respir J* 2006;28:549-55.
- Soudon P, Steens M, Toussaint M. A comparison of invasive versus noninvasive full-time mechanical ventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Chron Respir Dis* 2008;5:87-93.

### **Atteinte cardiaque**

- Whabi K. Aspects cardiologiques des dystrophinopathies *Arch Pediatr*. 2015 Dec;22(12 Suppl 1):12S37-41.
- El-Aloul B, Altamirano-Diaz L, Zapata-Aldana E et al. Pharmacological therapy for the prevention and management of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review. *Neuromuscul Disord*. 2016 Oct 11. pii: S0960-8966(16)30811-2.
- Ashwath ML, Jacobs IB, Crowe CA, et al. Left ventricular dysfunction in duchenne muscular dystrophy and genotype. *Am J Cardiol* 2014;114:284-9.

- Saito M, Kawai H, Akaike M, et al. Cardiac dysfunction with Becker muscular dystrophy. *Am Heart J* 1996;132:642-7.
- Magri F, Govoni A, D'Angelo MG, et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. *J Neurol* 2011;258:1610-23.
- Nigro G, Politano L, Nigro V, et al. Mutation of dystrophin gene and cardiomyopathy. *Neuromuscul Disord.* 1994;4:371-9.
- Melacini P, Fanin M, Danieli GA, et al. Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1927-34.
- Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, et al. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Circulation* 2005;112:2799-804.
- Kaspar RW, Allen HD, Ray WC, et al. Analysis of dystrophin deletion mutations predicts age of cardiomyopathy onset in Becker muscular dystrophy. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:544-51.
- Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol* 2003;2:731-40.
- Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J* 2007;154:596-602.
- Duboc D, Meune C, Lerebours G, et al. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:855-7.
- Raman SV, Hor KN, Mazur W, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2015;14:153-61.
- Schram G, Fournier A, Leduc H, et al. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:948-54.
- Nigro G, Comi LI, Politano L, et al. Evaluation of the cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1995;18:283-91.
- Hoogerwaard EM, Bakker E, Ippel PF, et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2116-9.
- Politano L, Nigro V, Nigro G, et al. Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *JAMA* 1996;275:1335-8.
- Holloway SM, Wilcox DE, Wilcox A, et al. Life expectancy and death from

cardiomyopathy amongst carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy in Scotland. *Heart* 2008;94:633-6.

### **Atteinte cognitive**

- Cuisset JM, Rivier F. Manifestations centrales des dystrophinopathies. *Arch Pediatr*. 2015 Dec;22(12 Suppl 1):12S58-62.
- Haute Autorité de Santé. Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité - Recommandation de bonne pratique. Décembre 2014 (sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).
- Haute Autorité de Santé. Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent - Recommandation de bonne pratique. Mars 2012 (sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).
- Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol* 2003;2:731-40.
- Perronnet C, Vaillend C. Dystrophins, utrophins, and associated scaffolding complexes: role in mammalian brain and implications for therapeutic strategies. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:849426.
- Duchenne G. Recherche sur la paralysie musculaire pseudohypertrophique ou paralysie myosclérosique. *Arch Med Gen* 1868;2:5.
- Allen JE, Rodgin DW. Mental retardation in association with progressive muscular dystrophy. *Am J Dis Child* 1960;100:208.
- Dubowitz V. Intellectual impairment in Muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1965;40:296-301.
- Daoud F, Candelario-Martinez A, Billard JM, et al. Role of mental retardation-associated dystrophin-gene product Dp71 in excitatory synapse organization, synaptic plasticity and behavioral functions. *PLoS One* 2008;4:e6574. Erratum in: *PLoS One* 2010;5.
- Daoud F, Angeard N, Demerre B, et al. Analysis of Dp71 contribution in the severity of mental retardation through comparison of Duchenne and Becker patients differing by mutation conséquences on Dp71 expression. *Hum Mol Genet* 2009;18:3779-94.
- Dubowitz V. Involvement of the nervous system in muscular dystrophies in men. *A NY Acad Sci* 1979;317:431-9.
- Cotton S, Voudouris NJ, Greenwood KM. Intelligence and Duchenne muscular

dystrophy: full scale, verbal, and performance intelligence quotients. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:497-501.

