



Duchenne  
Parent  
Project  
aps

[WWW.PARENTPROJECT.IT](http://WWW.PARENTPROJECT.IT)

# DIAGNOSTIC ET GESTION DE LA DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE BECKER

*Guide destiné  
aux familles*

Création et organisation du projet **Parent Project aps**  
Coordination des textes **Elena Pegoraro**

Traduit et publié en partenariat avec :



*Mis à jour en février 2021*

**CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ AVEC LA CONTRIBUTION DE :**

**DOCTEURE RACHELE ADORISIO**

**DIPLOMÉE EN CHIRURGIE CARDIAQUE, CARDIOLOGIE ET TRANSPLANTATION CŒUR POUMON, U.O.C UNITÉ  
D'INTERVENTIONS COMPLEXES INSUFFISANCE CARDIAQUE, TRANSPLANTATION ET ASSISTANCE MÉCANIQUE  
CARDIORESPIRATOIRE - HÔPITAL PÉDIATRIQUE BAMBINO GESÙ - IRCCS**

**DOCTEUR LUCA BELLO**

**DIPLOMÉ EN NEUROSCIENCES - UNIVERSITÉ DE PADOUE**

**DOCTEURE SIMONA BERTOLI**

**ICANS, DIPLOMÉE EN SCIENCES DE L'ALIMENTATION, LA NUTRITION ET L'ENVIRONNEMENT - UNIVERSITÉ DE MILAN ET  
OBESITY UNIT - INSTITUT AUXOLOGIQUE ITALIEN DE MILAN**

**DOCTEURE MARIANNA CICIENIA**

**DIPLOMÉE EN CHIRURGIE CARDIAQUE, CARDIOLOGIE ET TRANSPLANTATION CŒUR POUMON, U.O.C UNITÉ  
D'INTERVENTIONS COMPLEXES CARDIOLOGIE ET ARYTHMOLOGIE SAN PAOLO - HÔPITAL PÉDIATRIQUE BAMBINO GESÙ -  
IRCCS**

**PROF. GIACOMO COMI**

**U.O.C DE NEUROLOGIE - FONDATION IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLYCLINIQUE**

**DOCTEURE ADELE D'AMICO**

**UNITÉ DES MALADIES NEUROMUSCULAIRES ET NEURODÉGÉNÉRATIVES - HÔPITAL PÉDIATRIQUE BAMBINO GESÙ**

**DOCTEURE GRAZIA D'ANGELO**

**UNITÉ DE RÉHABILITATION DE MALADIES NEUROMUSCULAIRES - INSTITUT SCIENTIFIQUE IRCCS E. MEDEA, BOSISIO PARINI  
LECCO**

**PROFESSEURE ALESSANDRA FERLINI**

**UNITÉ DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE - UNIVERSITÉ DE FERRARE**

**DOCTEURE FERNANDA FORTUNATO**

**UNITÉ DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE - UNIVERSITÉ DE FERRARE**

**DOCTEURE ESTER GIAQUINTO**

**SERVICE DIÉTÉTIQUE ET NUTRITION - HÔPITAL M. BUFALINI, CESENA**

**PROF. GIOVANNI IOLASCON**

**DÉPARTEMENT MULTIDISCIPLINAIRE DE SPÉCIALITÉS MÉDICALES - CHIRURGIE ET ODONTOLOGIE**

**UNIVERSITÉ DE CAMPANIE LUIGI VANVITELLI**

**PROFESSEURE ELENA PEGORARO**

**DIPLOMÉE EN NEUROSCIENCES - UNIVERSITÉ DE PADOUE**

**PROF. FABRIZIO RACCA**

**SERVICE ANESTHÉSIE ET RÉANIMATION - AON SS ANTONIO BIAGIO E CESARE ARRIGO DI ALESSANDRIA**

**PROF. ANDREA VIANELLO**

**UOC PHYSIOPATHOLOGIE RESPIRATOIRE - HÔPITAL UNIVERSITAIRE DE PADOUE**

**NOUS REMERCIONS D'AVOIR PARTICIPÉ À LA RÉALISATION DE CE DOCUMENT :**

**DR GIOVANNI BARANELLO**

**DRE MICHELA BASSANO**

**DR CLAUDIO CURCI**

**DRE RAMONA SILVANA DE AMICIS**

**DRE ELEONORA DIELLA**

**DR ANDREA FOPPIANI**

**DRE SANDRA GANDOSSINI**

**DRE FRANCESCA GUALANDI**

**DRE SARA LIGUORI**

**DR ANTIMO MORETTI**

**DR MARCO PAOLETTA**

**DR SIMONE RAVELLI**

**DRE PAOLA SABELLA**

**DRE ANNAMARIA RUSSO**

<b>PAGE 05</b>	<b>1 INTRODUCTION</b>
<b>PAGE 07</b>	<b>2 DIAGNOSTIQUER LA DMB</b>
<b>PAGE 18</b>	<b>3. DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE</b>
<b>PAGE 26</b>	<b>4 GESTION NEUROMUSCULAIRE</b>
<b>PAGE 31</b>	<b>5. SANTÉ OSSEUSE</b>
<b>PAGE 36</b>	<b>6. RÉHABILITATION NEUROMOTRICE</b>
<b>PAGE 42</b>	<b>7 GESTION RESPIRATOIRE</b>
<b>PAGE 47</b>	<b>8 GESTION CARDIAQUE</b>
<b>PAGE 52</b>	<b>9 ANESTHÉSIE ET SÉDATION</b>
<b>PAGE 56</b>	<b>10 GESTION DES URGENCES</b>
<b>PAGE 60</b>	<b>11 GESTION DE LA NUTRITION</b>
<b>PAGE 64</b>	<b>12 ASPECTS PSYCHOLOGIQUES</b>
<b>PAGE 68</b>	<b>13 ASPECTS SOCIAUX</b>

Introduction

## **Dystrophie musculaire** de Becker

*Actuellement, il n'existe pas véritablement de traitement de la dystrophie musculaire de Becker (DMB) ; cependant, il existe, et c'est bien de le rappeler, de nombreux traitements en mesure d'améliorer, même considérablement, les conditions cliniques des patients et leur qualité de vie. En effet, au cours des dix dernières années, la recherche scientifique a fait de grands pas en avant et, c'est justement pour être prêts à utiliser le mieux possible les nouveaux traitements, qu'il est très important d'obtenir un diagnostic rapidement et de s'efforcer de préserver la force et la fonction musculaire.*

*Historiquement, la DMB a toujours été vue comme une « forme moins grave » de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), en utilisant la même approche clinique. Avec le temps, il a semblé nécessaire de considérer la DMB comme une pathologie à part entière pour diverses raisons. D'un côté à la demande des patients et de leurs familles, bien conscients des différences ; de l'autre parce que les nouveaux traitements de plus en plus nombreux permettent désormais d'adopter des approches de la DMD et de la DMB différentes, plus spécifiques et ciblées.*

*Ce guide veut répondre à ces besoins, et se propose de fournir aux patients DMB et à leurs familles un instrument agile, mais pas moins précis, contenant des informations sur les différents aspects de la pathologie : physiothérapeutiques, psychologiques, cardiologiques et pneumologiques pour n'en citer que quelques-uns.*

*Les recommandations cliniques mentionnées dans ce guide, sont mises à jour et sont issues du travail collaboratif entre les spécialistes des maladies neuromusculaires et Parent Project aps.*

**Antonio Bellon**  
Parent Project aps

# 2



**DIAGNOSTIQUER LA DMB**

## DIAGNOSTIQUER LA DMB

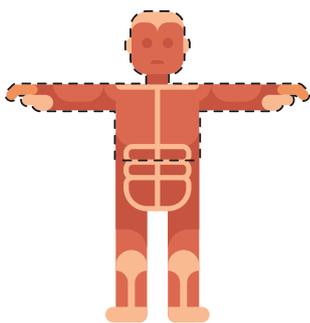
Le parcours qui conduit au diagnostic d'une maladie neuromusculaire est toujours difficile et délicat, aussi bien du côté du patient et de sa famille, que du côté du médecin et du personnel médical. En effet, la nature chronique et souvent invalidante des maladies neuromusculaires accorde une grande importance à la pose de diagnostics différents, même les plus subtiles, selon les différentes formes de maladies neuromusculaires. Tout cela s'inscrit dans un cadre d'une grande complexité, aussi bien en raison du grand nombre (croissant) de maladies musculaires décrites, que de l'ample variabilité d'expressions cliniques de chacune de ces formes (parfois, présence de mutations génétiques similaires ou identiques), également au sein d'une même famille.

Il n'est donc pas surprenant que le parcours conduisant au diagnostic soit souvent très long, avec une série de lourdes retombées sur la vie des patients : anxiété, incertitudes, contrôles parfois invasifs, investissements en temps et en argent pour les déplacements et les visites. Pouvoir poser un diagnostic neuromusculaire précis met fin, d'un côté, à cette odyssee diagnostique, et de l'autre, pose de nouvelles questions telles que, l'évolution de la pathologie, la gestion clinique dans le temps, les éventuelles complications, la consultation de génétique de la famille et des enfants à naître, les approches de soins et de thérapies.

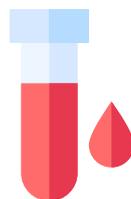
Ces observations étant valables pour les maladies neuromusculaires en général, la DMB ne fait pas exception. Dans ce chapitre, nous reverrons sur quels symptômes ou signes le spécialiste en maladies neuromusculaires (neurologue, neurologue pédiatre, neuropsychiatre infantile ou autre) développe une suspicion clinique de DMB ; quels sont les contrôles qui confirment cette suspicion ; et quelles sont les retombées et les résultats du parcours diagnostique sur les différents aspects de la vie quotidienne des patients, et nous accorderons également un moment d'attention, notamment au moment délicat de la communication du diagnostic.

### SUSPICION DE DMB

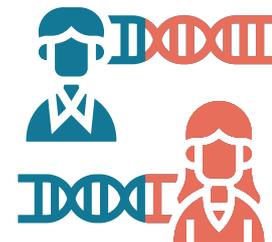
La première suspicion clinique de DMB peut résulter principalement de trois types d'observations cliniques :



Un déficit de la force des muscles du bassin et fémoraux ;



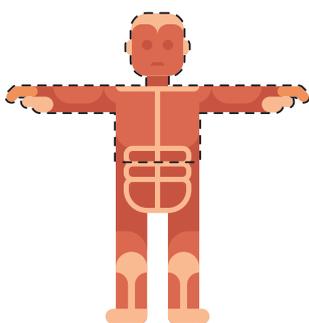
une découverte fortuite de l'élévation de la créatine kinase (CK) dans le sang ;



une histoire familiale positive à la DMB (ou à une pathologie neuromusculaire non encore caractérisée).

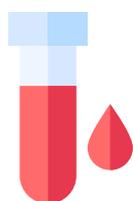
Avant d'analyser dans le détail ces différentes observations et leurs implications, il est bien de rappeler l'extrême variabilité du spectre phénotypique (c'est-à-dire de signes cliniques) de la DMB. En effet, des personnes de n'importe quel âge, et présentant une santé fonctionnelle très différente, peuvent entrer dans la définition de la DMB. Les cadres cliniques possibles englobent des personnes parfaitement normales ou qui ne présentent que des douleurs musculaires ou des crampes après l'effort, et d'autres souffrant d'un déficit musculaire marqué par la perte de la marche, et dans les cas les plus sévères, également d'un important déficit fonctionnel des membres supérieurs. Par conséquent, il est possible que, les patients pédiatriques ou les adultes nécessitent l'attention d'un médecin parce qu'ils présentent les symptômes d'un déficit musculaire, mais aussi que le diagnostic soit posé chez des personnes pour qui la symptomatologie doit encore se développer à cause du jeune âge du patient. La symptomatologie pourrait même ne jamais se développer, s'agissant d'une forme particulièrement modérée de dystrophinopathie.

## DÉFICIT MUSCULAIRE



Le déficit musculaire est le symptôme ou le signe principal de toutes les maladies musculaires. Dans les dystrophies musculaires, ce déficit est dû à la dégénération des fibres musculaires contractiles, et à leur substitution progressive par un tissu fibreux (cicatriciel) non contractile. Les muscles les plus touchés par le déficit musculaire dans la DMB sont ceux de la ceinture pelvienne et les muscles fémoraux ainsi que les muscles axiaux de la colonne vertébrale, surtout au niveau des lombaires. Le déficit musculaire qui en résulte rend difficiles et fatigantes surtout les activités telles que la course, la montée d'escaliers, et se relever du sol ou d'une chaise. En général,

la DMB, qui à la différence de la DMD, apparaît plus tardivement, permet d'acquérir, au cours des premières années de la vie, la capacité de faire ces activités de manière tout à fait normale, tandis que les difficultés motrices commencent à apparaître durant le jeune âge ou à l'âge adulte.



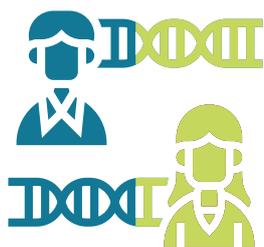
## DÉCOUVERTE FORTUITE DE L'ÉLEVATION DE LA CRÉATINE KINASE CK

La CK (également appelée créatine phosphokinase CPK), est une enzyme musculaire, dont les niveaux anormalement élevés dans le sang, sont un signe très sensible de lésion musculaire de n'importe quelle nature. Chez les patients atteints de DMB, la CK est souvent très élevée : si les valeurs normales maximales indiquées par les laboratoires d'analyse tournent autour de 200-300 unités par litre (U/L), dans la plupart des cas de DMB, la valeur de CK est de l'ordre de milliers. Les patients atteints de DMD, chez qui la lésion musculaire est plus sévère, présentent, généralement, au moment du diagnostic (autour de 2 à 5 ans de vie) des valeurs de 10 000-20 000 U/L, qui ont ensuite tendance à diminuer avec le temps, tout en restant très variables d'une mesure à l'autre, et en augmentant considérablement en cas d'efforts musculaires intenses. Chez les patients atteints de DMD en fauteuil roulant, les valeurs de CK se réduisent à quelques centaines ou milliers, et reviennent à la normale chez les patients souffrant d'un déficit musculaire très avancé, expression de la grave atrophie musculaire et d'immobilité. Pour la DMB, les valeurs de CK observées sont en général plus basses, même si elles peuvent atteindre les mêmes niveaux que la DMD, surtout chez les enfants, et après l'effort. En général, elles sont également plus constantes au cours de la vie, et leurs tendances à diminuer dans les stades avancés de la pathologie est moins marquée, dans la mesure où les patients DMB atteignent rarement le niveau d'une extrême atrophie musculaire que les patients DMD au stade avancé. Cependant, il convient de préciser que les valeurs de CK chez les enfants et les jeunes atteints de DMB sont rarement le signe d'une évolution plus ou moins bénigne de la pathologie. Enfin, même si les valeurs de CK, chez les personnes qui marchent, sont normalement extrêmement rares, il est possible d'en observer, surtout au repos ou dans les formes asymptomatiques.

