

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE BECKER

**Centre de référence des maladies neuromusculaires
Atlantique Occitanie Caraïbes (AOC)**

Novembre 2019



Champs du PNDS :

Objectifs : prise en charge diagnostique, suivi et thérapeutique de la maladie de Becker

Population étudiée : enfant et adulte de sexe masculin, femme hétérozygote, femme symptomatique

TABLE DES MATIERES

SYNTHESE DESTINEE AU MEDECIN TRAITANT	8
1. INTRODUCTION	11
1.1. Objectif	11
1.2. Méthode	11
2. LA DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE BECKER	11
2.1. Généralités	11
2.2. Les formes cliniques	12
3. BILAN DIAGNOSTIQUE	16
3.1. Professionnels impliqués	16
3.2. Démarche diagnostique	16
3.2.1. Biologie	16
3.2.2. Electrophysiologie	17
3.2.3. Imagerie musculaire	17
3.2.4. Biopsie musculaire	17
3.2.5. Biologie moléculaire	18
3.3. Diagnostics différentiels	20
3.3.1. Dystrophies musculaires des ceintures ou LGMD	21
3.3.2. Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (DMFSH)	21
3.3.3. Maladies du collagène VI	21
3.3.4. Myopathies inflammatoires	22
3.3.5. Amyotrophie spinale infantile	22
3.4. Annonce diagnostique	22
4. PRISE EN CHARGE INITIALE ET SUIVI PROPOSE	23
4.1. Objectifs	23
4.2. Professionnels impliqués	24
4.3. Prise en charge générale	24
4.4. Évaluation initiale	24
4.4.1. Bilan neuromusculaire	24
4.4.2. Bilan cardiologique	25
4.4.3. Bilan respiratoire	26

4.4.4. déglutition, nutrition et croissance	28
4.4.5. Evaluation psychologique	28
4.5. Suivi	28
4.5.1. Suivi neuromusculaire	29
4.5.2. Suivi cardiologique	29
4.5.3. Suivi respiratoire	30
4.5.4. Suivi nutritionnel et de la déglutition	31
4.5.5. Suivi du mode de vie	31
4.5.6. Suivi paraclinique	32
4.6. Conseil génétique	32
4.7. Anesthésie et chirurgie	33
4.8. Vaccinations	33
4.9. Contexte socioprofessionnel	33
5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	34
5.1. Prise en charge en médecine physique et de réadaptation (MPR)	34
5.1.1. Généralités	34
5.1.2. stratégies de la prise en charge	34
5.1.3. Appareillage	35
5.1.4. Chirurgie	35
5.1.5. Ergothérapie	36
5.2. Prise en charge cardiologique	37
5.3. Prise en charge respiratoire	38
5.4. Nutrition/ Alimentation	39
5.4.1. Alimentation orale	39
5.4.2. Alimentation artificielle	40
5.5. Prévention du risque osseux	40
5.6. Douleurs	40
6. SITUATIONS PARTICULIERES	40
6.1. Prise en charge des urgences chez le DMB	40
6.2. femme transmettrice	41
ANNEXES	42
Annexe 1. Bibliographie	43
Annexe 2. Liste des participants au PNDS	48
Annexe 3. Scores de Brooke et Vignos	50

Annexe 4. Questionnaire pneumologique	52
Annexe 5. Prise en charge MPR (document complet)	54
Annexe 6. Exemple d'ordonnance de prise en charge kinésithérapique	56
Annexe 7. Prise en charge en Ergothérapie (document complet)	57
Annexe 8. Liste des centres de référence et de compétence	60
Annexe 9. Adresses et Sites internet utiles	69

Liste des abréviations

ADNc	<i>Acide désoxyribonucléique complémentaire</i>
AFM	<i>Association Française contre les Myopathies</i>
ALAT	<i>Alanine aminotransférase</i>
ALD	<i>Affection de longue durée</i>
APF	<i>Association des paralysés de France</i>
ARNm	<i>Acide ribonucléique messenger</i>
ASAT	<i>Aspartate aminotransférase</i>
ASI	<i>Amyotrophie spinale infantile</i>
CMD	<i>Cardiomyopathie dilatée</i>
CNO	<i>Compléments nutritionnels oraux</i>
CPDPN	<i>Comité pluridisciplinaire de diagnostic prénatal</i>
CPK	<i>Créatine phosphokinase</i>
CPT	<i>Capacité pulmonaire totale</i>
CV	<i>Capacité vitale</i>
DEP toux	<i>Débit expiratoire de pointe à la toux</i>
DMB	<i>Dystrophie musculaire de Becker</i>
DMD	<i>Dystrophie musculaire de Duchenne</i>
DMFSH	<i>Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale</i>
DPI	<i>Diagnostic préimplantatoire</i>
DPN	<i>Diagnostic prénatal</i>
DPS	<i>Diagnostic présymptomatique</i>
ECG	<i>Electrocardiogramme</i>
EDTA	<i>Ethylène diamine tétra-acétique</i>
EFR	<i>Epreuves fonctionnelles respiratoires</i>
ENMG	<i>Electroneuromyogramme</i>
FKRP	<i>Fukutin related protein</i>
FRE	<i>Fauteuil roulant électrique</i>
FRM	<i>Fauteuil roulant manuel</i>
GDS	<i>Gaz du sang</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HMGCOA	<i>Hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A</i>

IEC	<i>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</i>
IRM	<i>Imagerie par Résonance Magnétique</i>
QMT	<i>Quantitative manual testing</i>
LGMD	<i>Limb girdle muscular dystrophy</i>
LPPR	<i>Liste des Produits et Prestations Remboursables</i>
MDPH	<i>Maisons Départementale des Personnes Handicapées</i>
MLPA	<i>Multiplex Ligation-dependant Probe Amplification</i>
MPR	<i>Médecine physique et de réadaptation</i>
MRC	<i>Medical research concil</i>
NGS	<i>Next generation sequencing</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PI	<i>Pression inspiratoire</i>
PE	<i>Pression expiratoire</i>
PNDS	<i>Protocole national de diagnostic et de soins</i>
PPS	<i>Projet personnalisé de scolarisation</i>
PRIOR	<i>Plateforme d'information et d'orientation des maladies rares en Pays de la Loire</i>
RT-PCR	<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SAMU	<i>Services d'aide médicale d'urgence</i>
SMN1	<i>Survival motor neuron gene</i>
SNIP	<i>Sniff Test</i>
SRP	<i>Anti-Signal Recognition Particle</i>
UI	<i>Unité Internationale</i>

SYNTHESE DESTINEE AU MEDECIN TRAITANT

La dystrophie musculaire de Becker (DMB) est une maladie liée à une mutation du gène codant la dystrophine (gène *DMD*). Transmise selon un mode récessif lié au chromosome X, la DMB possède un large éventail clinique allant des formes pédiatriques débutant dans la première décennie, des formes intermédiaires de myopathie des ceintures jusqu'à des formes asymptomatiques découvertes à l'occasion du bilan d'une augmentation isolée des enzymes musculaires (en particulier les CPK). L'incidence de la DMB serait six fois moindre que la dystrophie musculaire de Duchenne (1/18.450 naissances rapportées dans le nord de l'Angleterre).

Le tableau classique d'une DMB associe une faiblesse musculaire proximale prédominant à la ceinture pelvienne, se traduisant initialement par des difficultés à la marche, pour se relever d'un siège ou monter les escaliers, une hyperlordose puis par des difficultés à lever les bras. Plus rarement, il peut s'agir d'une intolérance à l'effort, des myalgies ou des troubles neurodéveloppementaux isolés. Il est rappelé que le dosage des CPK est recommandé dans les déficiences intellectuelles inexplicables. Une élévation isolée du taux de CPK ou une enquête familiale dans une famille dont un des membres est atteint peuvent également être des circonstances de découverte de la maladie. Une attention particulière devra être accordée à une élévation des transaminases (ASAT, ALAT) qui peuvent être le témoin indirect d'une augmentation des CPK et conduire inutilement à des investigations hépatiques. L'évolution est lentement progressive et peut être marquée par l'apparition d'atteintes cardiaque ou respiratoire, parfois non corrélées à l'atteinte motrice et qui peuvent grever le pronostic vital.

Le bilan diagnostique sera réalisé lors d'une consultation spécialisée en centre de référence ou de compétence et comprendra la réalisation de plusieurs examens :

- Les CPK sont généralement élevées au-dessus de 1.000 UI/l voire très élevées (plus de 10.000 UI/l).
- La biopsie musculaire montre typiquement des anomalies dystrophiques non spécifiques et le diagnostic est conforté par l'analyse des protéines musculaires en immuno-marquages ou en *Western-Blot*.
- L'analyse du gène *DMD* codant la dystrophine est réalisée à partir d'un prélèvement sanguin et permet de confirmer le diagnostic.
- L'électromyogramme et l'imagerie musculaire ne sont pas indispensables pour établir le diagnostic mais peuvent apporter une aide dans les formes atypiques.

Tout patient présentant une DMB invalidante ou nécessitant un traitement relève de l'exonération du ticket modérateur (ALD 30). La prise en charge est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence ou de compétence

pour les maladies neuromusculaires associé au médecin traitant. Ce médecin coordonnateur fera appel aux différents spécialistes et structures qui lui sembleront nécessaires en fonction de l'évolution clinique. Une visite tous les 2 ans est recommandée mais cette fréquence devra s'adapter en fonction des complications qui risquent d'émailler l'évolution de la maladie. Chacune des visites de suivi comporte une évaluation clinique musculaire, respiratoire et cardiaque.

Sur le plan moteur, l'examen clinique sera complété par des tests et échelles codifiés dont le choix varie selon les habitudes des centres, et par de l'imagerie. Il est primordial d'assurer une cohérence au fil du temps afin que le suivi soit reproductible. A l'instar de la plupart des myopathies, la kinésithérapie fait partie intégrante de la prise en charge. Elle fait appel à une pratique régulière d'une activité physique douce, des mobilisations actives et passives permettant un entretien des amplitudes articulaires et la prévention des rétractions, et des massages à visée antalgique. Les techniques de renforcement musculaire et la stimulation musculaire électrique peuvent être envisagées au cas par cas mais sous le contrôle des équipes spécialisées des centres de référence ou de compétence (voir exemple de prescription en annexe 6).

La prise en charge respiratoire commence par une surveillance régulière. Ses modalités ne présentent pas de particularité par rapport à celles d'autres maladies neuromusculaires. Elle repose avant tout sur la surveillance clinique par la recherche de symptômes respiratoires (dyspnée ou orthopnée), de troubles du sommeil ou de signes d'hypercapnie. Une EFR systématique sera réalisée à chaque visite multidisciplinaire en centre de référence mais une EFR ou une consultation par un pneumologue sera réalisée plus rapidement en cas d'apparition de ces symptômes. En cas d'atteinte diaphragmatique sévère avec hypoventilation alvéolaire, une ventilation mécanique non-invasive ou, plus rarement, invasive sera proposée. En cas d'infection respiratoire, il faudra vérifier cliniquement la qualité de la toux. En cas de toux normale, il n'y a pas de particularité thérapeutique (antibiotiques ciblant le pneumocoque si besoin). En cas de toux faible, le traitement devra associer en urgence une kinésithérapie respiratoire complétée si nécessaire par l'utilisation de dispositifs d'aide à la toux (in/exsufflateurs ou aides manuelles à la toux). Étant considéré comme patients avec comorbidités, une prophylaxie antigrippale et antipneumococcique est recommandée sans particularité par rapport au calendrier vaccinal national. Il est préférable de pratiquer la vaccination dans un muscle peu atteint ou par voie sous-cutanée.

Sur le plan cardiologique, un électrocardiogramme (ECG) et une échographie cardiaque seront réalisés initialement puis, au minimum tous les 2 ans en cas de bilan normal, ou de façon plus rapprochée en cas d'atteinte cardiaque avérée. Pour les femmes transmettrices, un suivi cardiologique avec ECG et échographie cardiaque est également recommandé dès le diagnostic, puis au minimum tous les 5 ans si le bilan initial est normal. Le traitement de la cardiomyopathie repose sur les traitements habituels de l'insuffisance cardiaque et notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les bêtabloquants ou les anti-aldostérones. Le recours à une thérapeutique plus invasive (défibrillateur implantable,

assistance circulatoire, greffe cardiaque) est discuté au cas par cas par une équipe au fait des maladies neuromusculaires.

Les pathologies intercurrentes, quelles qu'elles soient, peuvent interférer avec la maladie et contribuer à l'aggravation des symptômes. Cela est à prendre en compte dans la prise en charge. Entre les visites auprès des spécialistes, le médecin généraliste traite les pathologies intercurrentes en lien avec le spécialiste ou un médecin du Centre de référence/compétence. Comme pour l'ensemble des patients porteurs d'une myopathie ou d'une insuffisance respiratoire, tout geste anesthésique requiert des précautions spécifiques, les anesthésies locales et loco-régionales étant préférables aux anesthésies générales. En cas d'anesthésie générale, les curares dépolarisants doivent être proscrits et les anesthésiques halogénés, évités.

Outre les centres de référence ou de compétence pour les maladies neuromusculaires, un certain nombre de structures associatives peut aider à l'accompagnement du patient : Association Française contre les Myopathies (AFM), Association des Paralysés de France (APF), plateforme d'information et d'orientation des maladies rares (PRIOR) en région Pays de la Loire... Enfin, plus d'informations sont disponibles sur le site web d'orphanet et le site Myo-Info de l'AFM et le PNDS lui-même (liens en annexe 9)

1. INTRODUCTION

1.1. OBJECTIF

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de dystrophie musculaire de Becker. Le protocole a pour but de donner les outils permettant d'évoquer puis de confirmer le diagnostic de dystrophie musculaire de Becker, de préciser la sévérité de la maladie, de définir les modalités et l'organisation du suivi.

Il s'agit d'un outil pratique 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 lui-même. 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.

1.2. METHODE

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon le guide méthodologique établissant la méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins (HAS 2012). La bibliographie sera présentée sous forme thématique. Le contenu du PNDS a été rédigé et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire (annexe 1). Les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture (annexe 1). Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire lors de 5 conférences téléphoniques.

2. LA DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE BECKER

2.1. GENERALITES

La dystrophie musculaire de Becker (DMB) fait partie des dystrophinopathies liées à un défaut de synthèse de la dystrophine, une protéine sous membranaire des fibres musculaires. La DMB est liée à des mutations du gène *DMD* qui entraînent un déficit partiel en dystrophine ou la production d'une dystrophine tronquée. Le gène *DMD* est le seul gène connu pour être responsable de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), de la DMB et de la cardiomyopathie dilatée (CMD) liée à l'X. Alors que la pénétrance est complète chez les hommes, elle est incomplète chez les femmes transmettrices.

Ces pathologies forment un spectre phénotypique de sévérité variable. Les phénotypes les plus légers/bénins comprennent les formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques avec

augmentation isolée des créatine-phosphokinases (CPK) ou des tableaux de crampes musculaires avec ou sans myoglobulinurie associée. Les formes les plus sévères peuvent avoir un phénotype proche de celui de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) où le handicap est majeur, ou prendre la forme d'une cardiomyopathie grave quand le cœur est primitivement concerné. Dans un souci de clarté, nous traiterons de toutes ces formes comme faisant partie de la dystrophie musculaire de Becker à l'exception de la forme la plus sévère de dystrophinopathie, la dystrophie musculaire de Duchenne qui fait l'objet d'un PNDS distinct.