- Billard C, Gillet P, Signoret JL, et al. Cognitive functions in Duchenne muscular dystrophy: a reappraisal and comparison with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 1992;2:371-8.
- Bresolin N, Castelli E, Comi GP, et al. Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1994;4:359-69.
- Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, et al. Poor verbal working memory across intellectual level in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2000;54:2127-32.
- Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, et al. Selective deficits in verbal working memory associated with a known genetic etiology : the neuropsychological profile of Duchenne muscular dystrophy. *J Int Neuropsychol Soc* 2001;7:45-54.
- Hinton VJ, De Vivo DC, Fee R, et al. Investigation of Poor Academic Achievement in Children with Duchenne Muscular Dystrophy. *Learn Disabil Res Pract* 2004;19:146-54.
- Wicksell RK, Kihlgran M, Melin L, et al. Specific cognitive deficits are common in children with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2004;46:154-9.
- Donders J, Taneja C. Neurobehavioural characteristics of children with Duchenne muscular dystrophy. *Child Neuropsychol* 2009;15:295-304.
- Young HK, Barton BA, Waisbren S, et al. Cognitive and psychological profile of males with Becker muscular dystrophy. *J Child Neurol* 2008;23:155-62.
- Mercier S, Toutain A, Toussaint A, et al. Genetic and clinical specificity of 26 symptomatic carriers for dystrophinopathies at pediatric age. *Eur J Hum Genet* 2013;21:855-63.
- Hendriksen JG, Vles JS. Neuropsychiatric disorders in males with Duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder and obsessive compulsive disorder. *J Child Neurol* 2008;23:477-81.
- Pane M, Lombardo ME, Alfieri P, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and cognitive function in Duchenne Muscular dystrophy: Phenotype-Genotype Correlation. *J Pediatr* 2012;161:705-9.
- Komoto J, Usui S, Otsuki S, Terao A. Infantile autism and Duchenne muscular dystrophy. *J Autism Dev Disord* 1984;14:191-5.
- Wu JY, Kuban KCK, Allred E, et al. Association of Duchenne muscular dystrophy with autism spectrum disorder. *J Child Neurol* 2005;20:790-5.
- North KN, Miller G, Iannaccone ST, et al. Cognitive dysfunction as the major

presenting feature of Becker muscular dystrophy. *Neurology* 1996;46:461-5.

- Srour M, Bejjani BA, Rorem EA, et al. An instructive case of an 8-year-old boy with intellectual disability. *Semin Pediatr Neurol* 2008;15:154-5.
- De Brouwer A, Nabuurs SB, Verhaart I, et al. A 3-base pair deletion, c.9711\_9713del, in *DMD* results in intellectual disability without muscular dystrophy. *Eur J Hum Genet* 2014;22:480-5.
- Redin C, GeÅLrard B, Lauer J, et al. Efficient strategy for the molecular diagnosis of intellectual disability using targeted highthroughput sequencing. *J Med Genet* 2014;51:724-36.

### **Autres atteintes**

- Larre R. Santé bucco-dentaire dans les MNM : prise en charge spécifique et individualisée. *Les Cahiers de Myologie*. 2013 Avril ;8:17-18.
- Toussaint M, Davidson Z, Bouvoie V et al. Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy: practical recommendations to guide management. *Disabil Rehabil*. 2016 Oct;38(20):2052-62.

### **Principes de prise en charge multidisciplinaire**

- Chabrol B, Mayer M. Principes de prise en charge multidisciplinaire des dystrophies musculaires de Duchenne. *Arch Pediatr*. 2015 Dec;22(12 Suppl 1):12S69-72.
- Agence de la biomédecine – Haute Autorité de santé. Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (hors diagnostic prénatal). Février 2013 (sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).
- Haute Autorité de santé. Parcours de soins - Maladie chronique, Annonce et accompagnement du diagnostic d'un patient ayant une maladie chronique. Février 2014 (sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr))
- Abbott D, Prescott H, Forbes K3 et al. Men with Duchenne muscular dystrophy and end of life planning. *Neuromuscul Disord*. 2016 Sep 28. pii: S0960-8966(16)30067-0.
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1 : diagnosis and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010;9:77-94.
- Chabrol B. Le pédiatre et l'enfant handicapé : réflexions éthiques *Arch Pediatr* 2005;12:776-7.
- Alvin P. L'annonce du handicap à l'adolescence. Collection Espace éthique. Vuibert

2005.