La DMB présentant souvent une longue phase présymptomatique, il est tout aussi fréquent que l'élévation de la CK soit la première donnée qui fasse soupçonner une pathologie musculaire. Chez les enfants, jusqu'à 5 ans, avant la grande école, chez qui la CK présente des valeurs très élevées de manière stable (10 000 U/L ou plus), la suspicion de DMD est prioritaire et il existe des directives claires qui prescrivent la recherche de délétions et de duplications du gène codant la dystrophine, comme premier examen à effectuer, avant de demander l'avis d'un spécialiste des maladies neuromusculaires. Chez les enfants de plus de 5 ans et les garçons plus grands et/ou avec des valeurs de CK moins élevées (1000-10 000 U/L), la DMB est certainement (chez les garçons) l'une des premières hypothèses à envisager, mais le parcours de diagnostic, par rapport à la DMD, est moins défini et davantage orienté sur le patient lui-même, en fonction des indications du spécialiste des maladies neuromusculaires. L'analyse du gène codant la dystrophine pourrait être le premier examen à effectuer si les caractéristiques cliniques sont **indicatives** : par exemple, l'hypertrophie des mollets, l'hypertrophie des cuisses, caractéristiques de la marche. Toutefois, pour d'autres cas, il serait peut-être plus indiqué de faire une biopsie musculaire (voir la section sur le diagnostic différentiel).

L'élévation de la CK apparaît souvent dans d'autres contrôles effectués pour différents motifs : analyses de routine, hospitalisations pour infections, traumatismes ou autres pathologies intercurrentes, examens préopératoires pour interventions chirurgicales, etc. Il est important de souligner que lorsque la lésion musculaire est importante et que la CK dépasse approximativement 1000 U/L, les enzymes, aspartate-aminotransférase et alanine-aminotransférase (AST et ALT), qu'elles dérivent du tissu musculaire ou du tissu hépatique, sont aussi sensiblement élevées. Dans ces cas, il est important de connaître l'origine musculaire de l'augmentation de l'AST et de l'ALT, lorsqu'elle est simultanée à l'augmentation de la CK pour ne pas soumettre le patient à des contrôles inutiles au niveau hépatique, parfois invasifs.

## HISTOIRE FAMILIALE



Heureusement, il est de plus en plus rare que les femmes sachant qu'elles ont des frères, des oncles ou des cousins de la branche maternelle atteints de DMB, décident de vivre une grossesse avant de consulter un généticien ou au moins leur médecin généraliste. Toutefois, s'il se présentait en premier un déficit de la force musculaire ou une élévation de la CK, que l'anamnèse révèle la présence dans la famille d'un cas de DMB avec degré de parenté compatible avec une transmission par la mère, il serait judicieux d'orienter les recherches moléculaires directement sur la mutation spécifique éventuellement connue dans la famille. Chez les hommes asymptomatiques,

qui découvrent qu'ils ont un risque génétique à cause du diagnostic d'un membre de leur famille, un diagnostic présymptomatique doit être effectué seulement s'ils sont d'accord, et en attendant que les mineurs soient majeurs. Dans tous les cas, il est recommandé de faire un examen de dépistage cardiologique et un échocardiogramme pour exclure une cardiomyopathie non détectée.

Du fait que les mutations de DMB peuvent, dans certains cas, être parfaitement asymptomatiques, il est possible que le diagnostic soit posé chez un enfant (souvent à cause de la découverte fortuite de l'élévation de la CK), alors que les oncles ou les grands-pères maternels adultes, également asymptomatiques, n'ont pas encore été diagnostiqués. Dans de tels cas, surtout pour les mutations qui sont accompagnées de cadres cliniques légers, le dépistage des hommes asymptomatiques de la branche maternelle, même adultes, est recommandé, indépendamment de la valeur de la CK.

## AUTRES PRÉSENTATIONS DE CAS ATYPIQUES DE LA DMB

Plus rarement, le premier symptôme ou signe clinique qui fait soupçonner une DMB peut être d'une autre nature. Par exemple, le patient peut consulter son médecin pour des douleurs musculaires (myalgies) et/ou des crampes musculaires, surtout après avoir fourni des efforts. Le type d'effort, qui plus que tout autre, est la cause de douleurs musculaires (et élève la CK) dans les dystrophinopathies et d'autres maladies musculaires, mais aussi chez des personnes saines, c'est l'exercice excentrique pour lequel le muscle se contracte en provoquant un allongement du muscle sous tension. L'exemple classique est de courir en pente ou de descendre plusieurs étages à pied : dans ce type d'activité le quadriceps fémoral se contracte en s'allongeant pour contrôler la flexion du genou durant la descente. Si la lésion musculaire après l'effort est particulièrement intense, les niveaux de CK dans le sang peuvent être très élevés (plusieurs dizaines ou même centaines de milliers de U/L), il s'agit d'un syndrome clinique appelé, rhabdomyolyse, (littéralement, « rupture du muscle



## DIAGNOSTIQUER LA DMB

strié »). Dans ce cas, la myoglobine, libérée en grande quantité par le muscle peut passer dans les urines, en leur donnant une couleur foncée, couleur du coca-cola (myoglobinurie), avec le risque d'une complication rénale sévère. Ceci peut se produire chez tous les patients atteints de dystrophinopathie après avoir fourni des efforts importants ou à cause d'une forte fièvre, de déshydratation, de l'exposition à des températures extrêmes ou une association de ces facteurs. Dans les cas où la rhabdomyolyse ou la myoglobinurie apparaîtraient en tant que symptômes de la DMB, on parlerait de présentation pseudo-métabolique, étant donné que ces symptômes sont plus communs dans les maladies musculaires métaboliques, c'est-à-dire les maladies pour lesquelles le muscle utilise mal les substrats énergétiques comme les sucres et les graisses.

L'hypertrophie de certains groupes musculaires, principalement les mollets, est souvent particulièrement présente dans la DMB, et elle pourrait, dans certains cas, être le premier marqueur d'un problème musculaire, mais à cause de l'ample variabilité dans la grandeur du muscle, également chez la population normale, il est difficile que la simple observation de certains groupes musculaires hypertrophiés induise le patient à consulter le médecin.

L'insuffisance cardiaque dans la DMB, est souvent disproportionnée par rapport à la sévérité musculaire. Il existe en effet des familles chez qui la dystrophinopathie se manifeste principalement ou exclusivement au niveau cardiaque, comme la cardiomyopathie dilatée (dans ces cas, on parle de cardiomyopathie liée au chromosome X). Chez ces patients, la découverte fortuite de la dilatation ou du déficit de la fonction de pompe des ventricules cardiaques ou d'un épisode d'insuffisance cardiaque, avec des symptômes, tels que des œdèmes (gonflement dû à une accumulation des liquides) aux membres inférieurs et une dyspnée (sensation d'une respiration difficile) à la suite d'un effort, peuvent être les premiers signes de la pathologie. Dans ces cas-là, certains patients, lors d'un examen neuromusculaire approfondi, pourraient présenter des signes compatibles avec la DMB, et d'autres, obtenir des résultats tout à fait normaux. Le diagnostic peut être difficile, s'il n'y a pas d'antécédents familiaux, étant donné que la cardiomyopathie peut être confondue avec une myocardite virale ou avec d'autres cardiomyopathies dilatées (héréditaires ou non). La CK, qui est généralement élevée, même si elle est moins élevée dans la DMB « typique », fournit une importante information diagnostique, conduisant à une biopsie musculaire ou à un test génétique.

Enfin, la DMB, comme toutes les dystrophinopathies, peut être accompagnée dans certains cas d'une atteinte au système nerveux central, qui explique des retards d'acquisition du langage, des troubles d'apprentissage ou des pathologies neuropsychiatriques. De telles pathologies seront traitées dans une section dédiée de ce document, mais nous voulions rappeler ici également ces troubles, qui, bien que plus rarement que les troubles musculaires, peuvent représenter les premiers signes de la pathologie. Dans ces cas d'atteinte neuropsychiatrique et en l'absence de faiblesse musculaire, le diagnostic peut résulter difficile, et le dosage de la CK s'avérer utile.

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE LA DMB

En médecine clinique, le diagnostic différentiel fait référence à l'ensemble des hypothèses diagnostiques, dont le médecin doit tenir compte, chez un patient qui présente un certain trouble ou une anomalie décelés par les contrôles diagnostiques. En somme, tout comme pour une enquête de police à la recherche d'un coupable, le médecin va à la pêche aux informations (examen clinique, histoire du patient, contrôles ciblés) pour exclure ou confirmer chacune de ces hypothèses.

Le diagnostic différentiel de la DMD n'est pas particulièrement riche, le cadre de présentation de la DMD étant relativement typique et partagé seulement par peu de maladies musculaires extrêmement rares (par exemple, les sarcoglycanopathies). Inversement, les maladies musculaires qui peuvent avoir des modalités de présentation similaires à la DMB sont plus nombreuses et, même s'il s'agit toujours de maladies rares, elles ont une incidence sur la communauté, similaire ou supérieure à celle de la DMB. Il s'agit principalement des dystrophies musculaires des ceintures (limb-girdlemusculardystrophy, LGMD), de l'amyotrophie spinale (SMA) de type 3 ou 4, et des myopathies métaboliques. **Le tableau 1** donne le récapitulatif des ressemblances et des différences entre ces pathologies par rapport à la DMB, et des contrôles nécessaires pour les distinguer.

**TABEAU 1 : DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE LA DMB**

MALADIE	ÉLÉMENTS SIMILAIRES	ÉLÉMENTS DE DIFFÉRENCIATION	CONTRÔLES NÉCESSAIRES À LA DIFFÉRENCIATION DES DIAGNOSTICS
<b>Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)</b>	Transmission liée au chromosome X, déficit proximal, hypertrophie des mollets et autres groupes musculaires, rétraction de l'articulation tibio-tarsienne, éventuelle cardiomyopathie dilatée, CK élevée	Le résultat du déficit de force jusqu'à l'âge de 5 ans, la perte de la marche entre 13 et 16 ans (respectivement sans ou avec traitement à base de glucocorticoïdes), dystrophine absente	Biopsie musculaire, génétique.
<b>Mutation de la calpaïne 3 (LGMD-R1) à l'origine de la dystrophie musculaire des ceintures récessive</b>	Déficit proximal, décollement de l'omoplate, rétractions des articulations tibio-tarsiennes, CK élevée	Transmission autosomique récessive, rare hypertrophie des mollets, plus grande faiblesse de la ceinture scapulaire, non cardiomyopathie, dystrophine normale, déficit de calpaïne 3 (non constante)	Imagerie par résonance magnétique musculaire, échocardiogramme, biopsie musculaire avec étude des protéines musculaires, génétique
<b>Mutation de la dysferline (LGMD-R2) à l'origine de la dystrophie musculaire des ceintures récessive</b>	Déficit proximal, CK très élevée	Transmission autosomique récessive, précoce déficit distal, atrophie plutôt qu'hypertrophie des mollets, non cardiomyopathie ; dystrophine normale, déficit de dysferline	Imagerie par résonance magnétique musculaire, échocardiogramme, biopsie musculaire avec étude des protéines musculaires, génétique
<b>Mutation des sarcoglycanes (LGMD-R3/R4/R5/R6) à l'origine de la dystrophie musculaire des ceintures récessive</b>	Déficit proximal, CK élevée, hypertrophie des mollets et d'autres groupes musculaires, éventuelle cardiopathie	Difficile à différencier en ne tenant compte que des examens cliniques ; transmission autosomique récessive, déficit de un ou de plusieurs sarcoglycanes (qui peuvent être ultérieurement réduits dans les dystrophinopathies)	Biopsie musculaire, avec étude des protéines musculaires, génétiques
<b>Dystrophie musculaire récessive avec défauts de glycosylation de l'alpha-dystroglycane (LGMD-R9/R11/R20)</b>	Déficit proximal, CK élevée, hypertrophie des mollets et d'autres groupes musculaires, éventuelle cardiopathie	Difficile à différencier en ne tenant compte que des examens cliniques ; transmission autosomique récessive ; dystrophine normale, déficit de glycosylation de l'alpha dystroglycane (inconstant)	Biopsie musculaire, avec étude des protéines musculaires, génétiques

**TABEAU 1 : DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE LA DMB**

MALADIE	ÉLÉMENTS SIMILAIRES	ÉLÉMENTS DE DIFFÉRENCIATION	CONTRÔLES NÉCESSAIRES À LA DIFFÉRENCIATION DES DIAGNOSTICS
<p><b>Amyotrophie spinale de type 3 ou 4 (SMA3, SMA4)</b></p>	<p>Déficit proximal, CK moyennement élevée, hypertrophie des mollets et atrophie des cuisses</p>	<p>Transmission autosomique récessive, tremblement essentiel, hypotonie élevée, non cardiomyopathie ; électroneuromyogramme ; dystrophine normale</p>	<p>Électromyographie, biopsie musculaire, génétique</p>
<p><b>Maladie de Pompe à début tardif (déficit de l'alpha alglucosidase, GAA)</b></p>	<p>Déficit proximal, CK élevée, scolioses, myalgies</p>	<p>Transmission autosomique récessive, hypertrophie non avancée cardiomyopathie (si présente) plus restrictive que dilatée ; activité enzymatique GAA réduite ; myopathie vacuolaire, dystrophine normale</p>	<p>Imagerie par résonance magnétique musculaire, biopsie musculaire, génétique, activité de l'enzyme GAA sur un prélèvement sanguin</p>
<p><b>Troubles du métabolisme des acides gras (déficit en carnitine palmitoyltransférase, autres myopathies lipidiques)</b></p>	<p>Épisodes de rhabdomyolyse/ myoglobinurie, parfois déficit proximal</p>	<p>Transmission autosomique récessive, en général pas de déficit musculaire fixe, multiples épisodes de rhabdomyolyse sans déficit musculaire, niveaux de CK normaux ou moyennement élevés entre les épisodes ; déficit en acylcarnitine ; accumulation de lipides visible à la biopsie, dystrophine normale</p>	<p>Imagerie par résonance magnétique, biopsie musculaire, génétique, contrôle des acides gras circulants (acylcarnitine)</p>
<p><b>Dystrophie musculaire de-Emery-Dreifuss (EMD)</b></p>	<p>Transmission liée au chromosome X, déficit proximal, cardiomyopathie dilatée</p>	<p>Contractures articulaires précoces, atrophie musculaire plutôt qu'hypertrophie ; dystrophine normale</p>	<p>Imagerie par résonance magnétique musculaire, biopsie musculaire, génétique</p>