La DMB est une maladie rare. Les données exactes de prévalence ne sont pas connues. L'incidence rapportée dans le nord de l'Angleterre est de 1/18 450 naissances de garçons vivants. La survenue de formes peu sévères, voire asymptomatiques, explique en partie la différence d'incidence avec les DMD qui sont six fois plus fréquentes. La moitié des cas de DMB sont des cas familiaux (38,5% pour les DMD). L'atteinte cardiaque est responsable de 50% des décès des patients DMB et il est parfois nécessaire de réaliser une transplantation cardiaque. Si l'âge moyen de décès est de 45 ans, les progrès de la prise en charge permettent à de nombreux patients d'avoir une durée de vie proche de la normale.

2.2. LES FORMES CLINIQUES

La forme classique est celle d'un homme jeune se présentant avec un déficit lentement progressif de la ceinture pelvienne, une hypertrophie souvent impressionnante des mollets et une augmentation franche des CPK. L'histoire familiale peut être évocatrice avec un arbre généalogique évoquant d'emblée une transmission récessive liée au chromosome X.

Le début de la maladie se fait généralement vers l'âge de 12 ans, mais l'affection peut se manifester beaucoup plus tardivement dans la vie. Au début, seuls les muscles des membres inférieurs sont significativement atteints, de façon symétrique, et s'accompagne d'une fatigabilité à la marche. Puis apparaissent de façon progressive des difficultés pour se relever de la position accroupie (signe de Gowers) ou pour la marche en montée. La démarche devient progressivement dandinante et plus difficile, pouvant aboutir, dans les formes les plus sévères, à la perte de la marche autonome. La distinction clinique entre DMD et DMB est basée sur la progression de la maladie, qui se traduit par l'âge de la dépendance au fauteuil roulant : avant l'âge de 13 ans pour les DMD et après 16 ans pour les DMB avec un groupe intermédiaire entre 13 et 16 ans. On sait maintenant que certains patients DMB, qui débutent leur maladie après 30 ans, peuvent conserver la marche jusqu'à l'âge de 60 ans. La topographie de l'atteinte musculaire des patients DMB est similaire dans sa répartition à celle constatée dans la DMD, à la différence que l'évolution est plus lente et moins sévère. On peut observer au cours de l'évolution des rétractions musculo-tendineuses. Il a été récemment souligné la prédominance de l'atteinte sur les quadriceps, les fléchisseurs de hanche et les biceps, tandis qu'il peut également exister une hypertrophie des extenseurs du poignet. Une

pseudo-hypertrophie des mollets est fréquente, liée à une fibrose et un œdème, contrairement à l'infiltration graisseuse qui touche volontiers les autres muscles atteints.

Les crampes sont fréquentes, le plus souvent pendant ou après l'effort physique. Leur mécanisme chez les patients DMB reste mal compris. Elles seraient plutôt en lien avec l'exercice physique : les patients présentant une atteinte musculaire moindre ont le plus de crampes en raison du maintien d'une activité physique plus importante que celle des patients DMB sévères.

Les patients atteints de DMB, comme ceux atteints d'autres dystrophinopathies, développent des tableaux de cardiomyopathies hypokinétiques caractérisées par une altération progressive de la fonction systolique ventriculaire gauche et, dans un certain nombre de cas, par une dilatation cavitaire inconstante. Certains patients remplissent les critères pour le diagnostic de cardiomyopathie dilatée définie par l'association d'une fraction d'éjection inférieure à 45% et d'une dilatation cavitaire. Le plus souvent, les anomalies de la cinétique ventriculaire gauche et la présence d'une fibrose myocardique prédominent dans le territoire inféro-latéral avant de devenir plus globales. Ces anomalies de la fonction cardiaque peuvent être associées à des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. La dysfonction et l'insuffisance cardiaque progressent et se majorent en l'absence de traitement et peuvent évoluer vers l'insuffisance cardiaque terminale qui représente la première cause de décès liée à la DMB. La présence d'anomalies électriques n'est pas fréquente, contrairement à d'autres maladies neuromusculaires touchant le cœur. Certains patients peuvent développer des extrasystolies ventriculaires ou des troubles conductifs modérés, mais le risque de mort subite, tachycardie ventriculaire soutenue ou bloc auriculo-ventriculaire complet est faible. La prévalence des cardiomyopathies dilatées est estimée entre 30 et 40% et est âge-dépendante : 15% avant l'âge de 20 ans et 55% après l'âge de 40 ans.

Comme dans la DMD, on peut observer une atteinte du système nerveux central (cf forme de l'enfant).

Cas particulier du début dans l'enfance

Le déficit moteur peut s'installer après l'adolescence ce qui explique le délai du diagnostic, réalisé à l'âge adulte pour un grand nombre de cas. En cas d'atteinte musculaire, l'enfant atteint de DMB se présente comme chez l'adulte par une hypertrophie des mollets, des crampes à l'effort, des myalgies, une démarche digitigrade avec rétraction des tendons des triceps suraux et l'installation progressive d'un déficit musculaire pelvien.

Le jeune garçon atteint de DMB ne présente pas toujours l'atteinte musculaire au premier plan : l'entrée dans la maladie peut se faire par la présence de troubles neurodéveloppementaux. C'est le dosage des CPK dans ce cadre, qui fait suspecter une DMB. L'expression de la dystrophine de manière importante et complexe au niveau du système nerveux central (isoformes Dp140 ou Dp71) explique la fréquence et la diversité des troubles

cognitifs, particulièrement fréquents, rencontrés dans les dystrophinopathies. En pratique clinique, il faut penser à réaliser un dosage des CPK chez tout patient, enfant ou adulte, quel que soit le sexe (les cas masculins étant les plus fréquents), qui présente ou a présenté : un retard psychomoteur, des troubles de l'acquisition du langage, des troubles du spectre de l'autisme, des difficultés scolaires, une déficience intellectuelle, des troubles des interactions et du comportement ou des troubles des habilités sociales, un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité.

Cas particulier de la cardiomyopathie liée à l'X

Une variante de DMB a été rapportée au cours de laquelle les garçons présentaient une CMD dans la 2^{ème} ou 3^{ème} décennie avec une évolution rapide, les femmes transmettrices dans leur 4^{ème} décennie avec une évolution plus lente. Les seules anomalies constatées étaient une augmentation des CPK.

Formes pauci ou asymptomatiques

Il existe également des cas de DMB avec atteinte pauci-symptomatique : augmentation des CPK, myalgies, hypertrophie des mollets, crampes sans véritable déficit moteur. L'atteinte cardiomyopathique est la principale complication chez ces patients : l'atteinte myocardique pourrait se développer chez ces patients en raison d'efforts trop intenses sur un cœur malade et provoquer un stress mécanique toxique/délétère pour les cellules déficientes en dystrophine. D'où la nécessité d'un bilan cardiaque systématique en accompagnement des propositions rééducatives.

Des présentations pseudo-métaboliques ont été ponctuellement rapportées : crampes importantes, intolérance à l'exercice, myoglobulinurie récurrente ou même rhabdomyolyse (certaines pouvant être fatales), peuvent être la seule expression de la DMB.

Formes de la femme transmettrice

Dans les trois plus grandes cohortes de femmes transmettrices (DMD et DMB), la proportion des femmes symptomatiques est comprise entre 5 à 22 %. Chez les femmes, la pénétrance est donc variable et l'hypothèse principale pour l'expliquer est l'inactivation préférentielle de l'X ne portant pas la mutation.

Les cas de jeunes filles transmettrices de DMB et symptomatiques sont rares. Celles-ci peuvent présenter une intolérance à l'effort, des crampes et/ou une faiblesse musculaire modérée. Le risque est surtout de voir apparaître, de manière insidieuse et à distance, une cardiomyopathie dilatée. Elles peuvent également développer une myocardopathie dilatée isolée. Le type d'atteinte observée est le même que pour les patients de sexe masculin atteints de DMD ou DMB : altération progressive de la fonction systolique pouvant conduire au

développement d'une cardiomyopathie dilatée et d'une insuffisance cardiaque. Les études préliminaires effectuées n'ont pas montré de sévérité différente au plan cardiaque chez les transmettrices Duchenne ou Becker. La prévalence globale des cardiomyopathies dilatées est estimée à 10%, très liée à l'âge : inférieure à 5% avant 18 ans, entre 5 à 10% entre 18 et 50 ans et 15 à 30% après 50 ans. Certaines patientes développent des insuffisances cardiaques terminales nécessitant, le cas échéant, une transplantation cardiaque.

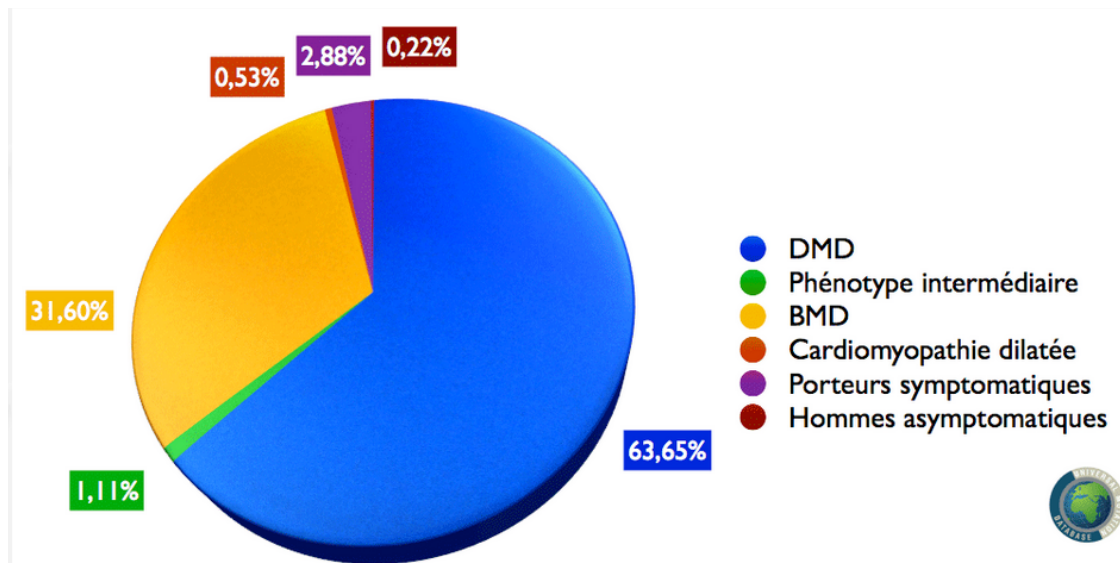


Figure 1. Répartition des phénotypes liés à une anomalie du gène DMD (source : base UMD-DMD France/<http://umd.be/DMD/>)

	Formes de l'enfant	Formes classiques de l'adulte	Cardiomyopathie liée à l'X	Formes pauci-symptomatiques	Femmes transmettrices
Atteinte <u>neurologique</u>	Faiblesse des ceintures Hypertrophie des mollets Marche digitigrade Parfois atteinte cognitive au premier plan	Faiblesse des ceintures Hypertrophie des mollets	Aucune	Intolérance à l'effort Parfois hypertrophie des mollets	Le plus souvent asymptomatique Parfois faiblesse des ceintures ou hypertrophie des mollets
Biologie	CPK augmentées	CPK augmentées	CPK augmentées	CPK augmentées	CPK parfois augmentées
Biopsie musculaire	Absence de dystrophine WB anormal	Absence de dystrophine WB anormal	?	Absence de dystrophine WB anormal	Marquage dystrophine en <u>mosaïque</u> WB anormal
Complications systémiques	Cardiomyopathie dilatée possible Insuffisance respiratoire possible	Cardiomyopathie dilatée possible Insuffisance respiratoire possible	Cardiomyopathie dilatée constante	Cardiomyopathie dilatée possible	Cardiomyopathie dilatée possible

Tableau 1. Formes cliniques et principales caractéristiques des BMD

3. BILAN DIAGNOSTIQUE

3.1. PROFESSIONNELS IMPLIQUES

Médecin généraliste

Neurologue

Cardiologue

Pédiatre

Pneumologue

Généticien

Anatomopathologiste

Médecin de médecine physique et de réadaptation

3.2. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

Même en l'absence de cas index dans la famille, le tableau clinique est souvent suffisamment évocateur pour envisager, chez un homme, le diagnostic de DMB en première intention. Ce diagnostic devra toutefois être confirmé par un ou plusieurs dosages de CPK, éventuellement une biopsie musculaire, et surtout l'identification d'une anomalie génétique pathogène dans le gène *DMD*. La biopsie musculaire paraît néanmoins indispensable au moindre doute, par exemple dans le cas des formes pauci-symptomatiques et notamment les formes pseudo-métaboliques, avec intolérance à l'effort.

En présence d'un cas index prouvé sur le plan moléculaire dans la famille et d'un tableau clinique évocateur chez un homme ayant des CPK élevées, il est licite de recourir directement à l'analyse génétique ciblée.

Pour les femmes présentant des symptômes avec un antécédent connu dans la famille, la réalisation d'une biopsie musculaire n'est pas nécessaire pour le diagnostic. Dans le cas de patientes symptomatiques sans antécédent familial connu, la démarche sera celle adoptée pour explorer un déficit musculaire des ceintures et comprendra les examens cités précédemment.

3.2.1. BIOLOGIE

Les CPK sont généralement élevées au-dessus de 1000 UI/l voire très élevées (plus de 10 000 UI/L). L'élévation des CPK est plus marquée au début de la maladie, puis décroît progressivement avec l'âge, parallèlement à l'involution graisseuse des muscles. Certains patients avec des formes bénignes peuvent avoir des valeurs inférieures à 1000 UI/l.

Les enzymes hépatiques comme l'alanine aminotransférase (ALAT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT) peuvent aussi être élevées, ce qui peut parfois faire errer le diagnostic, en particulier dans les formes pseudo-métaboliques, et conduire inutilement à une biopsie hépatique. D'autres enzymes musculaires sont élevées comme l'aldolase, mais le dosage de cette dernière n'a pas grand intérêt ni pour le diagnostic, ni pour le suivi.

3.2.2. ELECTROPHYSIOLOGIE

L'électroneuromyogramme est inutile au diagnostic chez les patients ayant un tableau clinique typique et une histoire familiale informative. Il peut éventuellement servir dans le cadre du diagnostic différentiel. L'étude des conductions nerveuses motrices et sensitives est normale. Il n'y a pas de décrétement lors des stimulations répétitives à basse fréquence. L'examen de détection retrouve les anomalies classiquement observées dans les myopathies avec un tracé myogène à l'effort et parfois des activités de repos (liées à la nécrose). Toutefois, à des stades évolués de la maladie, l'électrophysiologie peut être prise en défaut : le nombre de fibres musculaires activables diminue et de larges zones du muscle peuvent rester silencieuses et, à l'effort, il peut exister une formule neurogène ou mixte.