- Hudsmith LE, Thorne SA. Transition of care from paediatric to adult services in cardiology. Arch Dis Child 2007 ; 92 : 927-30.
- Plan maladies rares n°1 : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Maladies\\_rares\\_plan\\_sante\\_publique\\_2005\\_2008.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Maladies_rares_plan_sante_publique_2005_2008.pdf).
- Plan maladies rares n°2 : <http://www.sante.gouv.fr/2emeplan-national-maladies-rares-pnmr-2011-2014.html>.

### **Femmes conductrices**

- Magot A, Mercier S, Péréon Y. Particularités de la dystrophie musculaire de Becker et des femmes conductrices. Arch Pediatr. 2015 Dec;22(12 Suppl 1):12S31-6.
- Hoogerwaard EM, Bakker E, Ippel PF, et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study. Lancet 1999;353:2116-9.
- Mercier S, Toutain A, Toussaint A, et al. Genetic and clinical specificity of 26 symptomatic carriers for dystrophinopathies at pediatric age. Eur J Hum Genet 2013;21:855-63.
- Soltanzadeh P, Friez MJ, Dunn D, et al. Clinical and genetic characterization of manifesting carriers of DMD mutations. Neuromuscul Disord 2010;20:499-504.
- Yoshioka M, Yorifuji T, Mituyoshi I. Skewed X inactivation in manifesting carriers of Duchenne muscular dystrophy. Clin Genet 1998;53:102-7.
- Sumita DR, Vainzof M, Campiotto S, et al. Absence of corrélation between skewed X inactivation in blood and serum creatinekinase levels in Duchenne/Becker female carriers. Am J Med Genet 1998;80:356-61.
- Pegoraro E, Schimke RN, Garcia C, et al. Genetic and biochemical normalization in female carriers of Duchenne muscular dystrophy: evidence for failure of dystrophin production in dystrophincompetent myonuclei. Neurology 1995;45:677-90.
- Politano L, Nigro V, Nigro G, et al. Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. JAMA 1996;275:1335-8.
- Mavrogeni S, Markousis-Mavrogenis G, Papavasiliou A, et al. Cardiac involvement in Duchenne and Becker muscular dystrophy. World J Cardiol 2015;7:410-4.
- Nolan MA, Jones ODH, Pedersen RL, et al. Cardiac assessment in childhood carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. Neuromuscul Disord 2003;13:129-32.
- Melacini P, Fanin M, Angelini A, et al. Cardiac transplantation in a Duchenne muscular

dystrophy carrier. *Neuromuscul Disord* 1998;8:585-90.

### **Conseil génétique**

- Coubes C. Conseil génétique dans les dystrophinopathies. *Arch Pediatr*. 2015 Dec;22(12 Suppl 1):12S12-7.
- Yoo SK, Lim BC, Byeun J et al. Noninvasive prenatal diagnosis of Duchenne muscular dystrophy: comprehensive genetic diagnosis in carrier, proband, and foetus. *Clin Chem* 2015;61:829-37.
- Bonneau D, Marlin S, Sanlaville et al. Les tests génétiques à l'heure de la deuxième révision des lois de bioéthique. *Pathol Biol (Paris)* 2010;58:396-401.
- Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, et al. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990;344:768-70.
- Geraedts JPM, De Wert GMWR. Preimplantation genetic diagnosis. *Clin Genet* 2009;76:315-25.
- Wilton L, Thornhill A, Traeger-Synodinos J et al. The causes of misdiagnosis and adverse outcomes in PGD. *Hum Reprod* 2009;24:1221-8.
- Simpson JL. Preimplantation genetic diagnosis at 20 years. *Prenat Diagn* 2010;30:682-95.
- Desmyttere S, Bonduelle M, Nekkebroeck J et al. Growth and health outcome of 102 2-year-old children conceived after preimplantation genetic diagnosis or screening. *Early Hum Dev* 2009;85:755-9.
- Harper JC, SenGupta SB. Preimplantation genetic diagnosis: State of the ART 2011. *Hum Genet* 2012;131:175-86.