Il convient de souligner qu'à la première ligne du tableau qui récapitule le diagnostic différentiel de la DMB, est également citée l'autre forme principale de dystrophinopathie, soit la DMD. La distinction entre les deux formes n'est pas toujours évidente, et il existe en effet, une forme clinique de dystrophie intermédiaire entre DMD et DMB largement reconnue (en Anglais « intermediate muscular dystrophy », IMD). Par ailleurs, les frontières entre DMD, IMD, et DMB n'ont jamais été définies de manière absolue et univoque. Ces frontières peuvent être étudiées au moins sur trois plans différents : clinique, biochimique (c'est-à-dire concernant la recherche et la

quantification de la protéine dystrophine), et génétique. En règle générale, la définition de DMD inclut les patients qui perdent la marche du point de vue clinique avant l'âge de 13 ans (ou de 16 ans, s'ils sont traités avec des glucocorticoïdes), à qui du point de vue biochimique il manque la dystrophine dans le muscle, et du point de vue génétique sont porteurs de mutations du gène codant la dystrophine, incompatibles avec la production normale de la protéine. Inversement, les patients souffrant de DMB, du point de vue clinique ne perdent jamais la marche avant l'âge de 13 ans, du point de vue biochimique ils ont une certaine quantité de dystrophine dans le muscle, même si elle tronquée en termes de quantité et de qualité par rapport à la normale, et du point de vue génétique ils ont des mutations dans le gène codant la dystrophine qui permettent la production d'une protéine dystrophine tronquée partiellement fonctionnelle. Toutefois, certains cas remettent en question ces distinctions, surtout à cause d'un désaccord entre les différents programmes clinique, biochimique, et génétique. Par exemple, des patients présentant des mutations typiques de la DMD et un manque de dystrophine peuvent marcher de manière autonome après l'âge de 16 ans. De plus, comme les niveaux de dystrophine très bas (traces) peuvent être identifiés seulement en utilisant des méthodes plus sensibles, en excluant les autres méthodes, il peut y avoir des inexactitudes dans la définition diagnostique. Ces distinctions entre DMB et DMD sont très sensibles surtout au moment de formuler une prévision sur l'évolution possible de la pathologie chez les patients pédiatriques.

## CONFIRMATION OU EXCLUSION DU DIAGNOSTIC DE LA DMB

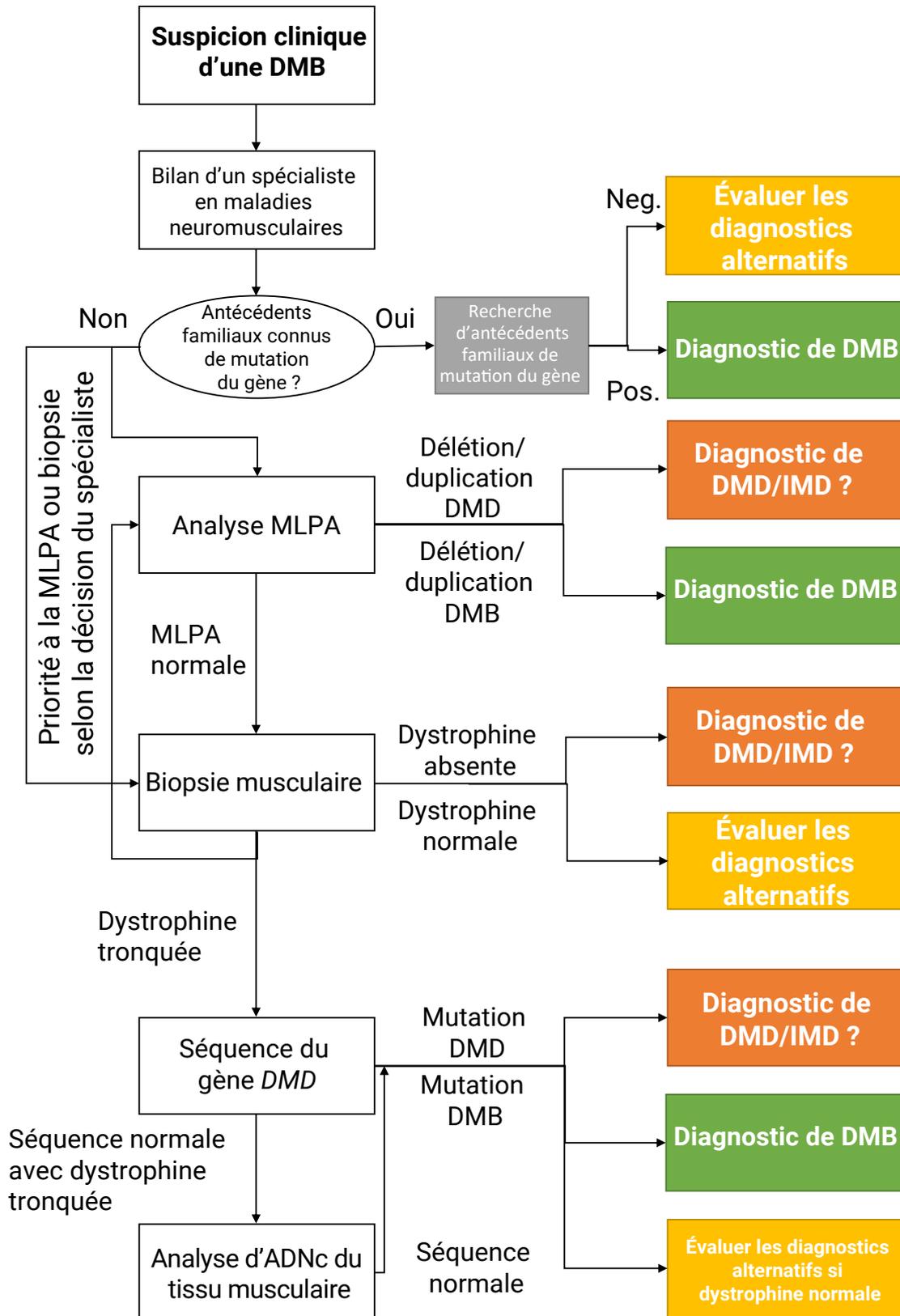
Si le médecin suspecte une DMB (voir les paragraphes précédents), il doit programmer et prioriser les contrôles nécessaires à la confirmation ou à l'exclusion du diagnostic. Le premier niveau de contrôles qui peut être requis et interprété tout d'abord par le médecin et non par le spécialiste, inclut le dosage de la CK, qui résulte élevé dans la quasi-totalité des cas, et l'électromyographie, qui montre une lésion musculaire primitive ou dans tous les cas exclut une lésion neurogène (c'est-à-dire du système nerveux périphérique ou des motoneurons de la moelle épinière).

À cette étape, le patient doit être adressé à un spécialiste neuromusculaire, qui, comme nous l'avons indiqué plus haut, peut décider s'il faut faire directement une étude génétique au niveau du gène codant la dystrophine, généralement une analyse MLPA (multiple ligation-dependent probe amplification), permettant d'identifier les délétions et les duplications de sections entières du gène, qui sont la cause de près de 80 % des cas de DMB ; ou programmer la biopsie musculaire. Dès lors que la MLPA met en évidence une délétion du gène codant la dystrophine compatible avec la production d'une certaine quantité de protéines, le diagnostic de DMB est posé. Cependant, il est important de savoir que chez les patients pédiatriques, il est difficile, jusqu'à l'âge de 5 ans, de différencier cliniquement un phénotype DMD d'un phénotype DMB. Par conséquent, comme nous l'avons déjà mentionné ci-dessus, il peut subsister le doute d'une exception à la règle des mutations typiques de DMD et de DMB, et il est rare de développer un phénotype sévère même si la mutation est typique de la DMB. Dans ces cas-là, il est conseillé de recourir à la biopsie musculaire, parce que la présence de dystrophine, en quantité moindre ou abondante (au-dessus de 10 %~30 %, selon le test de Western Blot), renforce le pronostic d'un phénotype de DMB.

La biopsie musculaire est conseillée également dans le cas où la MLPA serait négative, étant donné que l'analyse sur le tissu musculaire de la dystrophine ou d'autres protéines musculaires (sarcoglycanes, calpaïne, dysferline *in primis*), aide à orienter les analyses génétiques vers le gène codant le plus approprié. Par ailleurs la possibilité d'une plus ample disponibilité et accessibilité des panneaux de séquençage du génome de dernière génération (Next Generation Sequencing, NGS), pourrait être une solution alternative à cette orientation. Il convient de rappeler que les méthodes NGS identifient souvent des variantes d'une signification incertaine, qui à leur tour requièrent d'être corrélées aux données cliniques, biochimiques, et même biotypiques pour interpréter leur potentiel pathogène.

LE PROCESSUS DE DIAGNOSTIC DE LA **DMB** EST RÉSUMÉ SOUS LA FORME D'UN **DIAGRAMME DE FLUX** DANS LA FIGURE 1.

Figure 1. Diagramme de flux du processus de diagnostic de la DMB



## DIAGNOSTIC DE PORTEUSE DE LA DMB

L'éventualité qu'une femme porteuse de la DMB présente les symptômes de la maladie est très rare ou même exceptionnelle. Quelquefois, la CK peut être indicative, mais dans la plupart des cas elle est normale. Toutefois, comme cela est spécifié au chapitre sur le diagnostic génétique, toutes les femmes présentant un risque génétique devraient passer le test de la MLPA ou du séquençage pour confirmer l'éventuel état de porteuse.

## COMMUNICATION DU DIAGNOSTIC DE DMB

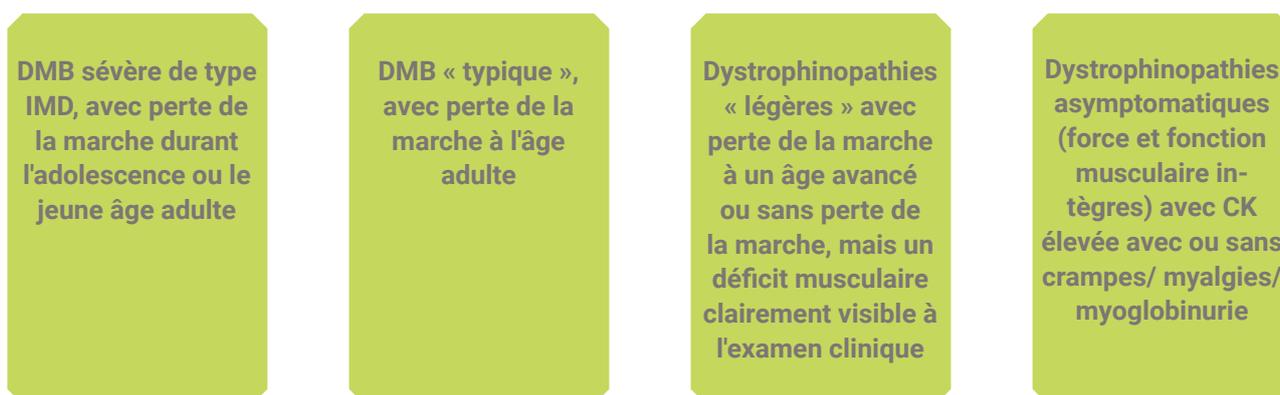
La communication du diagnostic de la maladie neuromusculaire est un moment très délicat, en raison des profondes répercussions que cela peut avoir sur le patient et sa famille et/ou les personnes qui prennent soin des patients. Une bonne communication du diagnostic est le fondement de la construction de la relation thérapeutique entre le médecin et le patient. Par conséquent, il est conseillé qu'elle s'accompagne de la prise en charge assistancielle et multidisciplinaire du patient.

La communication du diagnostic de la DMB, et de toutes les autres maladies neuromusculaires en général étant intuitive, c'est une tâche particulièrement difficile et délicate à laquelle le médecin doit se confronter. Toutes ces pathologies sont progressives et conduisent à une invalidité qui empire avec le temps. La sévérité extrêmement variable des conditions qui caractérisent la définition de la DMB impose une personnalisation plus importante des modalités de communication que pour la DMD. Par exemple, il est clair que l'entretien de communication du diagnostic sera très différent selon que le patient est un jeune adulte avec un déficit musculaire qui ira en s'aggravant et une forme « typique » de DMB ou selon que le patient a la soixantaine et qu'il présente une fonction musculaire intègre avec une hyperCKémie ou encore chez un enfant de trois ans encore asymptomatique.

Par conséquent, il est important que le médecin tente d'identifier suffisamment précisément la sévérité de la forme de la DMB dont souffre le patient et distingue les formes sévères proches du phénotype de l'IMD, les formes typiques, modérées ou encore asymptomatiques (voir ci-dessous), et qu'il transmette ces informations au patient ou aux parents, en spécifiant les marges de doutes et comment garder espoir. Comme pour la DMD, il est fondamental de respecter les règles de base pour la communication du diagnostic, par exemple : avoir un entretien en personne avec suffisamment de temps à disposition dans un espace tranquille et réservé ; vérifier les connaissances et les attentes du patient/ aidant au début de la réunion ; tenir compte des réactions émotionnelles et laisser le temps aux personnes de les exprimer. Dans le cas des enfants, il sera opportun d'avoir un premier entretien seulement avec les parents, la participation des adolescents à la communication devra être évaluée au cas par cas. Fournir un manuel complet décrivant une bonne communication de diagnostic va au-delà des ambitions de ce document, mais il est clair que le médecin devra détenir des compétences professionnelles (spécialisation et expérience), mais aussi des qualités plus personnelles, telles que la sensibilité, l'humanité, l'empathie et l'écoute.