3.2.3. IMAGERIE MUSCULAIRE

Comme l'électroneuromyogramme, l'imagerie est inutile au diagnostic chez les patients ayant un tableau clinique typique et une histoire familiale informative. En revanche, elle est d'une grande utilité pour le diagnostic des formes atypiques et en tant qu'examen de suivi. Aux membres inférieurs, les muscles touchés dans plus de 50% des cas sont : moyens et grands fessiers, quadriceps, longs et grands adducteurs, semi-tendineux, semi-membraneux et biceps fémoral. Aux membres supérieurs, ce sont les muscles grand rond, chef long du triceps, biceps brachial. Dans la très grande majorité des cas, l'atteinte est symétrique. Certains muscles sont plus souvent épargnés : deltoïde et coraco-brachial. Il peut exister une atteinte préférentielle de certains muscles appartenant au même groupe : par exemple le chef médial du triceps brachial est moins fréquemment touché que les deux autres chefs.

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) musculaire est l'examen de choix pour définir la topographie d'une myopathie et le degré de sévérité de l'atteinte. Elle est de plus en plus utile au diagnostic des maladies musculaires, en particulier dans les formes infra-cliniques ou atypiques. Le scanner musculaire peut être réalisé chez les patients présentant une contre-indication à l'IRM, mais apportera des informations de moins bonne qualité avec un contraste bien moindre et une exposition non négligeable aux rayons X. L'échographie musculaire peut, dans certaines mains expertes et à défaut d'IRM, donner des renseignements proches même si cette méthode reste peu développée.

3.2.4. BIOPSIE MUSCULAIRE

La biopsie musculaire reste très utile pour le diagnostic des DMB en l'absence de cas génotypé dans la famille. Elle fait partie des examens de première intention dans le diagnostic de beaucoup de maladies musculaires. Elle est le plus souvent chirurgicale, au niveau du quadriceps ou du deltoïde. Elle est réalisée au sein d'une structure permettant sa prise en charge adaptée, avec congélation immédiate d'un premier fragment dans l'isopentane refroidi pour permettre des coupes en congélation à visée diagnostique, et congélation immédiate dans l'azote liquide avec conservation à -80°C sans rupture de la chaîne du froid d'un second fragment pour l'analyse en Western blot. La biopsie congelée dans l'isopentane doit faire l'objet de techniques de neuropathologie dans un service spécialisé et être interprétée par un neuropathologiste pratiquant la pathologie neuromusculaire.

L'examen microscopique permet d'affirmer la dystrophie musculaire : c'est-à-dire l'association morphologique de lésions de nécrose (fibres pales à l'hématoxyline-eosine-safran), de régénération (fibres petites et basophiles) et d'une fibrose. Il existe de plus des variations marquées de la taille des fibres, des fibres fendues, multinucléées et des fibres volumineuses dites hyper-contractées très évocatrices de dystrophinopathie. L'évolution comporte une infiltration adipeuse du muscle et l'apparition d'une fibrose extensive à la fois endomysiale et interstitielle ne laissant persister que quelques fibres musculaires. Dans les formes cliniquement modérées, les anomalies peuvent rester discrètes : variation modérée de taille des fibres, fibres en nécrose éparses et rares internalisations nucléaires.

L'immuno-marquage de la dystrophine est généralement diminué ou discontinu avec certains ou l'ensemble des anticorps dédiés, mais peut être également normal. Cette diminution peut être présente sur la totalité des fibres ou de façon parcellaire. Le diagnostic devra être complété par le Western Blot des protéines musculaires montrant une bande correspondant à l'expression de la dystrophine en quantité restreinte ou avec un poids moléculaire réduit. En histologie, comme en Western Blot, l'utilisation de plusieurs anticorps ciblant des régions différentes de la protéine est recommandée pour optimiser les chances de mettre en évidence un défaut d'expression de la dystrophine.

Les femmes transmettrices présentent une expression en mosaïque de la dystrophine, avec alternance variable de fibres d'intensité normale, d'intensité abaissée et de fibres négatives de répartition non uniforme sur l'ensemble des échantillons de muscles explorés. Cette mosaïque est probablement le reflet de la formation de fibres musculaires multi-nuclées issues de myoblastes uni-nuclées présentant une expression différente de la dystrophine basée sur une inactivation différente de l'X. Selon les études, la proportion d'anomalies immunohistochimiques varie entre 10 et 100 % des patientes selon qu'elles sont symptomatiques ou non. Le *Western Blot* n'est contributif, dans ce cas, que lorsque l'inactivation est très déséquilibrée et l'expression de la dystrophine très faible.

3.2.5. BIOLOGIE MOLECULAIRE

3.2.5.1. Démarche diagnostique

Pour le cas index, l'étude moléculaire d'un patient suspecté de dystrophie musculaire de Becker se fait en 3 étapes correspondant à la fréquence des anomalies détectées dans le gène *DMD* rapportés dans les bases de données mutationnelles.

Première étape : on recherchera un grand remaniement du gène *DMD* (délétions (80%)/ duplications (13%)). L'analyse du gène de la dystrophine est réalisée à partir d'un prélèvement de 10 millilitres 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 Polymerase chain reaction (PCR) Multiplex semi-quantitative (*QF-PCR ABI-Genescan*). La MLPA 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 de façon simultanée les 50 exons les plus souvent délétés ou dupliqués et 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 en temps réel ou la PCR digitale peuvent être utilisées pour définir les limites exactes de l'anomalie.

Deuxième étape : recherche de mutations ponctuelles (6%)

En l'absence de délétion et de duplication, une mutation ponctuelle sera recherchée par les nouvelles techniques de séquençage à haut débit, ou NGS (*Next 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) à partir de la biopsie musculaire afin de 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 fragments chevauchants. Chaque fragment est exploré, puis séquencé (par la méthode Sanger). Cette technique permet de mettre en évidence les mutations ponctuelles ayant une conséquence sur l'épissage, aussi bien dans les régions consensus d'épissage que dans les zones profondes introniques (création d'un néo-exon, par exemple).

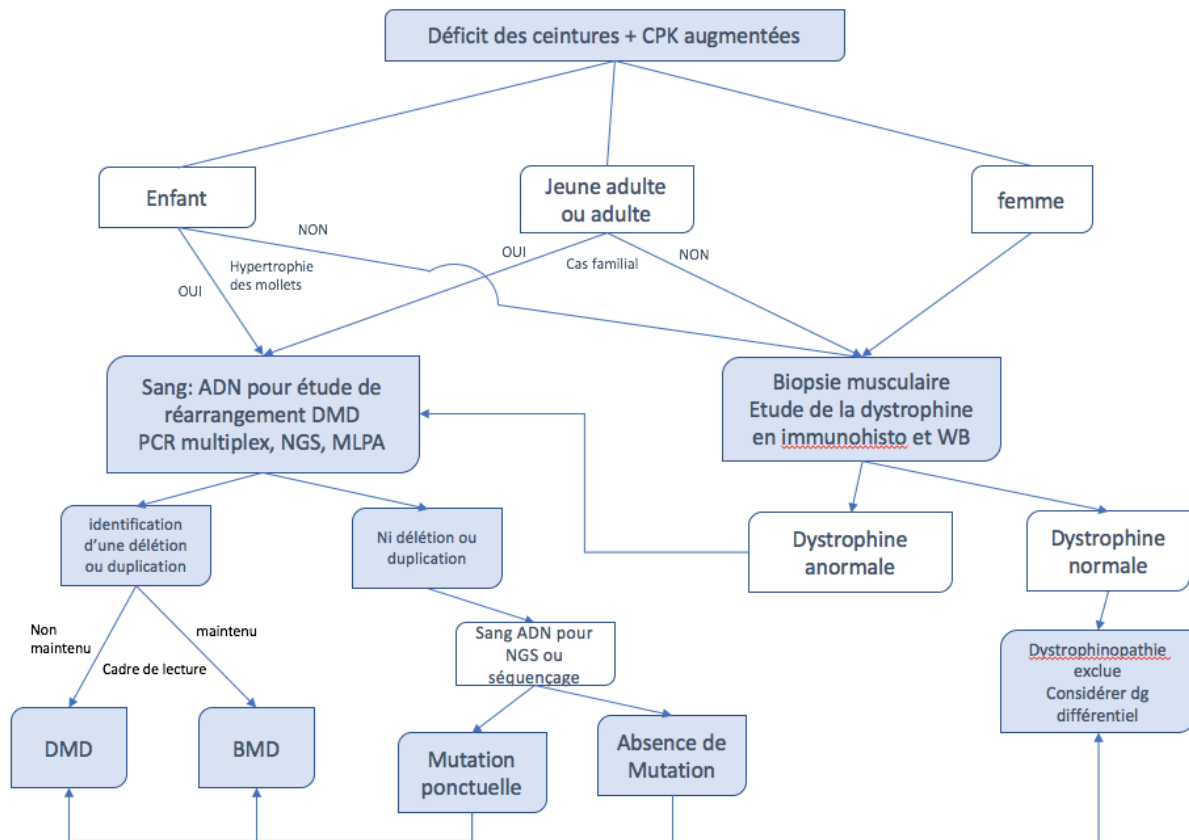


Figure 2. Démarche diagnostique

3.2.5.2. Corrélations génotype/phénotype

Pour expliquer les différences phénotypiques entre les deux formes alléliques DMD et DMB, la règle du cadre de lecture proposée par Anthony Monaco en 1988 s'applique : les mutations qui maintiennent un cadre ouvert de lecture dans le transcrit muté permettent la synthèse en quantité normale ou réduite d'une dystrophine tronquée partiellement fonctionnelle, ceci conduisant à un phénotype plus modéré de type Becker. Bien qu'il existe des exceptions, ce modèle s'applique à 92 % des mutations DMB dans la cohorte de patients français, notamment en ce qui concerne les grandes délétions et les mutations ponctuelles. La prédiction des conséquences fonctionnelles des duplications est plus délicate.

Sur le plan cardiologique, il n'existe pas de corrélation solidement établie entre le type ou la localisation des mutations dans le gène de la dystrophine et la sévérité de l'atteinte cardiaque. Seules les mutations touchant les premiers exons du gène ont été associées au développement de cardiomyopathies dilatées liées à l'X.

3.3. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Les pathologies suivantes peuvent poser un problème de diagnostic différentiel.

3.3.1. DYSTROPHIES MUSCULAIRES DES CEINTURES OU LGMD

Les dystrophies musculaires des ceintures (acronyme anglais LGMD pour *Limb Girdle Muscular Dystrophy*) constituent un groupe hétérogène de pathologies musculaires rares caractérisées par la présence d'anomalies histologiques de type dystrophique sur la biopsie musculaire et par une distribution du déficit moteur prédominant aux ceintures. Elles se différencient des dystrophinopathies par leur mode de transmission qui est autosomique dominant (LGMD1) ou récessif (LGMD2). Un nombre croissant de loci a été identifié avec une variabilité phénotypique importante tant sur un plan clinique qu'histologique.

La forme la plus proche des dystrophinopathies est la LGMD2I par mutations du gène *FKRP* (*fukutin related protein*). Le phénotype s'étend de formes très sévères (pseudo-DMD) à des formes plus légères (pseudo-DMB). La distribution de l'atteinte prédomine largement sur les muscles des ceintures en particulier aux membres inférieurs et les patients peuvent présenter une pseudo-hypertrophie des mollets et de la langue ainsi qu'une cardiomyopathie.

Les sarcoglycanopathies γ , α , β et δ (LGMD2C, D, E, et F) peuvent aussi avoir un phénotype très proche des dystrophinopathies, mais les présentations modérées de type Becker sont moins fréquentes (surtout pour les alpha-sarcoglycanopathies). Dans la forme α , la prévalence de l'atteinte cardiologique est moindre que dans les trois autres formes.

Dans tous les cas, un tableau de « myopathie des ceintures » avec biopsie dystrophique et dystrophine normale en immunomarquage doit faire poser la question d'une dystrophie musculaire des ceintures. Dans ce cas, les immunomarquages sur la biopsie musculaire, le Western-Blot des protéines musculaires et éventuellement une étude moléculaire du panel impliquant les gènes des LGMD pourront guider le diagnostic.

3.3.2. DYSTROPHIE MUSCULAIRE FACIO-SCAPULO-HUMERALE (DMFSH)

Il s'agit d'un diagnostic différentiel théorique car la distribution de l'atteinte musculaire et surtout son caractère asymétrique sont très différents de ce qui est observé dans la DMB. Les groupes musculaires les plus touchés sont les orbiculaires des lèvres et des paupières, les muscles stabilisateurs de l'omoplate, les muscles huméraux et les releveurs du pied. Les deltoïdes et les muscles de la ceinture pelvienne sont plus longtemps préservés. Toutefois, dans les formes sévères de début précoce, l'atteinte musculaire peut être plus diffuse et faire évoquer, à tort, un diagnostic de dystrophinopathie. La transmission est autosomique dominante et, dans 95% des cas, la DMFSH est due à une contraction de la région subtélomérique du chromosome 4q.

3.3.3. MALADIES DU COLLAGÈNE VI

Il s'agit de maladies avec un éventail phénotypique large allant depuis la dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich autosomique récessive ou dominante, à la myopathie de

Bethlem, généralement autosomique dominante en passant par des formes intermédiaires. La myopathie de Bethlem se caractérise par un déficit des ceintures, peu ou pas évolutif, associé à des rétractions variables qui orientent le diagnostic. Celles-ci prédominent sur les tendons d'Achille et sur les fléchisseurs des doigts. Des cicatrices chéloïdes, une kératose pileuse ou une hyperlaxité distale des doigts sont des éléments d'orientation. Il n'y a pas d'atteinte cardiaque en règle générale. Le diagnostic est orienté par la réalisation d'une IRM musculaire en raison de la sélectivité très nette de l'atteinte musculaire, puis confirmé par l'étude en NGS des gènes *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*.

3.3.4. MYOPATHIES INFLAMMATOIRES

Les myopathies inflammatoires se présentent généralement sous la forme d'un déficit moteur proximal d'évolution aiguë ou subaiguë. Toutefois, certaines formes, en particulier les myopathies nécrosantes auto-immunes associées aux anticorps anti-SRP ou aux anti-HMGCR peuvent avoir une évolution chronique. De plus, il peut exister des éléments inflammatoires sur une biopsie de dystrophinopathie faisant évoquer par erreur un diagnostic de myosite. Enfin, une réponse à la corticothérapie peut induire en erreur et éloigner un temps du diagnostic de DMB. D'ailleurs, cette stratégie de prise en charge thérapeutique fait désormais partie des dystrophinopathies.

3.3.5. AMYOTROPHIE SPINALE INFANTILE

L'amyotrophie spinale infantile (ASI ou SMA pour *Spinal Muscular Atrophy*) est une pathologie héréditaire autosomique récessive liée à l'absence du gène *SMN1*. Elle correspond à une atteinte progressive des motoneurons et se traduit par une faiblesse progressive et une amyotrophie d'âge de début variable. Le problème diagnostique se pose essentiellement pour les ASI de types 3 et 4 dont le début est plus tardif et où la présentation clinique peut être pseudo-myopathique avec une élévation possible des CPK, généralement modérée. Le recours à l'étude génétique du gène *SMN1* permet de rapidement lever le doute.

3.4. ANNONCE DIAGNOSTIQUE

L'annonce diagnostique est un moment crucial dans la prise en charge du patient. Elle correspond à un temps particulier dans la relation médecin-malade.

Comme dans l'ensemble des maladies chroniques invalidantes, la qualité de l'information initiale est déterminante pour le vécu du patient, pour sa motivation à se soigner et pour l'acceptabilité du traitement.