### **Approches thérapeutiques spécifiques**

- Amthor H. Principes des approches thérapeutiques des DMD. *Arch Pediatr*. 2015 Dec;22(12 Suppl 1):12S63-8.
- Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 2<sup>e</sup> édition. Novembre 2014 (sur [www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)).
- Strehle E-M, Straub V. Recent advances in the management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 2015;100: 1173–1177.
- Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the

treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 5;(5):CD003725.

- Bell JM, Blackwood B, Shields MD et al. Interventions to prevent steroid-induced osteoporosis and osteoporotic fractures in Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 March 24;(3):CD010899.
  - Gloss D, Moxley RT 3rd, Ashwal S et al. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016 Feb 2;86(5):465-72.
  - Drachman DB, Toyka KV, Myer E . Prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1974;2:1409-12.
  - Manzur AY, Kuntzer T, Pike M et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD003725.
  - Ricotti V, Ridout DA, Scott E, et al. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2013;84:698-705.
  - Barber BJ, Andrews JG, Lu Z, et al. Oral corticosteroids and onset of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2013;163:1080-4.e1.
- Kim S, Zhu Y, Romitti PA, Fox DJ, Sheehan DW, Valdes R, Matthews D, Barber BJ, MD STAEnet. Associations between timing of corticosteroid treatment initiation and clinical outcomes in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2017, vol 27 (8),730-37.
- Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, et al. Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:1057-61.
  - Buyse, GM, Goemans, N, van den Hauwe, M et al. Effects of glucocorticoids and idebenone on respiratory function in patients with duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:912-920.
  - Schram G, Fournier A, Leduc H, et al. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. *J. Am. Coll. Cardiol* 2013;61:948-54.
  - Bushby, K, Finkel, R, Birnkrant, DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implémentation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010;9:177-189.

- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010;9:77-93.
- Welch EM, Barton ER, Zhuo J, et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature* 2007;447:87-91.
- Bushby K, Finkel R, Wong B, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2014;50:477-87.
- Kerem E, Konstan MW, De Boeck K, et al. Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:539-547.

# ANNEXE 1

## Groupe de rédaction :

- Pr. Brigitte CHABROL - Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires - Hôpital de la Timone enfants - CHU de Marseille
- Pr. Isabelle DESGUERRE - Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires - Enfants Malades PARIS - Hôpital Necker
- Dr France LETURCQ - Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires - Hôpital Cochin - CHU Paris Centre
- Pr Karim WAHBI - Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires - Hôpital Cochin - CHU Paris Centre
- Pr François RIVIER - Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires - Hôpital Gui de Chauliac - CHRU de Montpellier
- Pr Vincent LAUGEL - Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires - Hôpital de Hautepierre - CHU de Strasbourg
- Dr Jean-Marc CUISSET - Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires - Hôpital Salengro - Hôpital b - CHR Lille
- Dr Christophe BOULAY - Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires - Hôpital de la Timone enfants - CHU de Marseille

## Groupe de relecture :

- Dr Claude CANCES - Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires - Hôpital des Enfants - CHU de Toulouse
- Dr Emmanuelle CAMPANA - Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires - Hôpital de la Timone - CHU de Marseille
- Dr Catherine SARRET - Centre de Compétence des Maladies Neuromusculaires - Hôpital d'Estaing - CHU de Clermont-Ferrand
- Dr Stéphanie FONTAINE Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Hôpital Femme Mère Enfant, Bron, CHU De LYON
- Affaires médicales AFM-Téléthon GI DMD BECKER
- Dr Cécile HALBERT pédiatre
-

# ANNEXE 2

Liste des Centres de Référence des Maladies Neuromusculaires et des Centres de Compétence des Maladies Neuromusculaires :

## 1. Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA- Réunion- Rhône Alpes

### **Site coordonnateur :**

- Assistance Publique- Hôpitaux de Marseille (Pr Shahram Attarian) / Hôpital de la Timone enfants (Pr. Brigitte Chabrol)