## DU DIAGNOSTIC AU PRONOSTIC ET À LA GESTION CLINIQUE

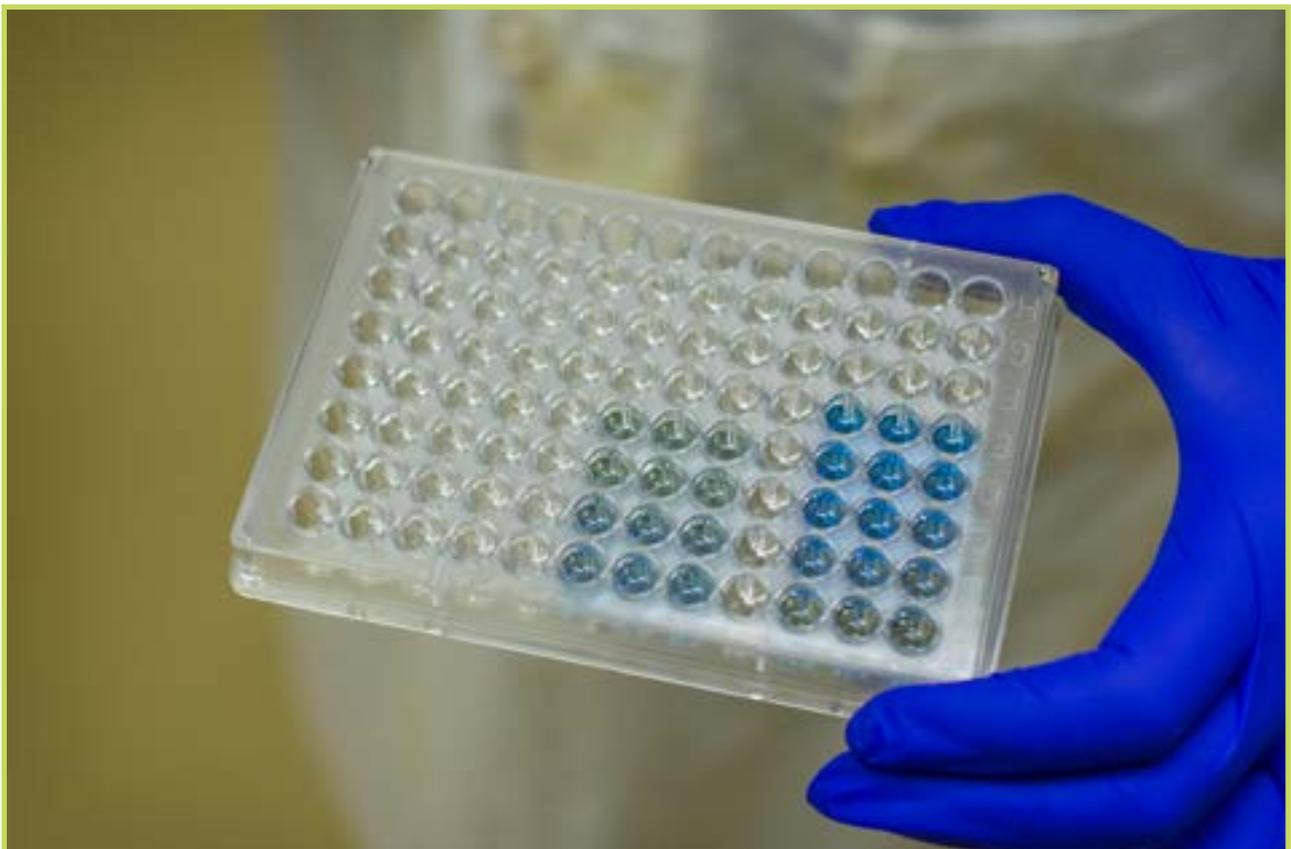
Comme nous l'avons déjà fait remarquer dans d'autres sections de ce document, dans la définition de la DMB, s'inscrivent plusieurs cadres cliniques bien différents entre eux. Nous rappelons ici les principaux cadres de manière synthétique :





## DIAGNOSTIQUER LA DMB

Nous rappelons que chacune de ces formes peuvent être accompagnées ou non de troubles de la sphère cognitive/ linguistique/ psychiatrique et de cardiomyopathie dilatée, venant compliquer davantage le cadre clinique. Dès lors que différentes études ont établi des corrélations « génotype-phénotype » (c'est-à-dire des corrélations entre des mutations spécifiques du gène codant la dystrophine et des cadres cliniques spécifiques) plutôt solides, ne manquant cependant pas d'exceptions, il est correct qu'un clinicien spécialiste des maladies neuromusculaires établisse également un pronostic basé sur ces corrélations au moment du diagnostic. Il est évident que plus l'âge du patient est avancé au moment du diagnostic, plus le pronostic devra être basé sur l'état fonctionnel effectif du patient, plutôt que sur les données moléculaires. À partir de 25-30 ans, l'examen clinique de la force musculaire revêt certainement une valeur pronostique plus élevée que n'importe quel test biochimique et génétique. Il est beaucoup plus délicat d'établir un pronostic chez les patients pédiatriques ou préscolaires complètement asymptomatiques, pour qui il n'est pas exclu que le phénotype puisse manifester des signes extérieurs dans les années successives. L'évaluation d'aspects phénotypiques plus nuancés, tels que les atrophies, les hypertrophies, les rétractions, a une grande importance ; tandis que la vérification d'épisodes de rhabdomyolyse ou la présence de myalgies à l'âge pédiatrique n'exclut pas nécessairement une forme légère de DMB eu égard à l'insuffisance musculaire et squelettique.



Les bases moléculaires de ces corrélations sont complexes, et comprennent différents mécanismes : dans le cas de mutations dans les premiers exons (approximativement les 10 premiers), peut entrer en jeu la réinitiation de la traduction protéique du ribosome (particule universelle qui décode l'information génétique transcrite en ARN messenger) en aval de la mutation. Dans certains cas d'IMD, spécialement dans la délétion de l'exon 45, l'épissage alternatif (alternative splicing) joue un rôle, c'est-à-dire l'inclusion ou l'exclusion d'exons contigus à la délétion dans l'ARN messenger, qui peut restaurer la lecture correcte du gène dans le contexte d'une mutation typique de DMD. Pour faire la différence entre les formes de DMB « typiques » ou « légères », sont principalement déterminantes la stabilité et les propriétés mécaniques de la protéine transcrite en ARN messenger que porte la délétion. Par exemple, la protéine manquante des régions codifiées par les exons 45-47 résulte moins stable et efficace que celle manquante des régions codifiées par les exons 45-51, bien que la perte d'information génétique soit plus grande dans le second cas.

Une utilisation judicieuse et prudente de ces corrélations pourra aider le clinicien à gérer de manière plus correcte le suivi clinique, en rassurant le patient et/ou les parents à bon escient, et en minimisant l'anxiété par rapport au développement futur de la pathologie ; mais fournira aussi des indications objectives pour la programmation de mesures permettant, le cas échéant, d'affronter le handicap, et de faire des choix conscients en ce qui concerne la santé reproductive. Ces questions introduisent les chapitres suivants de ce document, consacrés à la consultation de génétique et familiale, et à la gestion neuromusculaire de la DMB.

## MUTATIONS DMD ET DMB



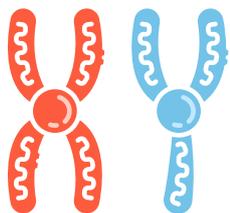
Dans le texte, nous avons appelé, pour simplifier les choses, « mutations DMD », les mutations hors du cadre de lecture. Ce sont des mutations, dont le cadre de lecture du code génétique est justement tronqué, et par conséquent toute l'information contenue dans le gène devient illisible et donc perdue. En conséquence, la dystrophine est absente. Au contraire, pour les mutations que nous avons appelées pour simplifier les choses, DMB (mutations dans le cadre), le cadre de lecture est respecté, et, bien qu'il y ait une erreur dans le code génétique, il est lisible, et une certaine quantité de dystrophine est plus ou moins fonctionnelle. Dans la plupart des cas, les mutations hors du cadre sont des délétions qui ont perdu un nombre de nucléotides (« lettres » du code génétique), qui n'est pas 3 ou un multiple de 3 ; alors que si le nombre de nucléotides perdu est 3 ou un multiple de 3 la mutation est dans le cadre de lecture. Justement parce les « mots » du code génétique (codons) sont toujours composés de 3 « lettres » (nucléotides).

3



**DIAGNOSTIC** GÉNÉTIQUE

### 3. DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE ET CONSULTATION GÉNÉTIQUE



La dystrophie musculaire de Becker (DMB) est causée par les mutations dans le gène de la dystrophine, localisé sur le chromosome X. Les chromosomes sexuels sont les chromosomes X et Y. La fille a 2 chromosomes X (donc XX) et le garçon a un chromosome X et un chromosome Y (donc XY), en conséquence la DMB se manifeste seulement chez les garçons, vu qu'ils n'ont qu'une seule copie (homizygot) défectueuse du gène de la dystrophine, alors que les filles (XX), grâce à la présence de la copie normale du gène de la dystrophine présente sur le second chromosome X, sont dites « **porteuses** », et presque toujours asymptomatiques (seulement dans de très rares cas symptomatiques). Les mutations du gène de la dystrophine déterminent aussi bien une réduction de la quantité de dystrophine dans le muscle que des modifications dans la protéine elle-même, et donc des changements aussi bien quantitatifs que qualitatifs de la protéine. Contrairement à la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), pour laquelle la dystrophine est absente, pour la DMB la dystrophine est présente, mais en quantité réduite et elle est tronquée, et donc elle fonctionne mal.

#### DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE DE LA DMB

La suspicion de DMB chez un patient, formulée sur la base du cadre clinique ou de l'histoire familiale doit toujours être confirmée par un test génétique, c'est-à-dire qui étudie l'ADN. Ce test est généralement effectué sur l'ADN extrait du sang périphérique. Le **test génétique** est toujours nécessaire même si le diagnostic de DMB a déjà été posé sur le plan clinique et/ou confirmé par l'étude de la dystrophine de la biopsie musculaire.

La confirmation génétique du diagnostic s'obtient par l'identification d'une mutation, c'est-à-dire d'une altération de l'ADN du gène codant la dystrophine, qui est la cause du dysfonctionnement de la protéine dystrophine. Le **diagnostic génétique** est important pour divers motifs : pour le patient, puisqu'il permet d'obtenir une confirmation génétique du diagnostic clinique ; pour la famille, afin d'évaluer les mesures préventives (conscience du risque de récurrence de la maladie dans la famille, diagnostic des porteuses, ou présence de mutations de novo qui ne sont donc pas familiales), et prises de décisions relatives aux choix de reproduction pour de futures grossesses (également pour d'éventuels diagnostics prénataux ou diagnostic de préimplantation), et enfin un diagnostic génétique nécessaire à l'accession aux essais cliniques et aux thérapies personnalisées déjà approuvées par l'EMA et l'AIFA. Pour toutes ces raisons, la consultation d'un médecin généticien est nécessaire au patient et à la famille pour planifier et effectuer le test génétique, l'interpréter et communiquer de manière appropriée l'impact du résultat du diagnostic à l'intéressé(e) et à sa famille.

Du point de vue génétique, le type de mutations qui peuvent être identifiées dans le gène codant la dystrophine chez les patients DMB est très vaste, tout comme pour les patients DMD.

Les mutations les plus fréquentes chez les patients DMB (approximativement dans 87-89 % des cas) sont les **délétions** (c'est-à-dire la perte d'un fragment du gène), et les **duplications** (c'est-à-dire, la présence d'un segment de chromosome supplémentaire).

Chez environ 11 à 13 % des patients DMB, on identifie de **petites mutations**, qui altèrent un ou peu de nucléotides (ou « lettres ») de l'ADN. Parmi elles, les « **mutations non-sens** » c'est-à-dire les mutations pour lesquelles le changement d'un nucléotide (« lettre » de l'ADN) induit la formation d'un signal qui est interprété comme un « stop à la production de la dystrophine » même si en réalité la dystrophine n'est pas complète (mutation non-sens). Enfin, bien plus rarement (moins de 1 %), les **mutations atypiques**, qui agissent selon des mécanismes plus complexes, peuvent être la cause d'une DMB. Par conséquent, étant donné l'ample variabilité de mutations qui peuvent être observées chez les patients DMB, le diagnostic génétique passe par différentes phases et utilise différents types de tests génétiques : un processus que les professionnels appellent « **multi-step** » (à plusieurs degrés).

Étant donné que les délétions et les duplications sont le type de mutations les plus fréquentes pour le gène de la dystrophine, le premier stade du parcours de diagnostic utilise une méthode permettant d'identifier ce type de mutation : la méthode s'appelle **MLPA** (en Anglais, Multiple Ligation-dependent Probe Amplification), qui relève les délétions et les duplications, et qui est la méthode la plus courante (**premier niveau d'analyse**). La technique CGH (Comparative Genomic Hybridization) identifie les délétions et les duplications de manière encore plus précise que la MLPA, mais comme elle est coûteuse, elle n'est pas utilisée en priorité ou seulement dans des cas particuliers.



Si aucune délétion ou duplication ne sont identifiées et qu'il persiste une forte suspicion clinique de dystrophinopathie, il est conseillé de vérifier si le patient présente une petite mutation. Ce type de mutation est identifiée par le séquençage (en lisant lettre par lettre) de toutes les parties du gène qui codent la protéine (exons), aujourd'hui de préférence selon la technique **Next Generation Sequencing** (séquençage de nouvelle génération) (**second niveau d'analyse**).

Cependant, chez un petit pourcentage de patients, les techniques MLPA et le séquençage, pourraient ne pas permettre de poser le diagnostic. Il s'agit, comme nous l'avons déjà souligné, d'un très petit pourcentage de patients DMB (moins de 1 %) avec de rares mutations et des mutations atypiques, qui requièrent des méthodes de laboratoires plus complexes (**puce d'hybridation génomique comparative ou CGH en Anglais, et/ou l'analyse de l'ARN : (troisième niveau d'analyse)**). Selon cette approche « multistep », environ 99 % des mutations du gène codant la dystrophine peuvent être identifiées.