L'annonce diagnostique est idéalement réalisée par la personne qui va assurer la prise en charge de la pathologie par la suite. Elle est faite par un médecin spécialiste appartenant à un centre de référence ou de compétence afin de livrer une information juste et éclairée sur le pronostic et les possibilités thérapeutiques en précisant leurs buts et leurs limites. Il est cependant souhaitable que cette personne soit connue du patient avant le temps d'annonce.

Une consultation conjointe avec un ou une psychologue du centre de référence ou de compétence connaissant bien la pathologie est vivement recommandée lors de l'annonce diagnostique, puis en accompagnement du patient et de ses proches.

L'annonce se fait au patient majeur qui viendra, dans l'idéal, accompagné ou au patient mineur en présence de ses parents. Selon l'âge du patient mineur, le déroulement de l'annonce peut s'organiser en un seul temps, ou éventuellement en deux étapes, une première auprès des parents seuls, puis une seconde en présence de l'enfant. Les informations seront transmises au médecin traitant, le cas échéant aux autres médecins prenant en charge le patient, avec son accord.

L'annonce doit être programmée le plus tôt possible après confirmation du diagnostic. Si le patient n'est pas venu à la consultation d'annonce, le médecin traitant doit en être informé (sans que le diagnostic ne soit cité). Le résultat sera rendu au patient selon les modalités définies avec lui lors de la consultation diagnostique sachant qu'il faut à tout prix privilégier un rendu de vive voix, en consultation avec une psychologue.

Une plage dédiée de 45 minutes à 1 heure devra être réservée pour cette consultation d'annonce. En fonction du cheminement du patient, elle pourra se dérouler en plusieurs temps. Le soignant devra déjà écouter le patient (que sait-il de sa maladie ?). Le discours du soignant doit tenter de s'ajuster à la demande du patient et à son état psychique. L'annonce ne doit pas aller au-delà des questions du patient et doit respecter ses mécanismes de défense. L'annonce diagnostique doit comprendre : l'explication du diagnostic, les modalités évolutives de la maladie, les objectifs et options thérapeutiques, les possibilités de prise en charge psychologique, le conseil génétique, l'information de l'existence des associations de patients (l'Association Française contre les Myopathies, autres), les sites internet utiles (Orphanet, Myo-Info, Filnemus)

Le soignant doit proposer au patient des objectifs à court terme afin que l'annonce ne se termine pas sur le diagnostic, mais sur un projet (traitement même si non curatif) et sur un espoir réaliste. Après l'annonce, un contact par un membre du centre est conseillé (psychologue). Ce contact est destiné à estimer le vécu de l'annonce diagnostique par le patient.

Il peut être proposé au patient et à sa famille une deuxième consultation dans un délai raisonnable. Celle-ci permet de pallier l'effet de sidération, classique lors de la première annonce, en complétant les informations mal perçues et de lui permettre de poser les questions qui n'auront pas manqué de survenir entre temps.

4. PRISE EN CHARGE INITIALE ET SUIVI PROPOSE

4.1. OBJECTIFS

Evaluer le degré de handicap fonctionnel

Poser l'indication d'un traitement symptomatique

Disposer d'éléments cliniques et paracliniques de référence pour assurer le suivi

4.2. PROFESSIONNELS IMPLIQUES

Médicaux : médecin traitant, neurologue, cardiologue, pneumologue, médecin MPR, généticien, ORL, radiologue

Paramédicaux et apparentés : kinésithérapeute, diététicien, ergothérapeute, psychomotricien, orthophoniste, pédicure, neuropsychologue, psychologue, orthoprothésiste, assistante sociale, prestataires de services.

4.3. PRISE EN CHARGE GENERALE

- La dystrophie musculaire de Becker relève des affections de longue durée (ALD30) : *Forme grave des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave.*

Une carte de soins et d'urgence sera remise au patient.

http://www.filnemus.fr/menu-filiere/evenements/actualites/article/news/les-nouvelles-cartes-durgence-maladies-rares/?tx_news_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&cHash=6053ec4ac6ae3ef71f088e51450f3a51

4.4. ÉVALUATION INITIALE

4.4.1. BILAN NEUROMUSCULAIRE

L'évaluation musculaire initiale du patient a pour but de poser les bases du suivi ultérieur et devra être adaptée à l'âge et au handicap fonctionnel du patient. Elle repose sur l'examen clinique complété de tests et échelles codifiés, dont le choix varie selon les habitudes des centres, et le cas échéant par de l'imagerie musculaire. Il est primordial d'assurer une cohérence au fil du temps afin que le suivi soit reproductible.

L'examen clinique s'attachera à chercher les signes suivants :

- Troubles de la marche : dandinement, hyperlordose, bras rejetés en arrière lors de la marche.
- Faiblesse des muscles de la ceinture pelvienne : signe du tabouret, impossibilité à se relever de la position accroupie (atteinte des psoas, fessiers, quadriceps).

- Faiblesse des muscles de la ceinture scapulaire : impossibilité à porter les mains au-dessus de la tête, atteinte des muscles huméraux (biceps en particulier) ...
- Faiblesse axiale : scoliose, faiblesse abdominale avec difficultés pour se relever de la position allongée.
- Pseudohypertrophie des mollets, de la langue ou d'autres muscles.
- Le bilan articulaire permettra de rechercher d'éventuelles rétractions musculotendineuses notamment au niveau des chevilles (équinième).

Différents tests quantifiés peuvent être proposés :

- Le test de marche de 6 minutes, bien qu'imparfait, est un test de référence, notamment pour les essais cliniques. Il consiste à mesurer le périmètre de marche du patient en 6 minutes sur terrain plat avec un parcours unitaire de 25 m
 - o Les tests fonctionnels chronométrés : temps de marche sur 10m, temps de montée de 4 marches, temps pour se relever de la position couchée, assise, temps de tenue des manœuvres de Barré et Mingazzini
- Echelles de Brooke et Vignos (Annexe 3)
- Echelle de mesure de la fonction motrice (MFM) (Annexe 9), qui se compose de 32 items (MFM-32), ou de 20 items pour les enfants de moins de 7 ans (MFM-20), côtés de 0 (impossibilité à réaliser le geste) à 3 (geste normal). Ces items proches de gestes de la vie quotidienne sont répartis en 3 dimensions : D1 (position debout et transferts), D2 (motricité axiale et proximale) et D3 (motricité distale) et un score est attribué à chaque dimension, en pourcentage de la cotation normale. Un référentiel précis accompagne ce test et chaque expérimentateur a validé une formation préalable.
- Evaluation de la force musculaire par testing manuel (score MRC). Les groupes musculaires testés doivent l'être de façon bilatérale et rester les mêmes lors du suivi, par exemple : les extenseurs et fléchisseurs de nuque, les abducteurs de l'épaule, les fléchisseurs et extenseurs de coude, de hanche, de genou, et les abducteurs de hanche.
- D'autres tests peuvent être proposés comme par exemple : dynamométrie manuelle, QMT même s'ils sont rarement pratiqués en routine en France.

En fonction des cas, une évaluation cognitive et/ou psychiatrique peut être demandée, notamment en cas de problématique d'insertion ou d'accès à l'emploi. De la même façon, une évaluation des troubles cognitifs peut aussi être proposée en cas de difficultés scolaires, pour adapter la scolarité si nécessaire.

4.4.2. BILAN CARDIOLOGIQUE

Le bilan cardiologique initial doit comporter au moins un électrocardiogramme (ECG) et un échocardiogramme (ETT).

L'échocardiogramme est l'examen le plus important pour le diagnostic de cardiomyopathie et la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche est l'élément clé pour évaluer le pronostic et guider la stratégie de traitement.

L'ECG peut montrer des ondes Q en inféro-latéral et de grandes ondes R dans les précordiales droites qui traduisent la présence d'une fibrose myocardique prédominant dans le territoire inféro-latéral. Des troubles conductifs peuvent également être observés. En cas d'anomalie, un Holter-ECG des 24h doit également être effectué à la recherche d'une hyperexcitabilité ventriculaire ou supraventriculaire et servira de référence au cours du suivi.

Les autres explorations cardiaques sont à discuter en fonction du contexte propre de chaque patient : l'IRM cardiaque permet parfois d'évaluer plus précisément la fonction cardiaque et de rechercher une fibrose myocardique ; la fraction d'éjection isotopique peut parfois être utile pour les patients peu échogènes, notamment après perte de la marche.

Pour la femme transmettrice, les anomalies à rechercher et le bilan sont les mêmes. Ce bilan devrait être effectué dès le diagnostic, y compris dans le cadre du dépistage familial après un diagnostic de myopathie de Becker chez un apparenté, même si les conditions psychologiques ne sont pas toujours propices à ce moment-là.

4.4.3. BILAN RESPIRATOIRE

Les patients porteurs d'une DMB peuvent présenter une dégradation progressive de leur fonction respiratoire en lien avec la baisse de la force des muscles respiratoires. La vitesse de dégradation respiratoire est lente à très lente et peut être sous-estimée pour cette raison. Le bilan respiratoire fait donc partie du bilan initial systématique à réaliser lors de la prise en charge de ces patients.

4.4.3.1. Évaluation clinique

La recherche de signes fonctionnels respiratoires comprendra :

La recherche d'atteinte des muscles inspiratoires : le diaphragme

- Recherche et caractérisation d'une dyspnée (effort, parole, repos) avec recherche d'orthopnée de primo décubitus évocatrice d'une atteinte du diaphragme
- Interrogatoire centré sur la qualité du sommeil, avec recherche des nombreux signes qui seraient évocateurs de fragmentation du sommeil : nycturie, réveils nocturnes, sueurs nocturnes, asthénie matinale, céphalées matinales, somnolence diurne excessive, ...
- L'inspection est un moment important de l'examen clinique avec la recherche de mise en jeu des muscles respiratoires accessoires (tirages, pouls respiratoire et respiration abdominale paradoxale)

La recherche d'atteinte des muscles expiratoires :

L'efficacité de la toux doit être testée en demandant au malade de faire un effort de toux, et en cas de toux déficiente avec le contrôle de la contraction abdominale. On associera des questions sur la recherche de trouble de la déglutition et la notion d'infections respiratoires à répétition qui fera redoubler la vigilance sur la qualité de la toux.

4.4.3.2. Évaluation paraclinique

Elle se fera sur la réalisation d'EFR et de gaz du sang. Elle pourra être complétée par les explorations nocturnes comme la saturation par oxymétrie.

Les EFR

Elles comprennent :

- La Capacité pulmonaire totale (CPT).
- La Capacité vitale (CV) mesurée en position assise et couchée.
- Les P_Imax, P_Emax et SNIP (Sniff test).
- Le Débit expiratoire de pointe à la toux (DEP toux).

Le P_Imax et le SNIP sont examens les plus sensibles pour détecter une hypoventilation alvéolaire.

On recherche un syndrome restrictif (CPT<80%) même si celui-ci est plus tardif que la perte des volumes mobilisables que représente la CV (CV<80%). Les arguments en faveur d'une atteinte respiratoire neuromusculaire sont :

- CV<80% en position assise.
- Chute de la CV de plus de 20% en décubitus dorsal en faveur d'une dysfonction diaphragmatique.
- P_Imax <80 cm d'H₂O (homme), <60 cm d'H₂O (femme), SNIP<60% des valeurs théoriques.
- DEP toux<240 l/min : nécessité de techniques de toux assistée; <180 l/min : nécessité de techniques de toux assistée mécanique.

Les gaz du sang :

Ils ne seront réalisés que si les EFR sont anormales (CPT et/ou CV et/ou P_Imax et/ou SNIP anormaux (cf supra). Ils sont réalisés à la recherche d'une hypercapnie :

Une PaCO₂>45 mmHg signe une hypoventilation alvéolaire diurne et constitue un critère d'indication de ventilation.

Ils peuvent aussi être réalisés en cas de symptômes respiratoires inexplicables par les EFR selon l'avis du pneumologue.

Les explorations nocturnes

Elles seront réalisées essentiellement si les EFR sont anormales. Elles dépisteront une hypoventilation nocturne détectable par une oxymétrie nocturne, associée si possible à une capnographie transcutanée nocturne

Elles peuvent aussi être réalisées en cas de symptômes de mauvais sommeil inexpliqués par les EFR selon l'avis du pneumologue. Une polysomnographie ou une polygraphie sera décidée nécessaire par le pneumologue. En cas d'anomalie, un avis pneumologique est nécessaire.

L'imagerie pulmonaire n'a pas d'intérêt en dehors de la recherche de complications pulmonaires ou thoraciques associées.

4.4.4. DEGLUTITION, NUTRITION ET CROISSANCE

Peu d'études ont exploré les troubles de la déglutition des patients DMB. Elles montrent que les troubles de la déglutition sont aussi fréquents que ceux rencontrés chez les patients DMD à handicap égal. Les fausses routes réelles sont rares, mais il est constaté des résidus valléculaires et une élévation laryngée notamment durant la phase pharyngée. Les résidus valléculaires augmentent avec la fatigue. Des troubles de la déglutition doivent donc être explorés chez ces patients quand des symptômes existent.

4.4.5. EVALUATION PSYCHOLOGIQUE

La DMB est une maladie chronique, d'évolution progressive qui réduit progressivement les capacités fonctionnelles et, dans certains cas, raccourcit l'espérance de vie du patient. Elle est à l'origine d'un handicap moteur avec un impact sur toutes les dimensions de la vie : professionnelle, familiale, sociale. Il convient donc dès le bilan initial d'apprécier l'état psychologique du patient afin d'adapter au mieux la prise en charge. Il faut ensuite, tout au long de l'évolution, évaluer l'évolution de la qualité de vie du patient et répondre à ses besoins en termes de soutien psychologique. Aussi, comme dans la plupart des maladies chroniques, les patients doivent pouvoir bénéficier d'une aide psychologique.

4.5. SUIVI

Comme toute pathologie chronique évolutive, la DMB nécessite un suivi régulier, idéalement sur un mode multidisciplinaire, et ce, tout au long de la vie du patient. Ce suivi est le garant d'une amélioration de la qualité de vie et une survie prolongée. A cet effet, des consultations dédiées aux maladies neuromusculaires sont en place en France depuis une quinzaine d'année. Elles s'intègrent aux centres de Référence et centres de Compétence des maladies neuromusculaires labellisés par les différents Plans Nationaux 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. Le rythme de suivi sera ensuite adapté à chaque patient. Il est généralement bisannuel.

Les objectifs des consultations de suivi sont les suivants :

- Suivre l'évolution de la maladie
- Dépistage des complications organiques
- Évaluer le retentissement de la maladie sur un plan
 - Psychologique
 - Intégration socio-professionnel ou scolaire
 - Familial
- Préparer des projets de vie
 - Professionnelle
 - Familiale (projet parental, ...)
 - Voyages, ...
- Préparer si besoin l'accueil aux urgences et dans les services de soins aigus
 - Fiches « patients remarquables » adressée au SAMU
 - Préparation d'un dossier médical d'urgence (derniers courriers de suivi, dernière ordonnances, paramètres du ventilateur, ...)
 - Remise de la carte de soin et d'urgence
- Informer sur la recherche et les essais thérapeutiques
- Eduquer le patient sur sa maladie

Professionnels impliqués

Médicaux : médecin traitant, neurologue, cardiologue, pneumologue, médecin de médecine physique et de réadaptation, généticien, ORL, radiologue, chirurgien orthopédiste, anesthésistes.