### **Sites constitutifs :**

- 1) Centre Hospitalo-Universitaire de La Réunion SUD (Dr Ariane Choumert)
- 2) Hospices Civils de Lyon (Dr Carole Vuillerot)
- 3) Centre Hospitalo-Universitaire de Saint-Etienne (Pr Jean Christophe Antoine)
- 4) Centre Hospitalo-Universitaire de Nice (Pr Sabrina Sacconi)

### **Centres de compétence :**

- 1) Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble (Dr Klaus Dieterich)
- 2) Centre Hospitalier de Cannes (Dr Christophe Perrin)
- 3) Centre Hospitalo-Universitaire de La Réunion NORD (Dr Michel Campech)
- 4) Hôpital d'Enfants - Association Saint François d'Assise Saint Denis La Réunion (Dr Anne Pervillé)
- 5) Hôpital d'Instruction des Armées de Toulon (Pr Anthony Faivre)
- 6) Centre Hospitalo-Universitaire de Clermont-Ferrand (Dr Catherine SARRET)

## 2. Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France

### **Site coordonnateur :**

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - Raymond Poincaré (Pr Pascal Laforêt)

### **Sites constitutifs :**

- 1) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - Trousseau (Dr Arnaud Isapof)
- 2) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - Pitié Salpêtrière (Pr Bertrand Fontaine)
- 3) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris – Pitié Salpêtrière (Dr Tanya Stojkovic)
- 4) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - Necker (Pr Isabelle Desguerres)
- 5) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - Cochin (Pr Karim Wahbi)
- 6) Centre Hospitalo-Universitaire de Lille (Pr Sylvie Nguyen The Tich)
- 7) Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (Dr Aleksandra Nadaj-Pakleza)
- 8) Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy (Pr Marc Debouverie)
- 9) Centre Hospitalo-Universitaire de Reims (Pr François Constant Boyer)

### **Centres de compétence :**

- 1) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - Rothschild (Pr Philippe Thoumie)
- 2) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - Tenon (Pr Sophie Périé)
- 3) \*Assistance Publique-Hôpitaux de Paris -Henri Mondor (Pr François Jérôme Authier)
- 4) \*Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - Hôpital Marin d'Hendaye (Dr Jon Andoni Urtizbera)
- 5) Centre Hospitalo-Universitaire de Rouen (Dr Guyant Marechal Lucie)
- 6) Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Tours (Dr Sybille Pellieux)
- 7) Centre Hospitalo-Universitaire de Côte de Nacre – Caen (Pr Françoise Chapon)
- 8) Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens (Dr Anne Gaëlle Le Moing)
- 9) Centre Hospitalo-Universitaire de Dijon (Dr Agnès Jacquin-Piques)
- 10) Centre Hospitalo-Universitaire de Besançon (Pr Laurent Tatu)
- 11) Centre de soins de suite et de réadaptation Marc Sautelet de Villeneuve-d'Ascq (Dr Marie Céline

Gellez)

### 3. Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)

#### **Site coordonnateur :**

Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux (Dr Guilhem Solé)

#### **Sites constitutifs :**

- 1) Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse (Dr Pascal Cintas)
- 2) Centre Hospitalo-Universitaire de Montpellier (Pr François Rivier)
- 3) Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes (Pr Yann Péréon)
- 4) Centre Hospitalo-Universitaire d'Angers (Dr Marco Spinazzi)
- 5) Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Brest (Pr Sylvain Brochard)
- 6) Centre Hospitalo-Universitaire de la Martinique (Dr Rémi Bellance)

#### **Centres de compétence :**

- 1) Centre Hospitalo-Universitaire de Pointe à Pitre/ Abymes (Pr Annie Lannuzel)
- 2) Centre Hospitalier de la Côte Basque (Dr Olivier Flabeau)
- 3) Centre Hospitalo-Universitaire de Nîmes (Dr Dimitri Renard)
- 4) Centre Hospitalo-Universitaire de Rennes (Dr Mélanie Fradin)
- 5) Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Tours (Dr Sybille Pellieux)
- 6) Centre Hospitalier Bretagne Atlantique – Vannes (Dr Hubert Journal)
- 7) Centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers (Pr Jean Philippe Neau)