Une fois identifiée la mutation à l'origine de la DMB, il est parfois possible d'évaluer la corrélation entre le type de mutation identifiée et le cadre clinique observé chez le patient : les dénommées **corrélations génotype-phénotype**.

La différence entre les cadres cliniques de la DMD (plus sévère) et de la DMB (plus modérée) se situe en grande partie au niveau moléculaire, du fait que chez les patients DMD, les mutations du gène codant la dystrophine empêchent la production de la dystrophine dans le muscle (pas de dystrophine), alors que les mutations des patients DMB permettent la production d'une protéine généralement plus courte, mais partiellement fonctionnelle (voir l'encadré explicatif du chapitre 2). La corrélation génotype-phénotype n'est toutefois pas toujours possible, en raison des exceptions à la règle du « cadre ». Dans les cas où la corrélation serait possible, elle serait importante surtout aux fins du pronostic et de la gestion clinique de la pathologie.

Un autre type de corrélation génotype-phénotype est liée au site des délétions (plus fréquemment). En fait, certaines délétions chez les patients DMB sont souvent associées à l'apparition d'une **cardiomyopathie précoce** et, dans ce cas, l'identification de ces mutations permet de mettre en place précocement chez l'enfant/ le jeune garçon une prévention cardiologique. D'autres mutations sont associées à une forme plus légère de pathologie et, dans certains cas rares, le patient ne présente aucun symptôme et peut marcher toute sa vie. La connaissance du pronostic de la maladie, si possible, est évidemment importante pour la planification de la vie des patients.



## CONSULTATION GÉNÉTIQUE DE LA DMB

Le diagnostic génétique chez un enfant/ adulte DMB fournit des informations détaillées sur la mutation à l'origine de la pathologie.

Si des cas de DMB ont été découverts dans une famille, il est possible d'évaluer le risque de récurrence de la maladie, de savoir si les autres membres de la famille sont affectés par la DMB ou s'il existe des femmes porteuses grâce à une **consultation génétique et des tests génétiques ciblés**. En pratique, une fois identifiée la mutation dans le gène de la dystrophine à l'origine de la DMB chez l'enfant/l'adulte, une étude génétique ciblant la recherche de la mutation spécifique est effectuée tout d'abord chez la mère du patient. En général, cette procédure de diagnostic est rapide, justement parce qu'elle est centrée sur la recherche d'une mutation précise et déjà connue dans le gène de la dystrophine. La même analyse génétique peut être étendue également à d'autres femmes de la famille de la branche maternelle (sœurs, filles, tantes, cousines) : il est préférable de proposer le test génétique à toutes ces femmes afin de savoir si elles sont éventuellement porteuses.

Cependant, au cas où l'on ne connaîtrait pas la mutation à l'origine de la pathologie de la famille et que le patient DMB ne soit plus disponible pour le diagnostic génétique, il serait nécessaire d'effectuer aux membres de la famille à risque (mères, sœurs) une analyse complète du gène codant la dystrophine afin d'identifier la mutation selon le processus multistep déjà évoqué, c'est-à-dire, tout d'abord l'analyse MLPA suivie par le séquençage. En général, on propose ce diagnostic multistep aux consanguins les plus proches du patient (mère, sœur), puis on étend éventuellement l'étude à toutes les femmes risquant d'être porteuses dans l'arbre généalogique, comme indiqué dans les récentes directives.

En Italie, l'étude génétique permettant d'établir si une femme est porteuse, est destinée à toutes les femmes majeures à risque, même si elles ne présentent que de légers signes ou symptômes de la pathologie (par exemple, une CK élevée confirmée par au moins 3 vérifications au repos ou des symptômes de faiblesse musculaire et de fatigue) ou aux femmes totalement asymptomatiques avec une CK normale. Chez les filles mineures asymptomatiques, le test génétique n'est pas proposé automatiquement (directives internationales de l'Organisation mondiale de la santé, et directives pour la dystrophinopathie). En revanche, pour les femmes qui présentent des signes ou des symptômes de DMB (y compris une augmentation de la CK), le test génétique est approprié et doit être précédé d'une consultation génétique et du consentement éclairé des deux parents ou des tuteurs.

Le diagnostic de porteuse chez les adultes à risque doit être effectué le plus précocement possible, pour la prévention, et la planification de la procréation médicalement assistée.

Toutes les analyses génétiques pour l'identification d'une porteuse doivent être précédées d'une consultation génétique (« **consultation de prétest** »).

### Patient affecté par la DMB

Les patients affectés par la DMB, auront toujours des fils sains (parce qu'ils transmettent aux garçons le chromosome Y), et les filles seront toujours porteuses (parce qu'elles transmettent à toutes les filles leur unique chromosome X avec le gène codant la dystrophine muté), comme décrit ci-dessous.

### Femme porteuse de la DMB

Au cas où le test génétique identifierait la mutation chez la femme à risque, cette dernière sera appelée « **porteuse** ». Les femmes porteuses, sauf rares exceptions, sont asymptomatiques, elles ont toutefois à chaque grossesse, un risque de 50 % de transmettre à leur descendance la mutation : les fils qui héritent de la mutation seront affectés par la DMB, alors que les filles qui en héritent seront porteuses asymptomatiques.

Le résultat du test génétique sera communiqué au cours de la « **consultation génétique post-test** » : cette consultation permettra de parler des résultats et de leurs conséquences, de connaître les probabilités de transmettre la mutation à ses propres enfants, et en conséquence, de pouvoir planifier des choix de reproduction.

Il est très rare que les femmes porteuses développent des symptômes cliniques légers ou exceptionnellement graves touchant le muscle strié squelettique ou le cœur. Toutefois, puisque toutes les porteuses ont un risque de développer une cardiopathie, surtout à un âge avancé, le diagnostic de porteuse est important également pour le suivi clinique et la prévention cardiologique.

## Femme non porteuse de la DMB

Dans environ 30 % des cas, la pathologie chez les patients DMB est causée par une mutation **de novo** c'est-à-dire, une mutation qui n'est pas héritée d'une mère porteuse, mais qui est présente dans la cellule-œuf dès les premières phases de développement de l'embryon du patient DMB. Dans ce cas, la mutation est présente seulement chez le patient DMB. Toutefois, la présence d'une mutation de novo, donc absente chez la mère du patient et non constitutionnelle, n'exclut pas une éventuelle récurrence de la pathologie due à un **mosaïcisme germinale**, c'est-à-dire la présence de plusieurs cellules-œufs mutées dans l'ovaire maternelle. Bien que la fréquence de cette éventualité soit inconnue, on estime, selon les travaux publiés, qu'elle serait de 7 %.

Les directives recommandent d'effectuer un diagnostic prénatal chez toutes les mères des patients DMB, même si, après le test génétique, elles n'étaient pas positives au test de porteuse, en raison justement de l'éventuelle présence d'un mosaïcisme germinale.

Dans l'éventualité où une femme à risque aurait un test génétique négatif et ne serait pas la mère d'un patient DMB, le diagnostic prénatal ne serait pas approprié, parce que son risque de récurrence de DMB serait comparable à celui du reste de la population.

## CHOIX DE REPRODUCTION, DIAGNOSTIC PRÉNATAL, DIAGNOSTIC DE PRÉIMPLANTATION

Comme nous l'avons déjà dit, le diagnostic de porteuse chez l'adulte à risque doit être effectué le plus précocement possible : en effet, savoir si une femme est porteuse ou non avant de planifier une grossesse permet d'effectuer les interventions prénatales disponibles avec plus de sûreté et plus rapidement, en augmentant les chances de réussite du test qui est lié à un parcours prénatal non différable.



Au cas où il n'aurait pas été possible de connaître le génotype de la femme avant la grossesse, les techniques modernes de diagnostic, notamment la NGS (Next Generation Sequencing), permettent d'identifier le statut de la porteuse également en cours de grossesse.

Une fois la grossesse confirmée, il est possible de vérifier si la mutation génétique est dans l'embryon/fœtus en procédant aux différents examens prénataux.

Il est important de souligner que, en accord avec les directives nationales et internationales, on procède au diagnostic moléculaire de DMD/DMB seulement dans les fœtus de sexe masculin (sauf rares exceptions, pour des raisons psychiques et psychologiques) : en effet, les femmes sont asymptomatiques et la rarissime présence de femmes présentant des signes cliniques est imprévisible, ni liée à la mutation en soi ou à sa transmission.

Les techniques de diagnostic prénatal proposées sont différentes selon la période de gestation, le type de technique employée, et les informations qu'elles fournissent.

À ce jour, la femme porteuse, afin de savoir si l'enfant à naître a hérité de la mutation à l'origine de la pathologie, peut choisir entre les examens prénataux invasifs (proposés dans le cadre du Service de santé national, SSN), et non invasifs (pour l'instant, en Italie, accessibles seulement dans les Centres privés ou dans certaines régions, comme la Toscane et l'Émilie-Romagne, dans des projets pilotes en cours).

### Techniques de diagnostic prénatal invasives

Les techniques de diagnostic prénatal invasives sont la **choriocentèse**, l'**amniocentèse** et la **funicolocentèse** ou **cordocentèse**.

La **choriocentèse** est une technique invasive puisqu'il s'agit du prélèvement de villosités chorales, qui constituent la partie embryonnaire du placenta. C'est la technique de prédilection (à ce jour, dans le cadre du diagnostic proposé par le Service de santé national, SSN) pour le diagnostic moléculaire des gènes des maladies mendéliennes (et donc aussi pour le diagnostic de la DMD/DMB), puisque c'est une technique très précoce, exécutée de préférence entre la 10<sup>e</sup> et la 12<sup>e</sup> semaine de grossesse, qui permet de prélever la matière biologique en quantités relativement abondantes. Le diagnostic prénatal sur les villosités chorales est disponible en 10-15 jours.

Alternativement, il est possible d'effectuer une **amniocentèse**, au deuxième trimestre de la grossesse, de préférence entre la 15<sup>e</sup> et la 17<sup>e</sup> semaine, qui consiste à prélever du liquide amniotique. Dans ce cas, le diagnostic moléculaire est plus complexe et demande des délais plus longs (de 3 à 4 semaines).

Enfin, la **funicolocentèse** ou la **cordocentèse** est la technique de diagnostic prénatal invasive la plus tardive, pouvant être exécutée entre la 18<sup>e</sup> et la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse. Cet examen implique un prélèvement de sang dans le cordon ombilical ; toutefois, étant une méthode effectuée à un stade avancé de la grossesse, elle n'assure pas un diagnostic moléculaire dans les délais nécessaires à une éventuelle interruption de grossesse.

Toutes ces méthodes permettent d'analyser l'ADN en dehors du fœtus et donc d'effectuer un diagnostic précis et plus ou moins précoce de la pathologie par le biais de l'identification de la mutation causale. Dans le cas où une méthode de diagnostic prénatal identifierait une mutation dans le gène codant la dystrophine, le couple pourrait décider s'il poursuit ou s'il interrompt la grossesse, conformément aux délais prescrits par la loi italienne. C'est pour cette raison, qu'il est très important d'effectuer aussitôt que possible une consultation génétique de manière à pouvoir avoir accès à une technique de diagnostic prénatal précoce (dans la mesure du possible à une choriocentèse).



### Techniques de diagnostic prénatal non invasives

Les techniques appelées invasives sont associées à un risque (qui va de 0,2 à 2 %) d'avortement spontané. C'est la raison pour laquelle ces dernières années, les techniques de diagnostic prénatal non invasives sont de plus en plus populaires, telles que le **Test de Dépistage Prénatal avancé Non Invasif ou DNPI (Non-invasive prenatal testing- NIPT)**, non proposé pour le moment par la SSN, mais déjà possible en Toscane et en Émilie-Romagne dans des projets pilotes. Contrairement à la choriocentèse et à l'amniocentèse, ce test est réalisé de manière non invasive, et consiste en fait à analyser l'ADN du fœtus présent dans le sang maternel. Il a été démontré que, à partir du premier trimestre de grossesse, de l'ADN libre d'origine fœtale est présent dans le sang maternel, qu'il peut être récupéré simplement et de manière non invasive, et utilisé pour la recherche de certaines pathologies fœtales.

Cet examen, effectué à partir de la 9<sup>e</sup> semaine de grossesse, permet donc d'établir de manière fiable, précise, et non invasive, **le sexe de l'enfant à naître**, et d'effectuer le dépistage des maladies les plus fréquentes liées à des anomalies chromosomiques (comme le syndrome de Down ou trisomie du chromosome 21). Le diagnostic de la mutation causale dans le gène codant la dystrophine ne peut pas être réalisé par le DNPI, et nécessite une autre validation technique afin de pouvoir être utilisé dans le cadre d'un diagnostic.

Connaître le sexe de l'enfant à naître, en utilisant le DNPI, permet de passer aux recherches moléculaires, selon des méthodes invasives (choriocentèse ou amniocentèse), seulement pour les fœtus de sexe masculin, en évitant d'effectuer des procédures invasives si les futurs bébés sont de sexe féminin.

### Diagnostic génétique de préimplantation

Une procédure complémentaire aux techniques de diagnostic prénatal, est disponible depuis peu, dans le cadre de la SSN, pour les femmes porteuses d'une maladie génétique, c'est le **diagnostic génétique de préimplantation (Preimplantation Genetic Diagnosis - PGD)**.

Le PGD est une nouvelle méthodologie, complémentaire aux techniques de diagnostic prénatal, qui permet d'identifier la présence de maladies génétiques ou d'altérations chromosomiques dans





## DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE

les embryons in vitro chez les couples à haut risque reproductifs.

Le PGD combine l'utilisation de techniques de **procréation médicalement assistée (PMA)** avec de plus larges recherches dans le domaine de la génétique.

Par PMA, on entend toutes les procédures qui comportent le traitement des gamètes mâles (spermatozoïdes), femelles (ovocytes) ou embryonnaires pour les projets de grossesse.

Selon les cas, la PMA peut employer différentes techniques qui vont de la moins invasive de niveau I, aux plus complexes procédures de niveau II et III.