Paramédicaux et apparentés : Diététicien, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricien, orthophoniste, pédicure, neuropsychologue, psychologue, orthoprothésiste, assistante sociale, prestataires de services.

4.5.1. SUIVI NEUROMUSCULAIRE

Le suivi neuromusculaire repose sur l'examen clinique du patient et les tests quantifiés réalisés lors de l'évaluation initiale. Il est fondamental de s'attacher à la reproductibilité de ces tests.

Tout particulièrement chez l'enfant et les patients les plus sévèrement atteints, il est nécessaire de dépister les conséquences orthopédiques de la maladie :

- Rétractions musculaires et articulaires (tendons d'Achille, flexum de hanche, de genou, de coude...)
- Cypho-scoliose

Un bilan fonctionnel par un ergothérapeute ou un kinésithérapeute doit être régulièrement réalisé. Enfin, il faut s'attacher à dépister les problèmes de douleur chez ces patients.

4.5.2. SUIVI CARDIOLOGIQUE

Un suivi est primordial car l'atteinte cardiaque peut survenir de manière décalée par rapport à l'atteinte musculaire et apparaître au cours du suivi alors que le bilan initial était normal. Une progression des anomalies peut également être observée et justifie d'adapter le traitement.

Ce suivi doit comprendre de manière systématique un ECG et un échocardiogramme. Les autres explorations sont à discuter au cas par cas. Le rythme auquel les explorations doivent être répétées dépend des constatations initiales. Deux ans semblent un minimum pour une forme de DMB classique. Pour les patients avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 55%, le rythme de surveillance doit être au moins annuel.

Pour les femmes transmettrices, un bilan cardiologique tous les 5 ans est recommandé dès le diagnostic.

4.5.3. SUIVI RESPIRATOIRE

La prise en charge respiratoire de la dystrophie musculaire de Becker est comparable à celle des autres maladies neuromusculaires et en particulier à la DMD (tableau 2).

- 1) Elle repose avant tout sur une évaluation clinique régulière à la recherche d'une atteinte diaphragmatique et de la toux à chaque visite multidisciplinaire (voir supra pour les signes à rechercher). Le remplissage de questionnaires systématiques peut être un soutien important pour ne pas oublier de rechercher les symptômes respiratoires (annexe 4). Un avis pneumologique n'est pas nécessaire à ce stade en cas d'absence de symptôme.
- 2) Elle doit être complétée par une exploration fonctionnelle respiratoire tous les 2 ans, sans avis pneumologique nécessaire à ce stade en cas de normalité.
- 3) En cas d'EFR anormale, le rythme de suivi devra devenir annuel devant la méconnaissance de la rapidité d'évolution respiratoire de la maladie. Un suivi pneumologique est alors engagé. Celui-ci posera l'indication de réaliser un GDS et/ou des examens nocturnes à un rythme au moins annuel. Ce rythme pourra être ensuite augmenté ou diminué par le pneumologue, selon l'évolution du malade.
- 4) En cas d'atteinte diaphragmatique manifeste avec hypoventilation une ventilation mécanique non-invasive sera proposée par un pneumologue. Un suivi pneumologique est alors nécessaire.
- 5) En cas d'atteinte de la toux des techniques d'aides à la toux seront proposées par le pneumologue ou le kinésithérapeute. Un suivi pneumologique est alors nécessaire

Tableau 2. Synthèse sur la prise en charge respiratoire

ETAPE	Médecin	Examen (s)
VERTE, à chaque visite	Médecin de famille	-Auto-questionnaire sur la dyspnée et le sommeil

		<ul style="list-style-type: none"> -Recherche de signes cliniques de dysfonction diaphragmatique (Respiration abdominale paradoxale, tirages, pouls respiratoire) - Recherche d'une diminution de la force de la toux en faisant tousser le malade <p>Si Alerte : contacter le Neurologue</p>
ORANGE , au moins annuelle	Médecin neurologue	<ul style="list-style-type: none"> -Auto questionnaire sur la dyspnée et le sommeil -Recherche de signes cliniques de dysfonction diaphragmatique (Respiration abdominale paradoxale, tirages, pouls respiratoire) - Recherche d'une diminution de la force de la toux en faisant tousser le malade + Mesure CV assis/couché, + mesure PImax SNIP, + DEPtoux <p>Si Alerte : GDS et oxymétrie nocturne, et RDV avec pneumologue</p>
ROUGE en cas de suspicion d'atteinte respiratoire	Pneumologue	Décision de VNI et/ou d'appareillage d'aide à la toux et/ou complément d'examen (Polysomnographie ? PTCO2 ? EFR plus complètes ?)

4.5.4. SUIVI NUTRITIONNEL ET DE LA DEGLUTITION

Le maintien d'un bon état nutritionnel permet d'optimiser la force musculaire et le développement psychomoteur. A l'inverse, un surpoids risque d'aggraver le déficit moteur. L'interrogatoire et l'examen clinique recherchent une constipation et des escarres, apprécient le poids en fonction de la taille et son évolution.

Il est important de dépister les troubles de la déglutition en particulier chez les patients ayant une atteinte respiratoire. L'interrogatoire recherche des difficultés à mastiquer, des épisodes de fausses routes et/ou d'encombrement bronchique, une hyper-salivation et un encombrement matinal. Il faut préciser le type d'alimentation, la durée des repas et la position adoptée pendant. En cas de doute, notamment après trachéotomie, une nasofibroscopie et/ou un radio-cinéma sont indiqués.

4.5.5. SUIVI 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, lève personne), de l'adaptation du véhicule et du lit (médicalisé, type de matelas, nombre de retournements la nuit). Chez les patients qui

travaillent, il faut vérifier que le poste de travail demeure bien adapté ou anticiper les difficultés, l'acceptation par le patient et les démarches dans le monde du travail pouvant être longues.

4.5.6. SUIVI PARACLINIQUE

En l'état actuel des choses, il n'y a pas lieu de proposer d'autres examens complémentaires systématiques dans le suivi en dehors de ceux proposés plus haut dans le cadre du suivi cardiologique et pneumologique.

4.5.6.1. Électroneuromyogramme

L'électroneuromyogramme n'a pas de place dans le suivi systématique des patients en dehors de situations spécifiques (ex : compression d'un tronc nerveux en raison de l'amyotrophie ou d'un problème de positionnement, exploration d'une douleur d'allure neurogène...)

4.5.6.2. Imagerie musculaire quantitative

Pour l'instant, elle est exceptionnellement utilisée pour évaluer la progression de la maladie.

4.5.6.3. Biologie

Il n'y a pas de bilan biologique standardisé et systématique chez ces patients. En cas de doute clinique, il faudra s'attacher à dépister :

- Les complications métaboliques en lien avec la diminution des capacités physiques et la sédentarité croissante : intolérance au glucose ou diabète, dyslipidémie.
- Une éventuelle dénutrition (recherche d'une anémie, d'une carence en fer, ou de carence vitaminique notamment en D3).

Il n'y a pas d'intérêt à doser les CPK dans le suivi de ces patients, ceux-ci n'étant pas corrélés à l'évolution de la maladie.

4.6. CONSEIL GENETIQUE

La DMB obéit à une transmission mendélienne récessive liée à l'X et est liée à une anomalie dans le gène *DMD*. L'anomalie génétique peut soit être héritée de la mère (hétérozygote, dite transmettrice), soit être survenue *de novo*. Dans certains cas de mutation *de novo*, la mère peut être porteuse d'une mosaïque germinale (présence de deux populations de gamètes, sans mutation et avec la mutation), avec un risque de récurrence dans la descendance. Dans le cas d'un homme porteur d'une DMB, ses fils hériteront du chromosome Y et seront donc indemnes de la maladie, alors que toutes les filles hériteront du chromosome X porteur de l'anomalie génétique ; elles sont donc transmettrices obligatoires de la DMB. Les femmes hétérozygotes doivent avoir le suivi médical approprié et bénéficier d'un conseil génétique concernant le risque de transmission à leur propre descendance : 50% de risque d'avoir un garçon atteint de la DMB, 50% de risque d'avoir une fille porteuse de la DMB avec des

symptômes dans 5 à 20 % des cas (pénétrance incomplète). En cas de néomutation, le risque de récurrence est d'environ 10 %. Un diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI) peut être discuté en fonction de la sévérité de l'atteinte et du vécu familial. Toute demande de DPN ou DPI doit faire l'objet d'un avis du comité pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) qui valide ou non son indication. Un diagnostic présymptomatique (DPS) peut s'envisager chez les apparentés à risque en l'absence de symptômes précoces dans la vie, soit à l'âge adulte, soit dès l'adolescence dans un but d'orientation professionnelle par exemple. Le DPS doit être réalisé dans une équipe pluridisciplinaire déclarée à l'Agence de Biomédecine.

4.7. ANESTHESIE ET CHIRURGIE

Bien qu'il soit recommandé comme dans toutes les maladies neuromusculaires d'éviter les anesthésiques halogénés lors d'une anesthésie générale, une recherche extensive de la littérature ne permet pas de retrouver un risque accru d'hyperthermie maligne comparée à la population générale. Une étude récente a montré qu'un patient DMB non diagnostiqué au moment de l'anesthésie, avait présenté une rhabdomyolyse et un arrêt cardiaque sur une hyperkaliémie sous succinylcholine. La succinylcholine est donc à proscrire, tout comme les injections de toxine botulique.

Les principales autres complications ont été attribuées aux comorbidités préexistantes comme une atteinte respiratoire préexistante ou une défaillance cardiaque. Il convient donc d'étudier le rapport bénéfice/risque d'une chirurgie d'un tel patient et un bilan cardio-respiratoire doit être réalisé avant toute anesthésie.

Dans le cadre de l'urgence, il est nécessaire d'identifier les patients les plus à risque afin de les signaler au SAMU de proximité par le biais d'une fiche de liaison. Il faut former le patient et sa famille à la façon de réagir en cas de transfert aux urgences

- Avoir un « kit urgences » comprenant les derniers courriers de suivi, les dernières ordonnances, d'éventuelles consignes de prise en charge destinées aux professionnels non-spécialistes
- Emporter son propre appareil de ventilation selon le cas.

4.8. VACCINATIONS

Les vaccinations antigrippale et anti-pneumococcique, selon le calendrier vaccinal, sont fortement conseillées comme pour toute maladie avec comorbidités. Il n'y a pas de contre-indication aux vaccinations intramusculaires, mais il est préférable que l'injection ait lieu dans un muscle peu atteint ou par voie sous-cutanée.

4.9. CONTEXTE SOCIOPROFESSIONNEL

L'insertion socio-professionnelle de ces patients est un enjeu majeur. En effet, ils peuvent cumuler plusieurs types de handicap : moteur, cardiaque, respiratoire, ou cognitif.

Il est donc fondamental de leur proposer un suivi régulier par une assistante sociale formée aux maladies neuromusculaires, en lien direct avec les Maisons Départementales des Personnes Handicapées (MDPH) (annexe 9)

5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Il n'y a pas de traitement curatif et palliatif ayant fait la preuve de son efficacité dans la prise en charge de la DMB, en particulier les corticoïdes, contrairement à la DMD. La prise en charge thérapeutique repose sur la prise en charge symptomatique de la pathologie. Les patients les plus sévères ou nécessitant une prise en charge particulière peuvent faire l'objet d'une signalisation comme « patient remarquable » aux services d'aide médicale d'urgence (SAMU).

5.1. PRISE EN CHARGE EN MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION (MPR)

5.1.1. GENERALITES

La kinésithérapie joue une place centrale dans la prise en charge des patients atteints de pathologie neuromusculaire. Une fréquence de prise en charge de deux fois par semaine pendant une durée de 30 à 45 minutes, selon les capacités, la fatigabilité et la disponibilité du patient semble la plus bénéfique.

Les exercices réalisés lors des séances doivent permettre d'optimiser, d'entretenir ou d'améliorer les capacités fonctionnelles du patient afin d'éviter les complications secondaires à la sédentarité et au déconditionnement (articulaire, métabolique, sensori-moteur, trophique et cardiorespiratoire) et d'éviter une perte d'autonomie. Cette rééducation doit porter sur des apprentissages dits « transversaux » (non spécifiques à une tâche) à la fois segmentaires et globaux et sur des apprentissages dits « fonctionnels » (spécifiques à une tâche ou « tâche orientée ») ainsi que sur des conseils et sur du reconditionnement à l'effort par une Activité Physique Adaptée (APA).

L'APA doit être douce et progressive et doit tenir en compte des spécificités de la myopathie pour le choix des exercices à proposer. Les muscles les plus atteints (avec une cotation au testing musculaire < 4 nécessitent davantage de précautions : limiter les contractions intenses, les sollicitations excentriques et favoriser le métabolisme aérobie.

Les troubles associés à ces maladies sont à prendre en compte : douleurs (de repos et myalgies d'effort), troubles ventilatoires restrictifs, troubles cardiaques, troubles de la déglutition et troubles cognitifs (problèmes exécutifs) doivent notamment être recherchés et surveillés.

5.1.2. STRATEGIES DE LA PRISE EN CHARGE

Le détail de l'ensemble de la prise en charge MPR est disponible en annexe 5. Elle doit s'adapter aux besoins du patient et comportera principalement :

1. Entretien de la souplesse musculaire et articulaire segmentaire et rachidienne à visée antalgique par des mobilisations passives et des étirements, de la préparation et de la récupération à l'effort et de stimulation proprioceptive : étirement, posture, Il faut noter que dans ces pathologies l'échauffement est essentiel pour bien préparer le muscle.

2. Entretien de la force segmentaire et rachidienne afin d'améliorer les capacités statiques par un bon contrôle musculaire (ou feedforward) le plus efficace possible, travail analytique et fonctionnel en faible résistance et en endurance (<30% force max). Le travail en concentrique dynamique ou isométrique est recommandé car moins tensionnel.

3. Travail d'équilibre statique et dynamique dans les différentes positions (assis, positions intermédiaires des niveaux d'évolution motrice et debout en stimulant les compensations) afin d'optimiser les afférences périphériques : travail proprioceptif, changements de polygone de sustentation, déséquilibres extrinsèques, mises en situations, ...

4. Travail aérobie

5. Entretien des capacités fonctionnelles

6. Prévention et conseils concernant le risque de chute

7. Promotion de l'activité physique adaptée, de l'auto rééducation, des postures, des auto étirements, des exercices de renforcements doux, ...

8. Antalgie

5.1.3. APPAREILLAGE

Les orthèses de posture peuvent être indiquées chez certains patients. Aux membres inférieurs, il s'agit essentiellement d'orthèses de posture nocturnes pour lutter contre certaines déformations (ex : orthèse anti-flexum de genou ou anti-équin). 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.

Dans certaines indications, des orthèses de marche, telles que des releveurs de pieds, peuvent apporter un bénéfice fonctionnel.

Il est rare d'utiliser des orthèses aux membres supérieurs, il s'agit dans ce cas d'orthèses de repos en particulier de rétractions inter-phalangiennes ou des poignets, en cas de compression tronculaire nerveuse.

Pour le rachis, il est exceptionnel d'utiliser un corset sauf dans les formes très sévères de la maladie, dans l'attente d'une éventuelle arthrodeuse vertébrale.

5.1.4. CHIRURGIE

Certaines interventions peuvent parfois être utiles et leur indication doit être liée à la fonction (marche, stabilité en posture, ...). On peut réaliser entre autres : ténotomie du tendon

d'Achille, aponévrotomie des gastrocnémiens, transferts tendineux, ostéotomies et/ou arthrodèse du pied.

Les indications de l'arthrodèse vertébrale sont limitées aux formes les plus sévères proches d'une DMD.

Parfois, il est nécessaire de prendre en charge chirurgicalement la macroglossie si elle des conséquences fonctionnelles (ventilation, déglutition, ...)

5.1.5. ERGOTHERAPIE

La prise en charge complète en ergothérapie est détaillée dans l'annexe 7.

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

- articulaire : amplitudes articulaires
- fonctionnel : gestuelle, force et fatigabilité, préhensions, espace de capture, écriture, manipulation d'outils scolaires, repas, loisirs
- de l'autonomie et de l'environnement

Les résultats du bilan d'ergothérapie déterminent les indications des aides techniques et d'aménagement de l'environnement. Un dossier de demande de 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 médecin et l'assistante sociale. Il se compose d'une prescription, de devis (au moins deux) et d'un avis technique.

5.1.5.1. Les aides techniques pour le déplacement

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

5.1.5.2. Les aides techniques de la vie quotidienne

Des dispositifs spécifiques facilitant les repas, la toilette et la mise sur les WC, les loisirs, les transferts, le contrôle de l'environnement peuvent être mises en place.

5.1.5.3. Les aides techniques à la communication

Elles comportent : ordinateur portable à commande vocale ou par mini joystick en cas de force faible, synthèse de parole, téléphone portable / téléphone fixe mains libres, sonnette d'appel

5.1.5.4. 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, leur revêtement. L'aménagement peut prévoir : baignoire et/ou douche, sièges élévateurs de bains, transat de bains, table de change, 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. Dans l'optique d'une prise en charge financière, aucun achat/aménagement ne doit débiter avant la validation définitive.

5.1.5.5. 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 décaisser.

5.1.5.6. Aménagement du lieu de scolarité ou de travail

Pour l'école, les aménagements matériels, humains et pédagogiques sont décidés dans le cadre du PPS (Projet personnalisé de scolarisation).

Dans le milieu professionnel, l'implication du médecin du travail est fondamentale.

5.2. PRISE EN CHARGE CARDIOLOGIQUE

Le traitement des cardiomyopathies repose sur les traitements d'insuffisance cardiaque et notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Même si on ne dispose pas d'essai dans la DMB et compte-tenu 1) des données issues de la population de DMD, 2) du poids de l'atteinte cardiaque sur le pronostic, 3) de la sécurité et bonne tolérance des IEC et 4) de la fréquente sous-estimation des symptômes du fait de l'atteinte musculaire squelettique, il paraît raisonnable de proposer un traitement préventif basé sur les IEC (ou les antagonistes de l'Angiotensine 2), les bêta bloquants et les antialdostérones dès que la fonction ventriculaire gauche présente des signes d'altération, notamment en échographie. Les indications seront à chaque fois discutées par le cardiologue.

Si la FEVG est inférieure à 55% et/ou s'il existe une fibrose, le patient doit être référé à un cardiologue spécialisé et un traitement cardioprotecteur doit être initié.

Pour les patients en insuffisance cardiaque sévère, les options de traitement suivantes, utilisées en population générale pour les cardiomyopathies dilatées, peuvent être discutées au cas par cas en RCP des centres de référence :

- Inhibiteur de la neprilysine (Entresto) avec les précautions habituelles de contrôle de la fonction rénale de la pression artérielle et après sevrage des IEC.

- Stimulation multisite en fonction de la largeur de QRS sur l'ECG de surface.
- Défibrillateur implantable : si FEVG < 30%.
- Assistance circulatoire : si insuffisance cardiaque terminale malgré un traitement médicamenteux maximal, fonction ventriculaire droite préservée et selon la fonction respiratoire
- Greffe cardiaque : si insuffisance cardiaque terminale malgré un traitement médicamenteux maximal, selon la fonction respiratoire et la fonction musculaire squelettique...

Il n'y a pas de spécificité à la prise en charge des femmes transmettrices par rapport aux hommes en cas d'altération de la fonction cardiaque.

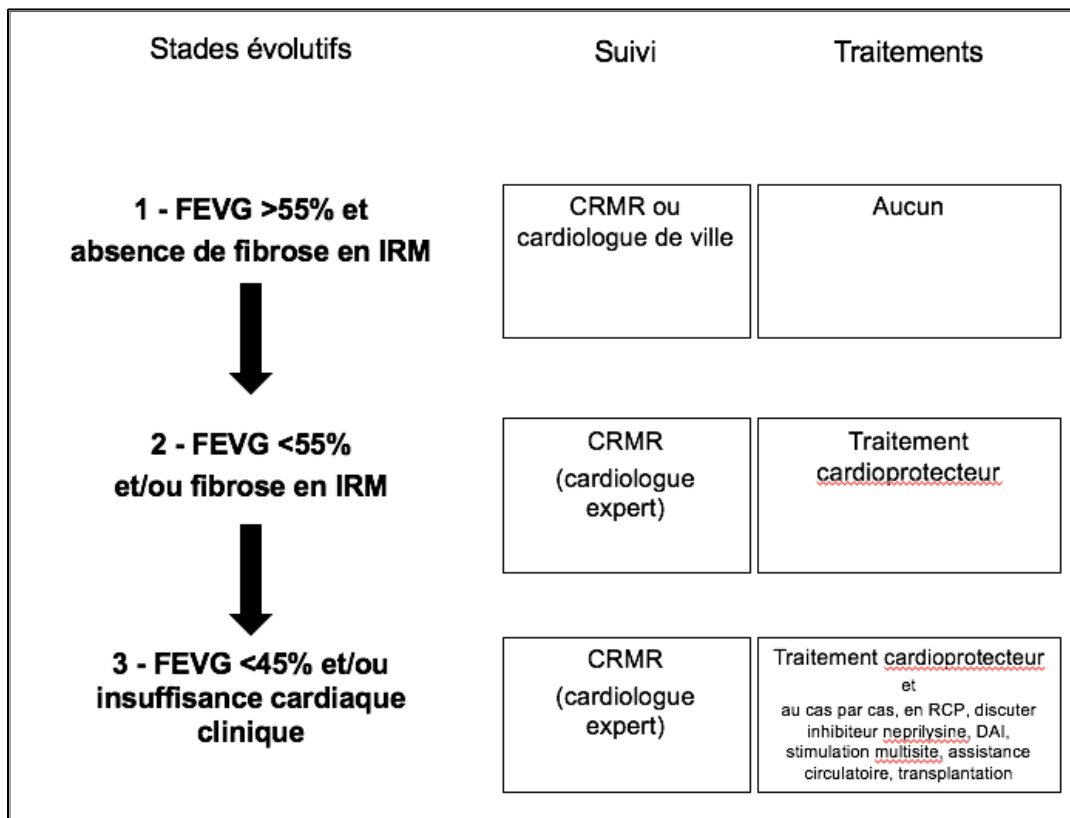


Figure 3. Synopsis pour la prise en charge cardiologique

5.3. PRISE EN CHARGE RESPIRATOIRE

La prise en charge respiratoire ne présente pas de particularité par rapport aux autres maladies neuromusculaires. La prise en charge symptomatique repose sur :

- L'aide à la toux : une kinésithérapie respiratoire de drainage bronchique, manuelle ou avec assistance technique doit être réalisée, ainsi qu'un travail inspiratoire. L'utilisation d'appareils d'aide à la toux (IN/EXsufflateurs ou aides manuelles) peut permettre une meilleure expectoration.
- Le traitement des infections respiratoires basses : En cas de normalité de la toux, il n'y a pas de spécificité dans la prise en charge d'une infection respiratoire basse. En cas

d'atteinte de la toux, les infections respiratoires doivent être traitées efficacement et de façon énergique (par antibiothérapie notamment) et la mise en collectivité est à éviter durant les périodes épidémiques hivernales. Les traitements antitussifs et mucolytiques n'ont pas d'indication comme dans toute infection respiratoire basse.

- Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque, fortement conseillées et réalisées selon le calendrier vaccinal pour tout malade avec comorbidités.
- La ventilation mécanique : la décision d'une ventilation assistée (ventilation non invasive ou ventilation invasive sur trachéotomie) devra être proposée dès l'apparition d'une hypoventilation alvéolaire diurne et/ou nocturne (définie par $\text{PaCO}_2 > 45$ mm d'Hg ou $\text{PTCO}_2 > 50$ mm d'Hg la nuit).

A cette dernière étape, une réévaluation du projet de soins au long cours doit être réalisée, la perte d'autonomie ventilatoire étant généralement irréversible. Une augmentation importante de la dépendance, imposée par la ventilation mécanique, doit être anticipée. En effet, la perte d'autonomie peut rendre impossible la mise en place d'une ventilation mécanique. Ceci est encore plus marqué en cas de nécessité de ventilation mécanique invasive avec trachéotomie.

5.4. NUTRITION/ ALIMENTATION

L'alimentation orale est la règle et l'alimentation artificielle, l'exception.

5.4.1. ALIMENTATION ORALE

La perte de la marche est une période à risque de prise de poids. Si les besoins énergétiques des patients atteints de DMB sont souvent, après la perte de la marche, 20 à 30 % inférieurs à ceux des personnes de même âge, les régimes restrictifs sont néanmoins proscrits. En cas de prise de poids, un régime hyperprotidique associé à un apport calorique égal à la dépense énergétique de repos mesurée, et une surveillance au moins trimestrielle, permettent le plus souvent de la contrôler.

La prise en charge des troubles de déglutition tient compte de leur étiologie, leurs facteurs favorisants et leurs conséquences. S'ils sont secondaires à une mauvaise propulsion pharyngée, il est nécessaire d'adapter la textures (mixées, bien « glissantes ») des aliments et de positionner la tête un peu en avant lors des repas.

Chez les patients les plus sévères il existe un risque de dénutrition secondaire. Il faut alors s'attacher à identifier puis traiter tous les facteurs favorisants : une atteinte des membres supérieurs (couverts spéciaux, plan de repas surélevé...), une macroglossie et/ou une atteinte des muscles de la mastication (soins d'hygiène bucco-dentaires, rééducation orthophonique, adaptation de la texture des aliments, chirurgie), une atteinte digestive (constipation, ...), 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.

5.4.2. ALIMENTATION ARTIFICIELLE

Même si ces situations dans la DMB sont rares, si l'alimentation orale ne permet pas d'assurer les apports nutritifs en sécurité, on pourra en recours ultime mettre en place une gastrostomie. Avant la pose de la gastrostomie, il est fondamental de réévaluer la fonction respiratoire du patient et notamment de mettre en place une VNI si besoin. Posée par une équipe habituée à la prise en charge des patients handicapés, l'alimentation par la gastrostomie permettra une renutrition rapide du patient et une nette amélioration de sa qualité de vie.

5.5. PREVENTION DU RISQUE OSSEUX

La nécessité d'une prévention de l'ostéopénie par une supplémentation calcique et en vitamine D pour prévenir les carences doit être estimée et facilement proposée en cas de diminution de la mobilité. Il n'y a pas de recommandation sur l'utilisation des bisphosphonates. En cas d'atteinte articulaire sévère ou majorant l'impotence fonctionnelle, une chirurgie orthopédique peut être nécessaire (scoliose, hanches...).

5.6. DOULEURS

Leur prise en charge repose sur : les massages et les mobilisations passives et actives ; les antalgiques (attention à la constipation) selon une logique de progression de classe et en évitant le traitement au long cours ; les bisphosphonates per os ou IV en cas d'ostéoporose ; le positionnement et notamment l'usage du 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.

Le traitement pharmacologique antalgique (anti-inflammatoires, myorelaxants) doit tenir compte des effets secondaires (en particulier cardiaque et respiratoire) et de possibles interactions médicamenteuses.

6. SITUATIONS PARTICULIERES

6.1. PRISE EN CHARGE DES URGENCES CHEZ LE DMB

Tout patient atteint d'une DMB doit être pourvu d'une « Carte de soins et d'urgence Maladies neuromusculaires », correctement remplie et mise à jour. Elle devra mentionner notamment

les précautions anesthésiques (médicaments contre-indiqués en cas d'anesthésie) et le médecin référent spécialiste à contacter. Les situations d'urgence surviennent essentiellement chez les patients les plus sévèrement atteints.

Lorsque le patient commence à chuter, des fractures peuvent survenir. L'immobilisation doit être la plus courte possible et le programme de rééducation doit être renforcé et adapté afin de ne pas obérer le pronostic fonctionnel.

6.2. FEMME TRANSMETTRICE

6.2.1. Généralités

La prise en charge d'une femme transmettrice doit comporter :

- Une proposition de conseil génétique (cf chapitre 4.6)
- Une information du risque et du besoin de suivi de la cardiomyopathie (cf chapitres 4.5.1 et 5.1)

6.2.2. Cas particulier de la grossesse

Comme pour toute maladie chronique, les enjeux de la grossesse et de la parentalité doivent être évoqués avant la conception. En parallèle du conseil génétique (risque de transmission de la maladie), chez les femmes transmettrices de la DMB et symptomatiques, l'impact sur la grossesse dépend du retentissement fonctionnel de la maladie. La phase pré-conceptionnelle et le suivi de la grossesse doivent être organisés de façon multidisciplinaire associant les spécialistes de la maladie (principalement myologues et pneumologue) à ceux de l'équipe de périnatalité (obstétricien et anesthésiste). De façon générale, chez les femmes transmettrices de la DMB, les enjeux de la grossesse peuvent être schématisés selon trois axes :

- L'impact de la DMB sur la parentalité. Le risque de transmission à la descendance nécessite une consultation dédiée de conseil génétique. Le cas échéant, un diagnostic prénatal peut être organisé au premier trimestre de la grossesse ou une prise en charge en diagnostic préimplantatoire.
- L'impact de la DMB sur la grossesse. L'accouchement par les voies naturelles n'est pas contre-indiqué. L'anesthésie péridurale comporte probablement moins de risque, notamment respiratoire, que l'anesthésie générale
- L'impact de la grossesse sur le statut de transmettrice de DMB. Une atteinte myocardique peut être aggravée par les modifications volémiques liées à la grossesse et au post-partum. L'impact de la grossesse à moyen ou à long terme sur le cours évolutif de la maladie est peu connu. Dans l'idéal, il faut réaliser un échocardiogramme avant le début de la grossesse. La grossesse peut parfois s'accompagner d'une décompensation motrice avec l'apparition de symptômes ou une dégradation de la fonction motrice.

ANNEXES

Annexe 1. Bibliographie

Annexe 2. Liste des participants au PNDS

Annexe 3. Score de Brooke et Vignos

Annexe 4. Questionnaires d'aide clinique sur le plan pneumologique

Annexe 5. Prise en charge MPR (document complet)

Annexe 6. Exemple d'ordonnance de kinésithérapie

Annexe 7. Prise en charge en Ergothérapie (document complet)

Annexe 8. Liste des centres de référence et de compétence

Annexe 9. Adresses et sites web utiles

ANNEXE 1. BIBLIOGRAPHIE

Généralités et diagnostic

Becker PE, Kiener F A new X-chromosomal muscular dystrophy. Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr 1955; 193:427–48.

Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ et al. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. Cell 1987; 50:509–17.

Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell 1987;51:919–28.

Bushby KM, Thambyayah M, Gardner-Medwin D. Prevalence and incidence of Becker muscular dystrophy. Lancet 1991; 337:1022–4.

Yazaki M, Yoshida K, Nakamura A al. Clinical characteristics of aged Becker muscular dystrophy patients with onset after 30 years. Eur Neurol 1999;42: 145–9.

Hermans MCE, Pinto YM, Merkies ISJ et al. Hereditary muscular dystrophies and the heart. Neuromuscul Disord 2010; 20:479–92

Monforte M, Mercuri E, Laschena F et al. Calf muscle involvement in Becker muscular dystrophy: when size does not matter. J Neurol Sci 2014; 347:301–4.

Doriguzzi C, Palmucci L, Mongini T et al. Exercise intolerance and recurrent myoglobinuria as the only expression of Xp21 Becker type muscular dystrophy. J Neurol 1993;240:269–71.

Schwartz M, Hertz JM, Sveen ML et al. LGMD2I presenting with a characteristic Duchenne or Becker muscular dystrophy phenotype. Neurology 2005; 64:1635–7.

Formes de l'enfant

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.

Hendriksen JG, Poysky JT, Schrans DG, Schouten EG, Aldenkamp AP, Vles JS. Psychosocial adjustment in males with Duchenne muscular dystrophy: psychometric properties and clinical utility of a parent-report questionnaire. J Pediatr Psychol. 2009 Jan-Feb;34(1):69-78.

Komoto J, Usui S, Otsuki S, Terao A. Infantile autism and Duchenne muscular dystrophy. J Autism Dev Disord. 1984 Jun;14(2):191-5

Hinton VJ, Fee RJ, De Vivo DC, Goldstein E. Poor facial affect recognition among boys with duchenne muscular dystrophy. J Autism Dev Disord. 2007 Nov;37(10):1925-33.

Hinton VJ, Nereo NE, Fee RJ, Cyrulnik SE. Social behavior problems in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Dev Behav Pediatr*. 2006 Dec;27(6):470-6

Cyrulnik SE, Fee RJ, Batchelder A, Kiefel J, Goldstein E, Hinton VJ. Cognitive and adaptive deficits in young children with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *J Int Neuropsychol Soc*. 2008 Sep;14(5):853-61

Steele M, Taylor E, Young C, McGrath P, Lyttle BD, Davidson B. Mental health of children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2008 Aug;50(8):638-9

Femmes transmettrices

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 correlation between skewed X inactivation in blood and serum creatine-kinase 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 dystrophin-competent 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.

Viggiano E, Picillo E, Ergoli M, Cirillo A, Del Gaudio S, Politano L. Skewed X-chromosome inactivation plays a crucial role in the onset of symptoms in carriers of Becker muscular dystrophy. *J Gene Med*. 2017 Apr;19(4)

Anatomopathologie

Chevron MP1, Tuffery S, Echenne B, Demaille J, Claustres M. Becker muscular dystrophy: demonstration of the carrier status of a female by immunoblotting and immunostaining. *Neuromuscul Disord*. 1992;2(1):47-50.

Haginoya K1, Yamamoto K, Iinuma K, Yanagisawa T, Ichinohasama Y, Shimmoto M, Suzuki Y, Tada K. Dystrophin immunohistochemistry in a symptomatic carrier of Becker muscular dystrophy. *J Neurol*. 1991 Oct;238(7):375-8.

Uro-Soste E, Fernandez C, Authier FJ, Bassez G, Butori C, Chapon F, Delisle MB, Dubourg O, Feasson L, Gherardi R, Lacroix C, Laquerriere A, Letournel F, Magy L, Maisonobe T, Marcorelles P, Maurage CA, Mezin P, Mussini JM, Penisson-Besnier I, Romero NB, Streichenberger N, Vallat JM, Viennet G, Vital A, Voit T, Boucharef W, Figarella-Branger D; Société française de myologie; Association française contre les myopathies. Management of muscle and nerve biopsies: expert guidelines from two French professional societies, Société française de myologie et de l'Association française contre les myopathies. *Rev Neurol (Paris)*. 2010 May;166(5):477-85.

Muscle Biopsy : a practical approach. V Dubrowitz, C Sewry, A Oldfors. Fourth edition , Saunders Ed 2013

Evaluation

Wang L, Chen M, He R, Sun Y, Yang J, Xiao L, Cao J, Zhang H, Zhang C. Serum Creatinine Distinguishes Duchenne Muscular Dystrophy from Becker Muscular Dystrophy in Patients Aged ≥3 Years: A Retrospective Study. *Front Neurol*. 2017 May 8;8:196.

Na SJ, Kim WJ, Kim SM et al. Clinical, immunohistochemical, Western blot, and genetic analysis in dystrophinopathy. *J Clin Neurosci* 2013;20:1099–105.

Beltran Papsdorf T, Howard JF, Chahin N. Late-onset Becker muscular dystrophy: Refining the clinical features and electrophysiological findings. *Muscle Nerve* 2015;15: 1–3.

Conway KM, Ciafaloni E, Matthews D, Westfield C, James K, Paramsothy P, Romitti PA. Application of the International Classification of Functioning, Disability and Health system to symptoms of the Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Disabil Rehabil*. 2018 Jul;40(15):1773-1780.

Yamada Y, Kawakami M, Wada A, Otsuka T, Muraoka K, Liu M. A comparison of swallowing dysfunction in Becker muscular dystrophy and Duchenne muscular dystrophy. *Disabil Rehabil*. 2018 Jun;40(12):1421-1425.

Tasca G, Iannaccone E, Monforte M et al. Muscle MRI in Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2012;22:100–6.

Atteinte cardiologique

Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2003;13:166-72.

Politano L, Nigro V, Nigro G, Petretta VR, Passamano L, Papparella S, Di Somma S, Comi LI. Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *JAMA*. 1996;275:1335-8.

Holloway SM, Wilcox DE, Wilcox A, Dean JC, Berg JN, Goudie DR, Denvir MA, Porteous ME. Life expectancy and death from cardiomyopathy amongst carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy in Scotland. *Heart*. 2008;94:633-6.

Hoogerwaard EM, van der Wouw PA, Wilde AA, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC, Majoor-Krakauer DF, van Essen AJ, Leschot NJ, de Visser M. Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 1999;9:347-51.

Ferlini A, Sewry C, Melis MA et al. X-linked dilated cardiomyopathy and the dystrophin gene. *Neuromuscul Disord* 1999; 9:339–46.

Melacini P, Fanin M, Angelini A et al. Cardiac transplantation in a Duchenne muscular dystrophy carrier. *Neuromuscul Disord* 1998;8:585–90.

Nigro G, Comi LI, Politano L, et al. Evaluation of the cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 1995;18:283-91.

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, Danieli GA, et al. Myocardial involvement is very frequent among patients affected with subclinical Becker's muscular dystrophy. *Circulation* 1996; 94:3168–75.

Hermans MCE, Pinto YM, Merkies ISJ et al. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord* 2010; 20:479–92

Atteinte pneumologique

Yuko Nakamura et col. *Brain & Development* 2018. Identification of sleep hypoventilation in young individuals with Becker muscular dystrophy: A pilot study.

Annane D, Orlikowski D, Chevret S. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders (Review).

Michelle Chatwin, Hui-Leng Tan, Andrew Bush, Mark Rosenthal, Anita Kay Simonds. Long Term Non-Invasive Ventilation in Children: Impact on Survival and Transition to Adult Care. *PLoS ONE* 10(5): e0125839

Lo Mauro A, Aliverti A. Physiology of respiratory disturbances in muscular dystrophies. *Breathe* 2016;12: 318–327.

Katharine Bushby, Richard Finkel, David J Birnkrant, Laura E Case, Paula R Clemens, Linda Cripe, Ajay Kaul, Kathi Kinnett, Craig McDonald, Shree Pandya, James Poysky, Frederic Shapiro, Jean Tomezsko, Carolyn Constantin, for the DMD Care Considerations Working Group*. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010; 9: 177–89.

Chiara Bersanini, Sonia Khirani, Adriana Ramirez, Frederic Lofaso, Guillaume Aubertin, Nicole Beydon, Michele Mayer, Kim Maincent, Michele Boule and Brigitte Fauroux Nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children with neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2012; 39: 1206–1212

Anesthésie

Segura LG, Lorenz JD, Weingarten TN, Scavonetto F, Bojanifá K, Selcen D, Sprung J. Anesthesia and Duchenne or Becker muscular dystrophy: review of 117 anesthetic exposures. *Paediatr Anaesth*. 2013 Sep;23(9):855-64.

Bush A, Dubowitz V. Fatal rhabdomyolysis complicating general anaesthesia in a child with Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1991;1:201–4.

Modalités de traitement

Viollet L, Thrush PT, Flanigan KM et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta blockers on the cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardio* 2012;110:98–102.

American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 2005;116:1569–73.

Finder JD. A 2009 perspective on the 2004 American Thoracic Society statement, “respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy”. *Pediatrics* 2009;123:S239–41.

Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010;9:177–89.

Rahbek J, Steffensen BF, Bushby K et al. 206th ENMC International Workshop: Care for a novel group of patients - adults with Duchenne muscular dystrophy Naarden, The Netherlands, 23-25 May 2014. *Neuromuscul Disord* 2015;25:727–38.

ANNEXE 2. LISTE DES PARTICIPANTS AU PNDS

Liste des rédacteurs

Cyril GOIZET (généticien)
Séverine JAFFRE (pneumologue)
France LETURCQ (généticien)
Armelle MAGOT (neurologue)
Guilhem SOLE (neurologue)
Karim WAHBI (cardiologue)
Ulrike WALTHER-LOUVIER (neuropédiatre)

Liste des participants à la relecture

Pierre AMBROSI (cardiologue)
Ralph BOULLE (Groupe d'Intérêt DMB AFM-Téléthon)
Claude CANCES (neuropédiatre)
Mireille COSSEE (généticien)
Claire DELLECI (Médecin MPR)
Stéphane DEBELLEIX (pneumologue)
Denis DUBOC (cardiologue)
Leonard FEASSON (médecin MPR)
Karima GHORAB (neurologue)
Jesus GONZALES (pneumologue)
Raul JUNTAS-MORALES (neurologue)
Xavier IRIART (cardiologue)
Claudio LLONTOP (pneumologue)
Pierre MAILLET (médecin généraliste)
Pascale MARCORELLES (anatomopathologiste)
Sandra MERCIER (généticien)
Yann PEREON (neurologue)
Sylviane PEUDENIER (neuropédiatre)
Patricia REANT (cardiologue)
Claudio RABEC (pneumologue)
François RIVIER (neuropédiatre)

Jon Andoni URTIZBEREA (médecin MPR)

Sandrine SEGOVIA-KUENY (directrice médicale AFM-Téléthon)

ANNEXE 3. SCORES DE BROOKE ET VIGNOS

Score de Brooke (Brooke Upper Extremity Functional Rating Scale)

Évaluation des membres supérieurs (déficience-incapacité).

Ce score est constitué de six épreuves de passation rapide, il ne nécessite qu'un verre d'eau, un crayon et une pièce de monnaie.

Le sujet...

1. Partant de la position bras le long du corps, peut lever le bras à la verticale en touchant la tête.
2. Peut seulement mettre la main sur la tête, en fléchissant le coude.
3. Ne peut mettre la main sur la tête, mais peut porter un verre d'eau à la bouche (à deux mains si nécessaire).
4. Peut lever les mains à la bouche, mais ne peut porter un verre d'eau à la bouche, ou ramasser une pièce de monnaie sur la table.
5. Ne peut pas porter la main à la bouche, mais peut tenir un crayon.
6. Aucune fonction usuelle de la main.

Référence :

Brooke M.H., Fenichel G.M., Griggs R.C., Mendell J.R., Moxley R., Miller J.P., Province M.A. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the "power" of therapeutic trials based on the natural history. Muscle Nerve 1983, 6(2): 91-103.

Grades Fonctionnels de Vignos

Cet outil correspond à une analyse en 10 grades des capacités de la marche.

1. Marche et monte les escaliers sans aide.
2. Marche et monte les escaliers à l'aide d'une rampe.
3. Marche et monte les escaliers lentement à l'aide d'une rampe (plus de 12 secondes pour 4 marches standard).
4. Marche sans aide technique et se lève d'une chaise, mais ne peut pas monter les escaliers.
5. Marche sans aide technique mais ne peut pas monter les escaliers ni se lever d'une chaise.
6. Marche avec une aide technique ou marche indépendamment avec des orthèses longues.

7. Marche avec de longues orthèses mais a aussi besoin d'une aide technique pour préserver son équilibre.
8. Se tient debout avec des orthèses mais ne peut pas marcher même avec aide technique.
9. Est astreint au fauteuil roulant.
10. Est confiné au lit.

Référence :

Vignos P.J. Jr, Spencer G.E. Jr, Archibald K.C. Management of progressive muscular dystrophy in childhood. JAMA 1963, 184: 89-96

ANNEXE 4. QUESTIONNAIRE PNEUMOLOGIQUE

VOTRE RESPIRATION

Etes-vous essoufflé ou gêné pour respirer ? OUI NON

Si oui, à l'effort ? OUI NON

Au repos ? OUI NON

Allongé à plat dans le lit ? OUI NON

Avez vous noté que vous avez du changer votre position de sommeil et dormir sur le côté ?
OUI NON

Avez vous noté moins de puissance dans votre voix ? OUI NON

VOTRE SOMMEIL

Avez vous noté une dégradation de votre sommeil ? OUI NON

Avez vous des réveils nocturnes ? OUI NON

Vous sentez vous reposé le matin au réveil ? OUI NON

Avez vous du mal à vous endormir ? OUI NON

Ronflez vous ? OUI NON

Si vous ronflez, avez vous noté une diminution de vos ronflements dernièrement ? OUI NON

Avez vous des réveils avec sensation d'étouffement ? OUI NON

Avez vous mal à la tête en vous réveillant le matin ? OUI NON

Avez vous besoin de vous réveiller la nuit pour aller uriner ? OUI NON

Merci de remplir ce questionnaire

ECHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Consignes de passation :

Afin de pouvoir mesurer chez vous une éventuelle somnolence dans la journée, voici quelques situations relativement usuelles, où nous vous demandons d'évaluer le risque de vous assoupir.

Aussi, si vous n'avez pas été récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment cette situation pourrait vous affecter.

Pour répondre, utilisez l'échelle suivante en choisissant le chiffre le plus approprié pour chaque situation :

0 = ne somnolerait jamais 2 = chance moyenne de s'endormir

1 = faible chance de s'endormir 3 = forte chance de s'endormir

Situation	Chance de s'endormir
Assis en train de lire	[]
En train de regarder la télévision	[]
Assis, inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion)	[]
Comme passager d'une voiture (ou transport en commun) roulant sans arrêt pendant une heure	[]
Allongé l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	[]
Etant assis en parlant avec quelqu'un	[]
Assis au calme après un déjeuner sans alcool	[]
Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes	[]
TOTAL	[]

ANNEXE 5. PRISE EN CHARGE MPR (DOCUMENT COMPLET)

1. Entretien de la souplesse musculaire et articulaire segmentaire et rachidienne à visée antalgique par des mobilisations passives et des étirements, de la préparation et de la récupération à l'effort et de stimulation proprioceptive : étirement, posture etc. Il faut noter que dans ces pathologies l'échauffement est essentiel pour bien préparer le muscle.