Pour effectuer un diagnostic de préimplantation DMD/ DMB, il est conseillé de recourir aux techniques de niveau II, c'est-à-dire à la FIVETE (la fécondation advient hors du corps de la femme, et les embryons obtenus sont transférés dans l'utérus), et à la FIV-ICSI (le spermatozoïde est injecté directement dans l'ovocyte).

Les couples qui demandent l'accès aux techniques de diagnostic de préimplantation commencent un parcours de PMA qui permet de récupérer les ovocytes à fertiliser avec les spermatozoïdes du père. Une fois la fécondation obtenue, on prélève une ou deux cellules (blastomères) des embryons dès les premiers stades de développement (3 jours). L'ADN extrait sera analysé de manière spécifique en fonction du type de maladie génétique ou chromosomique à diagnostiquer. Seuls, les embryons non affectés par la pathologie génétique seront donc transférés dans l'utérus.

Ainsi, le PGD (aujourd'hui disponible et techniquement exécutable également pour d'autres pathologies génétiques en dehors de la DMD/ DMB) permet d'éviter d'avoir recours à l'avortement thérapeutique.

Pour obtenir de plus amples informations sur les centres (publics et privés) qui effectuent la PMA, et sur les techniques employées, il est possible de consulter le site de l'Institut supérieur de la santé ([www.iss.it/rpma](http://www.iss.it/rpma)).

## ASPECTS PRATIQUES ET PRESCRIPTION DES TESTS GÉNÉTIQUES PAR LE SERVICE DE SANTÉ NATIONAL

**La DMB est une maladie rare** selon le Décret ministériel italien numéro 279/2001 et successif DPCM italien du 12 janvier 2017 (Journal officiel italien numéro 65 du 18.03.2017). La désignation « Maladie rare » comporte une série d'avantages sanitaires extrêmement importants pour les patients et les familles, aussi bien en phase de contrôle de diagnostic que post-diagnostic. En raison de la chronicité des pathologies et des nombreuses interventions sanitaires nécessaires à la gestion et aux soins du patient DMB, et de sa famille, avoir le statut de Maladie rare est très important.

En phase pré-diagnostic, pour toutes les prescriptions nécessaires à la confirmation ou à l'exclusion du diagnostic suspecté, pour accéder à la consultation génétique et effectuer le test génétique, il est possible d'utiliser le **code d'exemption R99** [Prestations requises pour suspicion de diagnostic de maladie rare (ex art. 5 alinéa 2 du D.M italien du 18.05.2001 n° 279)].

Ce même **code R99** devra être utilisé pour la codification des recherches génétiques sur les membres de la famille du patient (éventuelles femmes porteuses). Le code R99 ne peut être marqué que par le spécialiste pour remboursement des médicaments orphelins.

Une fois le diagnostic confirmé, il est nécessaire qu'un patient avec DMB soit muni d'une **prise en charge pour maladie rare**. À cet effet, le patient devra accéder au Registre national des maladies rares afin de recevoir son code ORPHA qui lui permettra d'accéder **gratuitement à toutes les prestations sanitaires** liées à sa maladie, et aux excellents encadrements proposés par les Réseaux de référence européens (ERNS, <https://ern-euro-nmd.eu>). Il est donc essentiel que le patient soit enregistré au moment du diagnostic dans les Registres régionaux qui sont liés au Registre national géré par l'Institut supérieur de la santé italien (IIS). Dans toutes les régions italiennes, il existe des centres de compétence et des équipes hospitalières certifiés, auxquels les patients doivent demander leurs prises en charge et leurs codes spécifiques, qu'ils pourront ensuite présenter pour toute exigence de santé future.

Les prescriptions de soins (sur ordonnance du SSN) pour accéder à une Consultation génétique peuvent être effectuées par le médecin de famille ou le médecin spécialisé (neurologue ou pédiatre), alors que les demandes (toujours sur ordonnance du SSN) de test génétique ne peuvent être effectuées que par le médecin spécialiste (dans n'importe quelle branche).

Dans la prescription, il est nécessaire d'indiquer le code d'exemption afin d'être éligible à toutes les prestations gratuites, le code d'exemption peut être appliqué également au test de porteuse ou à d'éventuels diagnostics prénataux, qui sont donc exemptés de paiement.

# Aspects psychologiques de la consultation génétique et familiale

## Aspects psychologiques de la consultation génétique

Dans les cas pour lesquels, la maman serait porteuse de la maladie et le couple planifierait de mettre en route une autre grossesse, un espace d'accueil et d'échanges des vécus pourrait être d'un grand secours à cette phase. La consultation préconceptionnelle est un instrument dont le couple peut profiter, avec l'aide d'un psychologue afin d'aborder au mieux cet important parcours.

## Soutien psychologique durant la consultation génétique

La période des recherches génétiques est sûrement un moment d'attente au cours duquel l'espoir de recevoir des bonnes nouvelles alterne avec la crainte d'être porteuse. Souvent, la personne qui suit le parcours diagnostique peut avoir des réactions émotives insolites par rapport à son comportement habituel, et vivre des épisodes d'anxiété et d'inadaptation en attendant les résultats. Dans l'optique de gérer cet état émotif, l'aide d'un psychologue professionnel peut être important et d'un grand secours, une personne avec qui partager ses pensées et son vécu, avec qui identifier les stratégies pour gérer ce temps d'attente et connaître la signification et la valeur des émotions éprouvées.



## Principales expériences des femmes porteuses et soutien psychologique

Lorsque la mère découvre qu'elle est porteuse de la maladie, elle peut être désorientée, avoir un sentiment de culpabilité, éprouver de l'impuissance, de la colère et être découragée. Avec son concubin, elle doit gérer la déception en ce qui concerne son propre projet de vie.

Il est difficile de savoir comment bien faire face à la situation, et sûrement très important de prêter la juste attention aux troubles psychologiques qui peuvent mettre en danger le propre équilibre et celui de la famille ;

Anxiété, angoisse, tachycardie, préoccupation excessive pour l'avenir du fils et de sa santé

Sautes d'humeur : incapacité d'affronter la situation, sentiment d'injustice et d'impuissance face aux événements, sentiment de culpabilité

Difficulté de concentration, ruminations, irritabilité, isolement

Dans cette phase délicate, il est conseillé de recourir à un soutien psychologique, pour évaluer l'éventuel démarrage d'une thérapie individuelle, de couple ou familiale, qui permettra de parler de son vécu et d'identifier les ressources nécessaires pour affronter la charge émotive du diagnostic, et la réorganisation familiale qu'il implique.

# 4



## **GESTION** NEUROMUSCULAIRE

## GESTION NEUROMUSCULAIRE

L'objectif principal de la gestion neuromusculaire d'un patient DMB est de préserver la force et les fonctions motrices.

### QUELS BILANS FAUT-IL FAIRE ET POURQUOI

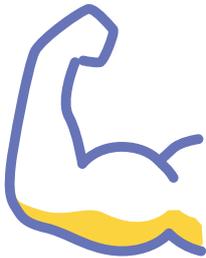
Un patient affecté de DMB doit effectuer des contrôles cliniques régulièrement auprès d'un spécialiste qui connaît l'histoire naturelle de la maladie et qui a les compétences nécessaires pour suivre son évolution. Le spécialiste doit donc être en mesure de prescrire des thérapies préventives et des interventions précoces pour les différentes complications associées à cette maladie.

Les signes cliniques de la DMB sont très variables tant au niveau de l'âge de leurs apparition que de leurs modes d'évolution, et pour autant les contrôles cliniques pourront avoir une chronologie différente en fonction de l'âge du patient et des signes cliniques. Au cours des phases initiales, première et deuxième décennies, les garçons présentent souvent une élévation isolée de la CK ou une intolérance à l'effort (apparition de douleurs durant l'activité physique). Durant cette phase, il est conseillé de faire des contrôles cliniques annuels destinés au bilan de la motricité. Lorsque les premiers signes de faiblesse musculaire apparaissent ou les premières rétractions articulaires (tendance typique à marcher sur la pointe des pieds, premières expressions de la tension du tendon d'Achille) il sera important que les contrôles aient lieu tous les semestres.



Les tests cliniques devant être effectués devront évaluer la :

**Force musculaire** : peut être mesurée aussi bien manuellement (en utilisant l'échelle conventionnelle MRC de la force musculaire, qui consiste à faire faire des mouvements au patient contre la résistance exercée par l'opérateur) ou en utilisant des appareils (dynamomètres fixes ou mobiles) qui permettent de mesurer de manière plus sensible et quantitative la force de divers groupes musculaires. En fonction de la faiblesse musculaire mesurée, et de la rapidité de progression, il sera établi un programme de mobilisation active, assistée, ou passive de divers groupes musculaires pour la réhabilitation musculaire.



**Mouvements articulaires** : au cours du bilan du patient DMB, il est important de surveiller l'apparition ou la progression de la raideur articulaire ou les rétractions musculo-tendineuses. En présence d'une rétraction ou d'une raideur articulaire, devront être envisagées des interventions de récupération musculaire, comme les exercices d'étirement ou l'utilisation d'orthèse pour combattre les déformations des extrémités.



**Rapidité des fonctions motrices** : l'utilisation de tests temporisés (temps qu'il faut pour se relever du sol, accomplir un parcours, monter ou descendre différentes marches). Ceci permet d'obtenir des informations importantes sur la progression de la maladie chez le patient, et comment il répond aux traitements.



**Échelle d'évaluation de la fonction motrice** : les échelles de la fonction motrice permettent d'attribuer des points à chaque habileté du patient (par exemple, sauter, rester sur une jambe, se relever du sol, etc.), qui requièrent l'utilisation de différents muscles (contrairement à l'évaluation de la force musculaire selon l'échelle MRC ou le dynamomètre qui évaluent un seul muscle à la fois). Il existe de nombreuses échelles cliniques et certaines d'entre elles sont utilisées et validées au niveau international. Elles sont simples à adopter, mais il est important que l'évaluateur ait été formé aux modes de mise en application. L'utilisation de ces échelles permet de surveiller les changements cliniques sur le patient au fil du temps et de comprendre l'effet du traitement de réhabilitation, d'un médicament ou plus simplement l'état d'avancement naturel de la maladie.





**IRM musculosquelettique :** l'IRM musculosquelettique est une méthode radiologique qui, sans exposition aux rayons X, permet d'étudier l'état de santé du muscle strié squelettique. Les nouvelles méthodes radiologiques permettent, au cours d'un examen unique, de mesurer aussi bien la qualité que la quantité de tous les muscles squelettiques. Cet examen peut être effectué sans sédation, et être également proposé aux patients pédiatriques de 9 ou 10 ans. Cet examen, intégré à l'évaluation clinique, permet d'obtenir de nombreuses informations, et aussi de détecter les petits changements du tissu musculaire.

**Questionnaires sur la qualité de vie et l'autonomie personnelle au quotidien :** ces questionnaires permettent de savoir quelles sont les difficultés du patient dans ses activités quotidiennes, et aux médecins qui suivent le patient, de fournir les aides pouvant améliorer leur autonomie.

## TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES POUR LES MUSCLES DU SQUELETTE

Pour la DMB, il n'existe pas à ce jour de traitements pharmacologiques efficaces, accompagnés de directives codifiées.

Pour la DMD, l'effet thérapeutique des glucocorticoïdes ou stéroïdes (GC) est reconnu. Notamment, il a été démontré que l'utilisation chronique de GC augmente la force musculaire, retarde la perte de la marche, réduit le risque de scoliose et protège la fonction respiratoire.

Les GC ralentissent la dégénération musculaire grâce à un effet anti-inflammatoire direct sur le muscle, en atténuant les événements préjudiciables pour le muscle, qui se déclenchent à cause du manque de dystrophine et de l'inflammation.

Aucune étude clinique n'a été entreprise jusque-là pour la DMB afin de démontrer un éventuel effet positif des GC en raison de la grande variabilité clinique (patients asymptomatiques, et patients présentant un déficit musculaire sévère) et biochimique de la DMB (mutations différentes avec différents niveaux de dystrophine dans le muscle), qui ne permettent pas d'identifier facilement un groupe de patients homogènes, et ayant les mêmes caractéristiques.

Toutefois, puisque les mécanismes biologiques responsables de la dégénération musculaire des patients affectés par la DMB sont analogues, même s'ils sont plus légers que ceux observés dans la DMD, il est raisonnable de penser que les GC pourraient également jouer un rôle protectif pour la DMB. La documentation scientifique signale en effet différents cas de patients affectés par la DMB, pour qui le traitement aux GC a fonctionné.

Il est donc important que les GC puissent être envisagés comme une option thérapeutique également chez les patients présentant une DMB, puisque dans le choix thérapeutique sont pris en compte l'âge d'apparition des symptômes, l'évolution clinique, en réservant éventuellement cette thérapie, sur conseil du neurologue/ neuropsychiatre pour enfant de référence, seulement aux patients présentant une faiblesse musculaire et progressive. Le spécialiste devra donc considérer cette option comme une thérapie personnalisée. Une fois qu'il a été décidé de commencer la thérapie aux GC, il est impératif de surveiller attentivement les effets positifs et les éventuels effets secondaires au fil du temps des stéroïdes.

Chez le patient DMB diagnostiquée au cours de l'enfance et/ou de l'adolescence recevant un traitement chronique aux GC, il est primordial de contrôler le développement pubère afin d'identifier les éventuelles carences hormonales et fournir un éventuel traitement de substitution.