- Travail en ouverture des membres supérieurs en passif, actif aidé et actif
- Souplesse du rachis dans le plan frontal, horizontal et sagittal
- Etirement des membres inférieurs

2. Entretien de la force segmentaire et rachidienne afin d'améliorer les capacités statiques par un bon contrôle musculaire (ou feedforward) le plus efficace possible, travail analytique et fonctionnel en faible résistance et en endurance (<30% force max. Le travail en concentrique dynamique ou isométrique est recommandé car moins tensionnel.

- Travail en irradiation et en chaînes musculaires
- Travail de prise de conscience de la posture
- Travail de renforcement axial (stabilisation rachidienne, gainage, abdominaux, dissociation de ceinture, ...), de stratégie de hanche
- Travail de renforcement segmentaire fonctionnel et sur machine (squat, fente avant etc...)

3.- Travail d'équilibre statique et dynamique dans les différentes positions (assis, positions intermédiaires des niveaux d'évolution motrice et debout en stimulant les compensations) afin d'optimiser les afférences périphériques : travail proprioceptif, changements de polygone de sustentation, déséquilibres extrinsèques, mises en situations, ...

- Travail en position de quadrupédie en alternant les mouvements de bras et de jambes, travail en fente avec balancier, etc...
- Descente au sol et remontée de façon contrôlée
- Marche dans différentes directions, en changeant le polygone de sustentation, en croisant les membres inférieurs
- Travail statique et dynamique sur sol instable en associant des déséquilibres extrinsèques

4. Travail aérobie :

- Périmètre de marche sur tapis et à l'extérieur
- Cycloergomètre/elliptique/steppeur

5. Entretien des capacités fonctionnelles :

- Travail des activités quotidiennes altérées et travail de précision des membres supérieurs et inférieurs
- Travail des transferts, des changements de positions en assurant la stabilité entre deux positions, relever du sol, etc...
- Travail de verticalisation`
- Travail du schéma de marche
- Travail du périmètre de marche
- Escaliers

6. Prévention du risque de chute et conseils concernant :

- le domicile
- le matériel de verticalisation
- une aide technique éventuelle lors de la marche instable
- utilisation d'un releveur ou d'une attelle de genou si déficit musculaire
- apprentissage du relever du sol, au patient et à sa famille et des techniques de manutention, à l'aidant.

7. Promotion de l'activité physique adaptée, de l'auto rééducation, des postures, des auto étirements, des exercices de renforcements doux, ...

8. Antalgie : Elle est mise en œuvre au coup par coup, en fonction des nécessités. Elle fait appel à de nombreuses techniques : électro-physiothérapie antalgique (type TENS), massages, balnéothérapie, prise en charge de la douleur neuropathique...

ANNEXE 6. EXEMPLE D'ORDONNANCE DE PRISE EN CHARGE KINESITHERAPIQUE

Kinésithérapie des 4 membres et du dos pour prise en charge d'une maladie de Becker.

Objectifs

- 1. entretien de la souplesse articulaire et musculaire segmentaire et rachidienne** (étirements, postures, gymnastique orthopédique, travail en ouverture des membres supérieurs, prise de conscience de la posture)
- 2. entretien musculaire segmentaire et rachidien** (travail analytique et fonctionnel, en résistance doux et en endurance, travail des stabilisateurs de l'axe : abdos spinaux)
- 3. travail de l'équilibre statique et dynamique** (assis, positions intermédiaires des niveaux d'évolution motrice et debout en stimulant les afférences sensorimotrices et la stratégie de hanche etc.)
4. Entretien des capacités cardio-respiratoires (travail aérobie)
5. **Entretien des capacités fonctionnelles** (gestion des AVQ, motricité fine, transferts, verticalisation, marche, escaliers, prévention du risque de chute et relevé du sol)
- 6. Prévention du risque de chute** (apprentissage de l'utilisation de l'aide technique éventuelle, apprentissage du relever du sol et conseils sur la sécurisation du domicile)
- 7. Surveillance respiratoire** (techniques de désencombrement, entretien des volumes respiratoires, travail du diaphragme et éducation à l'aspiration buccale aux aidants si nécessaire)
- 8. Antalgie** (TENS, massage, balnéo, etc...)

ANNEXE 7. PRISE EN CHARGE EN ERGOTHERAPIE (DOCUMENT COMPLET)

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

- articulaire : amplitudes articulaires
- fonctionnel : gestuelle, force et fatigabilité, préhensions, espace de capture, écriture, manipulation d'outils scolaires, repas, loisirs...
- de l'autonomie et de l'environnement

Les résultats du bilan d'ergothérapie déterminent les indications des aides techniques et d'aménagement de l'environnement. Un dossier de demande de 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 médecin et l'assistante sociale. Il se compose d'une prescription, de devis (au moins deux) et d'un avis technique.

Les aides techniques pour le déplacement

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

- FRM

Il est indiqué dès que le périmètre de marche est réduit et/ou la fatigabilité importante. L'usage du FRM doit permettre d'améliorer l'accès aux AVQ et aux loisirs, mais il n'est pas incompatible (et ne doit pas systématiquement se substituer) avec le maintien de la déambulation et de son entretien par de l'APA

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 l'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 et le maintien d'un large cercle d'autonomie en sécurité et en épargnant la fatigue. Là encore, il ne se substitue pas au maintien de la marche et de son entretien.

- FRE

Le FRE peut être simple (AA1), multiposition et/ou verticalisateur (AA2). Son indication dépend de la pathologie, de l'âge, de l'état orthopédique et des habitudes de vie. Un FRE avec lift facilite 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 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 au contrôle de l'environnement. Une commande tierce personne est à prévoir dès que le patient présente des moments de dépendance sévère où il ne peut plus conduire son fauteuil, ou encore 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 peuvent être adaptés sur le fauteuil. L'ajout d'une tablette est utile dans les activités de la vie quotidienne (travail, loisirs, repas...) et dans les déplacements à l'extérieur (domicile, école, travail...). Il faut également prévoir des fixations pour transporter l'ordinateur, ainsi qu'un éclairage, souvent nécessaires.

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, douche à l'italienne
- les loisirs : vélo-poussoir, hypocampe, joelette, quad aménagé, handi-ski...
- les transferts : lève-malade sur roulettes, ou 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 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, leur revêtement. L'aménagement peut prévoir :

- Baignoire et/ou douche, sièges élévateurs de baignoire, transat de baignoire, table de change...

- 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. Dans l'optique d'une prise en charge financière, aucun achat/aménagement ne doit débiter 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 décaisser.

Aménagement du lieu de scolarité ou de travail

Pour l'école, les aménagements matériels, humains et pédagogiques sont décidés dans le cadre du PPS. Dans le milieu professionnel, l'implication du médecin du travail est fondamentale. Ils peuvent concerner :

- L'accessibilité extérieure (plan inclinés, ascenseur...) et intérieure (couloir)
- Les WC (cuvette adaptée, table de change)
- Le bureau (adapté ou réglable en hauteur)
- Le matériel informatique : souris adaptée (trackball, track-stick, ...), ordinateur, imprimante, scanner, logiciels spécifiques (reconnaissance vocale, clavier à l'écran avec prédiction mots...)

ANNEXE 8. LISTE DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE

Type de structure	Intitulé de la structure	Services	Etablissement d'hébergement ou Etablissement Coordinateur	N° et rue	Département	Commune
Centre de Référence Coord. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Bordeaux, Hopital Pellegrin - Tripode	Place Amélie Raba-Léon	33076	Bordeaux
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU Angers	4 rue Larrey	49933	Angers
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)	Consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants	330 avenue de Grande Bretagne - TSA 70034	31059	Toulouse
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Martinique - Hôpital P. Zobda-Quitman	Route de Chateauboeuf - Quartier La Meynard - CS	97261	Fort-de-France, Martinique
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)	Consultation neuromusculaire adulte	CHU de Toulouse - Hôpital Pierre-Paul Riquet	Place du Docteur Baylac	31059	Toulouse

Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHRU Brest, Hôpital de la Cavale Blanche	Boulevard Tanguy Prigent	29609	Brest
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU Nantes, Hôtel-Dieu	1 Place Alexis-Ricordeau	44093	Nantes
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHRU de Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac	80, rue Augustin Fliche	34295	Montpellier
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)	Consultation neuromusculaire adulte	CHU de Nîmes	4 Rue du Professeur Robert Debré	30029	Nîmes
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert	20 boulevard du Général Maurice Guillaudot	56017	Vannes
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Poitiers	2 rue de la Milétrie	86021	Poitiers

Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU Rennes, Hôpital de Pontchaillou	2 Rue Henri le Guilloux	35000	Rennes
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CH de la côte Basque	13 Avenue de l'Interne Jacques Loeb	64100	Bayonne
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)	Consultation neuromusculaire adulte	CHU de Pointe à Pitre/ Abymes	Route de Chauvel	97139	Les Abymes
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHRU de Tours - Hôpital Trousseau	Avenue de la République, Chambray-lès-Tours	37044	Tours
Centre de Référence Coord. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation neuromusculaire adulte	Hôpital de la Pitié Salpêtrière, APHP	47-83 Boulevard de l'Hôpital	75013	Paris
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation neuromusculaire adulte, Consultation neuromusculaire pédiatrique	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre	1 Avenue Molière	67200	Strasbourg

Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation pédiatrique	neuromusculaire	CHU Paris Est - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau	26 avenue du Docteur Arnold Netter	75571	Paris
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation adulte	neuromusculaire	Hôpital de la Pitié Salpêtrière, APHP	47-83 Boulevard de l'Hôpital	75013	Paris
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation adulte	neuromusculaire	CHR Lille - Hôpital Salengro	2 avenue Oscar Lambret	59000	Lille
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation adulte	neuromusculaire	CHU Reims - Hôpital Sébastopol	48 rue de Sébastopol	51100	Reims
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation adulte	neuromusculaire	CHU Henri Mondor	51, avenue du Mal de Lattre de Tassigny	94010	Créteil
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation pédiatrique	neuromusculaire	CHU Necker-Enfants Malades	149 rue de Sèvres	75015	Paris
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation pédiatrique	neuromusculaire	CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois	Rue du Morvan	54511	VANDOEUVRE-LÈS-NANCY

Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation adulte	neuromusculaire	CHU de Nancy - Hôpital Central	29 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny CO n°34	54035	Nancy
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation adulte	neuromusculaire	CHU Paris IdF Ouest, Hôpital Rayond Poincaré AHP	104 boulevard Raymond Poincaré	92380	Garches
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation pédiatrique	neuromusculaire	CHU de Reims - American Memorial Hospital	49 Rue Cognacq Jay	51092	Reims
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation pédiatrique	neuromusculaire	CHRU Lille - Hôpital Swynghedaw	2, avenue Oscar Lambret	59037	Lille
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation adulte	neuromusculaire	Hôpital Cochin - AHP	27 rue du Faubourg Saint-Jacques	75014	Paris
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation pédiatrique	neuromusculaire	CHRU Dijon - Hôpital Le Bocage	1 Boulevard Jeanne D'Arc	21000	Dijon
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation adulte	neuromusculaire	CHU Dijon, Hôpital F. Mitterand	14 rue Paul Gaffarel	21079	Dijon

Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU Caen	Avenue Côte de Nacre	14033	Caen
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	Hôpital Marin de Hendaye AHPH	Route de la Corniche	64700	Hendaye
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU Besançon, Hôpital Jean Minjoz	3 Boulevard Alexandre Fleming	25030	Besançon
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU d'Amiens - Hôpital Nord	Place Victor Pauchet	80054	Amiens
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle	1 Rue de Germont	76031	Rouen Cedex
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation neuromusculaire pédiatrique	CSSR - Marc Sautelet de Villeneuve d'Ascq	10 rue du Petit Boulevard	59650	Villeneuve d'Ascq
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation neuromusculaire adulte	CHU d'Amiens - Hôpital Sud	Avenue René Laennec	80480	Amiens

Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation neuromusculaire adulte	CHU Paris Est - Hôpital Rothschild	5 rue Santerre	75012	Paris
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation neuromusculaire adulte	CHRU de Tours - Hôpital Trousseau	Avenue de la République, Chambray-lès-Tours	37044	Tours
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France	Consultation neuromusculaire adulte	CHU Paris Est - Hôpital Tenon	4 rue de la Chine	75020	Paris
Centre de Référence Coord. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU Timone, AP-HM	264, rue Saint Pierre	13005	Marseille
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Saint-Etienne, Hôpital Bellevue	25 boulevard Pasteur	42055	Saint Etienne
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Lyon HCL - GH Est	59 boulevard Pinel	69677	Lyon-Bron

Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes	Consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Nice - Hôpital Lenval (GCS)	57, Avenue de la Californie	06202	Nice
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes	Consultation neuromusculaire adulte	Hôpital Pasteur2	30 avenue Voie Romaine	06000	Nice
Centre de Référence Const. MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	Groupe Hospitalier Sud Réunion GHSR	Terre Rouge Boissy	97400	La Réunion
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes	Consultation neuromusculaire adulte	Hôpital d'Instruction des Armées de Toulon	2 Boulevard Sainte-Anne	83000	Toulon
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes	Consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing	1, Place Lucie Aubrac	63003	Clermont-Ferrand
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes	Consultation neuromusculaire adulte	CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital Gabriel Montpied	58 rue Montalembert	63003	Clermont-Ferrand

Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes	Consultation neuromusculaire adulte	CHU de Grenoble - Hôpital Albert Michallon	Boulevard de la Chantourne	38043	Grenoble
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes	Consultation neuromusculaire adulte	Centre Hospitalier Félix Guyon CHFG	Allée des Topazes	97400	La Réunion
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes	Consultation neuromusculaire pédiatrique	Hôpital d'Enfants ASFA	60 Rue Bertin	97400	La Réunion
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes	Consultation neuromusculaire adulte	CH de Cannes	15 Avenue des Broussailles	6400	Cannes
Centre de Compétences MNM	Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant	Quai Yermolof - Cs 10217	38043	Grenoble

ANNEXE 9. ADRESSES ET SITES INTERNET UTILES

PNDS disponible sur : www.has-sante.fr (rubrique ALD)

Association Française contre les Myopathies : <https://www.afm-telathon.fr/association>

Association des paralysés de France : <https://www.apf-francehandicap.org/>

Orphanet <http://www.orphanet.net/> rubrique maladie de Becker

Plateforme d'information et d'orientation des maladies rares en Pays de La Loire
<http://www.neurologie-genetique-chu-angers.fr/partenaires/la-plateforme-regionale-d-information-et-d-orientation-des-maladies-rares/>

Site Myoinfo de l'AFM : ([https://www.afmtelethon.fr/sites/default/files/flipbooks/zoom sur. la dystrophie musculaire de becker/files/html5/index.html](https://www.afmtelethon.fr/sites/default/files/flipbooks/zoom_sur_la_dystrophie_musculaire_de_becker/files/html5/index.html))

Manuel MFM_ (<http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/Manuel-Utilisateur-MFM.pdf>),

Maison Départementale des Personnes handicapées <http://www.mdph.fr/>