Ces patients peuvent développer une maladie appelée hypogonadisme qui comporte une réduction de la production d'hormones importantes non seulement dans la maturation sexuelle, mais aussi pour la croissance de la stature. On assiste donc à un retard de croissance également en



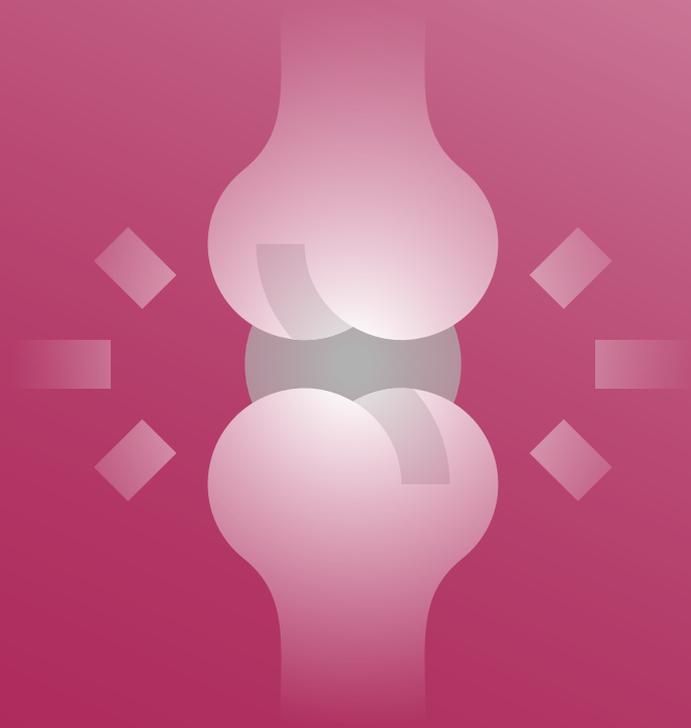
termes de stature outre à différentes complications métaboliques. L'ingestion de GC peut avoir un effet sur le taux sérique (présent dans le sang) de testostérone en le réduisant, et en contribuant ainsi au retard de croissance et à une perte de masse osseuse.

Le traitement à la testostérone, qui est l'une des hormones déficitaire dans l'hypogonadisme, peut apporter de nombreux avantages à l'appareil musculosquelettique, avec une augmentation de la masse et de la force musculaires, et des effets positifs sur la santé osseuse. Cette hormone peut être administrée par injections ou des patchs, dont le dosage est défini en tenant compte de taux sérique de départ du patient.

Parmi les différents effets positifs et négatifs induits par les GC, la brusque interruption de la prise de GC peut avoir pour conséquence une insuffisance surrénalienne. Physiologiquement, le cortisol est une hormone sécrétée par la glande surrénale utile pour répondre aux situations de stress ; lorsque son apport vient de l'extérieur, comme c'est le cas chez les patients atteints de dystrophie musculaire soignés par un traitement chronique aux GC, la production interne diminue. Une crise surrénalienne peut se produire en cas de brusque interruption d'ingestion de GC ou si l'organisme



nécessite une augmentation de la dose (par exemple, à la suite d'une fracture ou d'une intervention chirurgicale). Il s'agit d'une véritable urgence médicale qui provoque, déshydratation, un état de choc, des maux de tête, une baisse de tension soudaine, de la tachycardie, des sueurs, et parfois des vomissements. Dans ce cas, il est nécessaire d'appeler immédiatement les urgences.



# SANTÉ OSSEUSE

5



Les muscles striés squelettiques se lient à l'os par l'intermédiaire des tendons, en conférant à l'os une fonction mécanique importante. En raison de cette fonction, la structure de l'os doit pouvoir se modifier selon les exigences de l'individu afin de mieux répondre aux différentes sollicitations de la vie quotidienne. Par exemple, une personne maigre avec peu de masse musculaire aura un os plus fragile et généralement moins résistant, alors qu'un athlète aura en général un os plus solide. Un tel comportement biologique de l'os est régulé avant tout par les gènes héréditaires, mais aussi par la nutrition et l'exercice physique que nous offrons à notre corps. L'os est capable d'ajuster sa dimension et sa structure, y compris sa composition durant toute la vie d'un individu, de la naissance à la mort, grâce à la production de substances sécrétées par des organes distants (hormones endocrines) ou par l'os lui-même (cytokines), qui sont fabriquées en fonction des besoins de l'os.

L'activité musculaire est l'un des principaux facteurs régulateurs de ce métabolisme osseux, qui agit dès les premières étapes de la croissance du squelette en permettant à l'os de se renforcer progressivement avec la progression de la croissance jusqu'à atteindre un pic de masse osseuse qui constitue le patrimoine osseux qui accompagne l'individu toute sa vie, et qui diminuera inéluctablement en prenant de l'âge. Avoir un pic de masse osseuse élevé se traduit par des réserves d'os plus importantes, qui seront automatiquement utilisées lorsqu'on atteint un âge avancé.

Les maladies musculaires ont toujours un effet négatif sur la santé des os, et celles qui apparaissent déjà à l'âge prépubère, comme la DMB, empêchent d'atteindre un bon niveau de pic de masse osseuse, et sont un obstacle au maintien d'une bonne santé des os. En somme, chez un patient DMB, l'os pourra être plus fragile par rapport à un patient sain du même âge, et donc se fracturer pour de légers traumatismes.

Ne pas oublier que, dans le cas de patients sous glucocorticoïdes (GC), ces médicaments peuvent favoriser la fragilité des os, due à une réduction de la densité minérale osseuse. Toutes ces choses induisent une faiblesse osseuse précoce par rapport aux personnes du même âge, avec, au minimum, une augmentation du risque de fractures, notamment des vertèbres, et des os longs comme le fémur ou le tibia. La fracture

constitue est un événement très négatif dans l'histoire clinique de la pathologie parce qu'elle peut aboutir à une limite ultérieure de la capacité à marcher et à accomplir les activités de la vie quotidienne.

Pour préserver la santé des os, la première recommandation est de favoriser le mouvement, dans les limites et les possibilités du patient, en plein air, l'exercice physique et la physiothérapie ciblés permettent aux muscles de bouger et aux os d'être stimulés. L'activité en plein air favorise la production de vitamine D par la peau. De plus, une alimentation saine et équilibrée est importante, avec le juste apport en vitamines et en calcium ; il est possible d'améliorer un éventuel déficit de ces substances en prenant des compléments alimentaires (calcium et vitamine D) sous la forme d'ampoules ou de comprimés suivant la prescription médicale, qui sont obligatoires en cas d'ingestion chronique de GC.

Pour mieux quantifier le déficit en vitamines, il est important d'effectuer une prise de sang une fois par an afin de vérifier le niveau sanguin de 25-hydroxyvitamine D (25(OH) D), (qui constitue le métabolite de référence pour évaluer les niveaux de vitamine D dans le sang, et donc d'une éventuelle hypovitaminose), et de déterminer l'apport nutritionnel en calcium par le biais de questionnaires accessibles sur Internet ou une application, qui permettent de calculer de manière sûre en quelques minutes, la quantité journalière ingérée par rapport à celle recommandée en fonction de l'âge du patient (<https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/calcium-calculator>)

Enfin, il est important de soumettre périodiquement les patients atteints de DMB à un examen spécifique qui mesure la densité des os (la densitométrie osseuse ou MOC). Cette méthode permet de mesurer la masse minérale et la densité osseuse en effectuant une radiographie de la colonne vertébrale au niveau des lombaires et de tout le corps, et doit être effectuée au moins tous les 24 mois.

La technique utilise les rayons X, mais à un dosage très bas, par rapport aux radiographies communes. Toutefois, en cas de douleur au dos persistante, il pourrait être utile de soumettre la personne à une projection radiographique latérale afin d'évaluer la colonne vertébrale et vérifier s'il y a des sédiments dans la structure (fractures) des vertèbres.

Surveiller la densité et la structure osseuses des patients à risque de fracture est utile pour prévenir l'apparition de nouvelles fractures et éventuellement commencer une thérapie avec prise de médicaments spécifiques pour la santé des os, comme les bisphosphonates, qui augmentent la résistance des os en bloquant la résorption osseuse, qui peut être excessive en raison du déficit d'activité musculaire et de l'utilisation chronique de cortisone.

## GESTION ORTHOPÉDIQUE

La gestion orthopédique du patient atteint de DMB a pour but principal de maintenir sous contrôle et de prolonger le plus possible la capacité de marche, et en phase avancée, d'optimiser la posture en fauteuil roulant.



Durant la phase de marche, il est important que le patient conserve le plus possible une bonne fonctionnalité articulaire générale, et une pression d'appui symétrique des pieds, de manière à éviter les contractures/ rétractions, qui, à long terme, peuvent conduire à des difformités articulaires, rarement corrigibles par la physiothérapie. À cet effet, il est conseillé, durant cette phase, de porter des orthèses jambe-pied nocturnes, surtout lorsque l'articulation de la cheville commence à réduire la capacité de mouvement. De telles orthèses stabilisent le pied dans une position neutre, elles sont fabriquées sur mesure et s'adaptent aux caractéristiques propres à la personne qui les portent. Il est préférable de les porter la nuit pour une meilleure tolérance, et que les orthèses





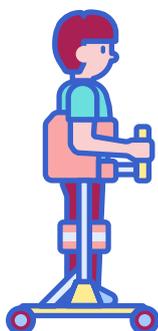
## SANTÉ OSSEUSE

puissent jouer leur rôle de prévention des difformités articulaires par un étirement prolongé des structures articulaires et musculaires qui risquent de se rétracter.

Toujours dans le but de retarder la perte de la marche, il est possible de porter des orthèses jambe-cheville-pied : ces dernières doivent être portées durant la marche afin de soutenir le patient et lui permettre de prolonger le maintien de la station debout et de retarder l'utilisation d'un fauteuil roulant.

À cette phase, il pourrait être utile de pratiquer des interventions de chirurgie fonctionnelle, du fait qu'il s'agit de petites opérations qui permettent d'allonger un tendon trop court (le plus souvent un tendon d'Achille rétracté à l'origine d'un pied équin, c'est-à-dire que seuls les doigts des pieds s'appuient au sol). Plus rarement, et dans des cas particuliers, d'autres tendons peuvent être allongés, par exemple, les tendons postérieurs de la cuisse (qui sont la cause d'un flexum de genou) ou les tendons latéraux de la cuisse (avec pour conséquence l'abduction forcée de la hanche) ou le transfert d'un tendon sur une surface articulaire différente afin que la fonction articulaire puisse être récupérée avec le tendon de remplacement (transfert tendineux du tibial postérieur). Ces interventions sont envisagées pour chaque patient individuellement, en évaluant précisément la possibilité de leur réussite et la garantie d'une récupération fonctionnelle.

Durant la phase de marche, le patient devra se familiariser au fauteuil roulant, qui doit disposer de toutes les caractéristiques techniques pour empêcher la dégradation de la posture, et maintenir au mieux et le plus longtemps possible la capacité maximale d'interaction du patient avec le monde qui l'entoure. Il est important qu'une équipe experte évalue les éventuels systèmes de posture et coussins qui maintiennent le patient pour l'empêcher d'adopter des positions anormales et soulager les éventuelles zones soumises à une plus grande pression sur la



surface d'appui, et d'aligner correctement en hauteur et en longueur les accoudoirs et les repose-pieds. À cette phase, nous pouvons utiliser des orthèses statiques diurnes à condition qu'elles soient bien tolérées par le patient, aussi bien sur les membres inférieurs, pour empêcher les modifications de la structure du pied, que sur les membres supérieurs, pour le maintien d'une bonne préhension manuelle et permettre au patient d'interagir avec le milieu environnant. L'utilisation de stations debout statiques peut constituer un support utile : ces aides permettent le maintien de la station debout en toute sécurité et peuvent être utilisées aussi à domicile.



Il est important aussi de se munir de planches de transfert et de planches de transfert de glisse pour simplifier les transferts, chez soi, du fauteuil roulant aux différentes surfaces d'appui.

Le maintien de la marche et d'une posture correcte sont fondamentales pour éviter une plus grave complication, la scoliose.

La scoliose est une déviation de la colonne vertébrale (déviation sinuieuse latérale), qui apparaît chez ces patients en raison de la faiblesse des muscles qui servent à maintenir le dos droit et aligné. À long terme et avec la dégradation de la déformation de la colonne vertébrale, la scoliose peut également entraîner des complications respiratoires.

Il est important d'effectuer de manière préventive des radiographies de contrôle en station debout pour surveiller la position de la colonne vertébrale chaque année pour des attitudes scoliotiques  $<20^\circ$ , et au moins tous les six mois quand  $>20^\circ$  (les degrés d'une déviation sont mesurés sur une radiographie en projection antéro-postérieure de la colonne vertébrale par un spécialiste).

Aujourd'hui, le port d'un corset durant les premières phases, pour favoriser l'alignement correct de la colonne vertébrale, n'est généralement pas conseillé ; dans certains cas, après une évaluation précise du degré de

flexibilité de la scoliose, effectuée par un spécialiste, il est possible d'utiliser un corset afin de prévenir l'aggravation de la déviation. Si le patient est un fauteuil roulant, il peut être utile de se doter d'un système de correction de la posture sur mesure afin de garantir un appui correct et symétrique en position assise.

Si la scoliose est grave, il est possible de recommander une intervention chirurgicale qui, grâce la pose de broches et de vis, permet d'aligner le mieux possible la colonne, et d'éviter l'aggravation de la déformation.

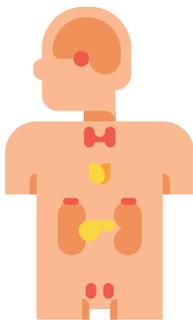


En cas d'aggravation des os longs, courant chez ces patients, l'intervention orthopédique sera fonction des besoins et des possibilités du patient. Par exemple, pour les fractures à la cuisse ou à la jambe, si le patient marche, on préférera opérer pour poser des fixateurs internes, afin de passer à une rééducation rapide. Chez les patients qui ne marchent pas, on préférera recourir à l'immobilisation en posant des plâtres ou des attelles destinés à faciliter la soudure des os des patients, qui ne pourront pas, dans tous les cas, supporter le poids sur le membre fracturé.

Le patient DMB qui est victime d'une fracture, implique obligatoirement pour le corps médical, d'avoir un entretien avec la famille et de gérer les besoins du patient.



Une complication de la fracture peut entraîner une embolie graisseuse, c'est-à-dire que des fragments de la moelle osseuse, très riches en graisses, peuvent passer dans la circulation sanguine et risquent de migrer vers les petits vaisseaux pulmonaires et de les boucher. **Il s'agit là d'une urgence médicale, c'est pourquoi lorsqu'un patient DMB tombe et/ou se fracture un membre, il est toujours plus prudent de le conduire aux urgences pour une gestion adéquate de la situation qui inclut la prévention d'une telle complication.**



## GESTION ENDOCRINOLOGIQUE

Chez le patient DMB, diagnostiqué au cours de l'enfance et/ou de l'adolescence, il est important de surveiller les paramètres de croissance (taille et poids), et le développement pubère afin d'identifier d'éventuelles carences hormonales et de fournir une éventuelle thérapie de substitution.

Les altérations du métabolisme peuvent aussi être la conséquence de la malnutrition, surtout en phase avancée, lorsque les complications liées à la respiration demande un plus grand apport calorique. De plus, la prédisposition au diabète et à l'obésité est fréquente, en raison du manque d'activité et de l'éventuel confinement en fauteuil roulant. L'obésité doit être combattue par une alimentation équilibrée, tenant compte du niveau d'activité réduit, en réduisant l'apport calorique en cas de prise de poids corporel et de perte de la marche, et avec un juste apport en micronutriments, surtout en calcium et en vitamine D.

# 6



## GESTION DE LA RÉÉDUCATION NEUROMOTRICE



# GESTION DE LA RÉÉDUCATION NEUROMOTRICE

L'optimisation de la gestion clinique multidisciplinaire, incluant la composante musculaire, la fonction cardiaque et respiratoire, les aspects nutritionnels et gastrointestinaux, la physiothérapie, et le support psychologique, ont conduit, ces 30 dernières années, à un allongement de l'espérance de vie aussi bien pour la DMD que pour la DMB, à un meilleur bien-être cardiorespiratoire, à la réduction des hospitalisations, et en conséquence, à une importante amélioration de la qualité de vie.

Pour que la rééducation neuromotrice soit efficace, les patients DMB nécessitent une équipe multidisciplinaire qui les guide vers des rééducations habilitantes et des exercices physiques adaptés à la situation clinique musculaire et cardiologique. L'équipe doit comprendre un neurologue et un neuropsychiatre pour enfant, un cardiologue, un pneumologue, un physiatre, un physiothérapeute et un thérapeute en relation d'aides, un thérapeute occupationnel, un orthophoniste et un orthopédiste. Les professionnels indiqués ci-dessus interviendront en fonction de la forme clinique présentée par le patient.



## FRÉQUENCE DES BILANS ET OBJECTIFS

Le bilan multidisciplinaire doit être effectué tous les 10/12 mois ou plus fréquemment si le patient a perdu la marche ou s'il présente une cardiomyopathie.

Les objectifs de la rééducation dans la DMB sont de :

**préserver l'autonomie**

**retarder l'évolution des symptômes**

**prévenir les complications**

L'intervention de rééducation peut donc être :

**préventive**

**curative**

**compensatoire**

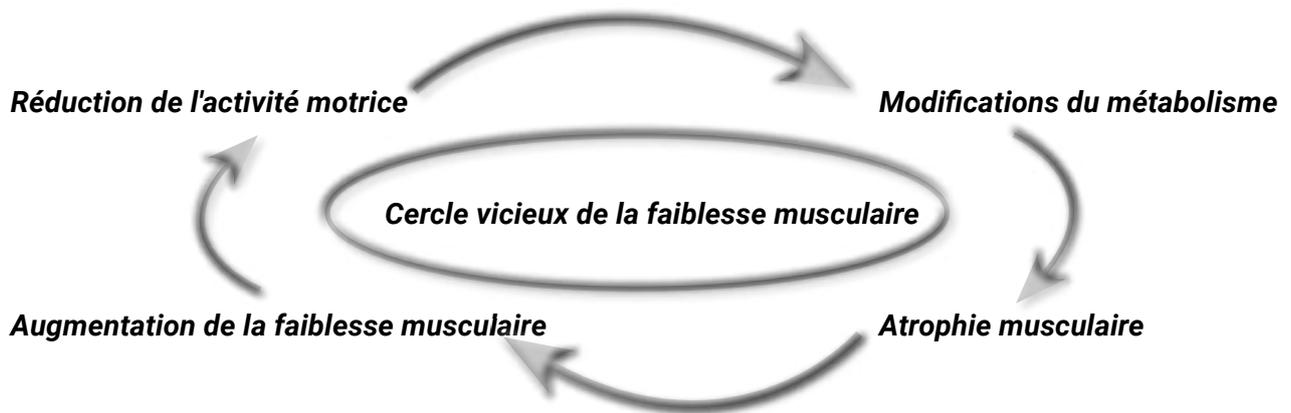
## LES INTERVENTIONS

### *Exercice physique*

L'exercice est une activité planifiée et structurée pratiquée régulièrement avec l'objectif d'améliorer ou de maintenir une bonne forme physique. L'exercice est bien documenté, et il a des effets bienfaits sur le muscle avec une augmentation de la force et de la résistance musculaire. Il convient toutefois de rappeler que l'exercice non contrôlé peut avoir des effets contreproductifs sur la dystrophie musculaire.

Il a été démontré que l'exercice musculaire à basse intensité et aérobie, améliore le bien-être physique des patients DMB et la force musculaire dans des parties spécifiques du corps, sans endommager les muscles (non modification des niveaux de CK, ni de la morphologie musculaire à la biopsie) et/ou l'activité cardiaque et avec des avantages qui perdurent, et qui s'associent à une amélioration globale des conditions de santé et du bien-être psychophysique.

## GESTION DE LA RÉÉDUCATION NEUROMOTRICE



**FIGURE 2 :** CHANGEMENTS DANS L'APPAREIL MUSCULOSQUELETTIQUE DUS À SA NON-UTILISATION.

On sait également que l'atrophie due à une non-utilisation (absence d'exercice), du mécanisme de la contraction musculaire, amène une réduction de la masse musculaire et en conséquence du nombre de fibres musculaires. Dans la DMB (comme dans d'autres dystrophies musculaires), il est possible que la faiblesse musculaire amène une vie sédentaire, la vie sédentaire induit la réduction de la masse musculaire et des changements dans le métabolisme et une éventuelle augmentation du poids corporel avec une ultérieure réduction de l'activité motrice et la réduction de la force que le muscle peut générer, avec une ultérieure aggravation de la faiblesse musculaire.

### En résumé :

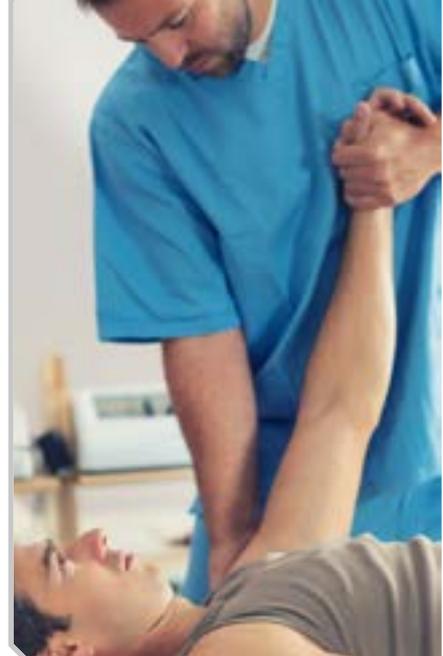
- La réponse à l'exercice est spécifique et liée à deux facteurs : le type d'exercice (intensité, durée et fréquence) et la condition clinique du patient.
- L'exercice aérobique est bien toléré, sûr, améliore le bien-être du patient et la résistance ; son effet est durable. Les activités aérobiques conseillées sont la natation et en général les activités aquatiques.
- Les exercices conduits avec l'aide de robots et d'exosquelettes (structures mobiles externes) peuvent être utiles chez les patients dont l'activité motrice est très altérée.
- Toutes les activités doivent être surveillées par un physiothérapeute spécialisé dans les maladies neuromusculaires.



## Mobilisations et étirements

Le maintien d'une bonne mobilité articulaire et de la symétrie des différentes articulations contribuent à la préservation d'une bonne fonctionnalité et préviennent le développement de rétractions. Pour la prévention des rétractions musculo-tendineuses il est essentiel de pratiquer :

- L'étirement musculaire quotidien également pratiqué seul est possible, après avoir été éduqué aux exercices adaptés, par un physiothérapeute spécialisé.
- L'utilisation d'orthèses, d'attelles et d'autres dispositifs d'aide (en particulier pour les personnes qui ne marchent pas) ; par exemple, des attelles jambepied pour l'étirement nocturne au niveau de la cheville ; dispositifs statiques manuels ou motorisés (pour garantir la position debout, si les rétractions ne sont pas trop sévères au point de compromettre la tolérance de la posture debout)



## Prévention des chutes et des fractures

Il est fondamental de minimiser le risque de chutes aussi bien au domicile qu'au travail, chez le patient qui marche comme chez le patient qui ne marche pas. **En conséquence, il est recommandé :**

- ➔ à domicile : de retirer les tapis, les fils et les différences de niveau ;
- ➔ de vérifier jusqu'à quel point les surfaces d'appui peuvent être glissantes ;
- ➔ placer des tapis antidérapants dans la douche et dans la baignoire ;
- ➔ d'installer des poignées de secours ;
- ➔ d'installer une rampe là où il y a des escaliers et des marches.

**Pour le patient en fauteuil roulant, il est primordial :**

- ➔ de former le patient et les membres de la famille à l'utilisation sécurisée du fauteuil roulant ;
- ➔ d'augmenter la prise de conscience du risque de chutes du fauteuil roulant aussi bien à domicile qu'à l'extérieur ;
- ➔ d'apprendre aux membres de la famille comment faire les changements de position, utiliser les lève-personnes et les repose-pieds.

## Fauteuils roulants et autres aides

Il est conseillé de prévoir à l'avance les différentes aides qui peuvent garantir la sécurité durant les déplacements (lève-personne), accessoires pour l'autonomie (poignées pour la salle de bain, réhausseur pour les toilettes pour les patients qui marchent ; fauteuil roulant électronique pour les patients qui présentent une importante faiblesse musculaire), et la participation à des activités enrichissantes (fauteuil roulant manuel ou électronique ou systèmes motorisés comme le scooter). Il est utile de disposer d'un lit et d'un matelas adéquats, notamment pour les personnes plus défavorisées sur le plan moteur afin d'éviter les lésions dues à la compression et faciliter les changements de position autonomes durant la nuit (lit électronique).

Il est recommandé d'utiliser des systèmes statiques manuels et électriques qui garantissent le maintien de la position debout (orthostatisme) chez les personnes avec réduction de la force musculaire (hypotonie) modérée ou sévère des membres inférieurs, mais dont la rétraction musculaire permet de garantir une posture adéquate et une bonne tolérance à la position debout.

Il existe dans le commerce des dispositifs simples pour faciliter l'autonomie durant les repas, comme des plateaux surélevés, des couverts incurvés et des pailles adaptées.

Ces dernières années les technologies avancées proposent des systèmes robotiques/ Bluetooth de contrôle de l'environnement, des systèmes de reconnaissance vocale pour utiliser un PC, un téléphone, un interphone, l'ouverture/fermeture des portes à l'intérieur du domicile.



L'identification du motif de la douleur est essentiel pour une intervention adéquate. Les postures incorrectes sont la cause de nombreuses douleurs : par exemple, au niveau de la colonne vertébrale, les patients qui peuvent marcher peuvent présenter une lombosciatalgie avec une importante hyperlordose lombaire. La tentative de contrôle de la douleur au niveau de la colonne vertébrale en évitant la station debout ou la marche peut augmenter le risque de sédentarité. La douleur au niveau de la colonne peut venir aussi d'une posture incorrecte en fauteuil roulant ou d'une importante ostéoporose (situation possible chez les patients assis en fauteuil roulant depuis longtemps et ne suivant pas la rééducation). Dans ces cas-là, le traitement peut être symptomatique, en utilisant des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou dans de rares cas stéroïdiens, seulement sur prescription médicale. Les analgésiques opioïdes doivent être utilisés avec la plus grande précaution.

La correction de la posture et l'utilisation d'orthèses appropriées sont également une partie essentielle du traitement pour contrôler la douleur.

Les myalgies et les crampes sont fréquentes dans la DMB ; elles peuvent être traitées par la massothérapie, des étirements musculaires, et des compléments alimentaires à base de minéraux.

### INDICATIONS GÉNÉRALES EN FONCTION DE LA SITUATION CLINIQUE

**Patient avec une bonne autonomie de mouvement, de bons niveaux de force musculaire dans toutes les régions du corps, absence de cardiopathie et de risque élevé de cardiopathie.**

- Exercice physique de basse intensité, aérobique, quotidien.
- Prévention des rétractions tendineuses et maintien d'une mobilité articulaire adéquate avec étirements et manipulations.

**Patient avec une bonne autonomie ou légèrement réduite et cardiomyopathie**

- Exercice physique limité avec soutiens adéquats.
- Activités dans l'eau, seulement si le patient peut sortir/entrer facilement du bain.
- Prévention des rétractions avec étirements ciblés et utilisations d'attèles jambe-pied légères pendant la nuit.
- Précaution à prendre dans l'espace environnant le patient aussi bien à domicile qu'en milieu de travail pour la prévention des chutes.
- Prise en compte des conditions métaboliques et osseuses, et des conditions générales.
- Surveillance du poids du corps.

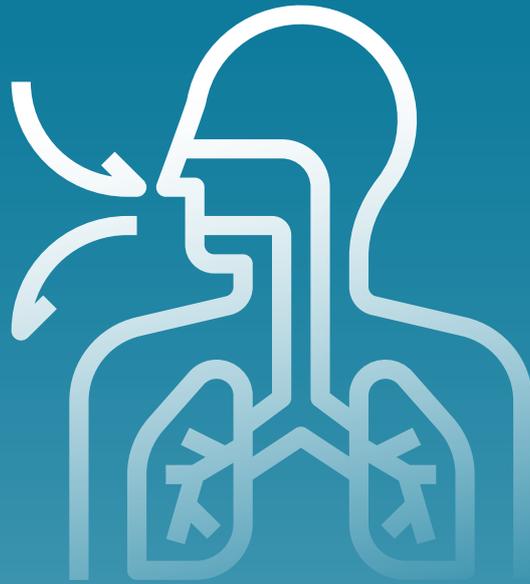
### **Patient avec autonomie réduite de déplacement, réduction des niveaux de force musculaire surtout dans les régions proximales des membres inférieurs, absence de cardiopathie**

- Exercice physique limité avec soutiens adéquats.
- Activités dans l'eau, seulement si le patient peut sortir/entrer facilement du bain.
- Prévention des rétractations avec étirements ciblés et utilisations d'attèles jambe-pied légères pendant la nuit.
- Utilisation de systèmes statiques.
- Précaution à prendre dans l'espace environnant le patient aussi bien à domicile qu'en milieu de travail pour la prévention des chutes.
- Prise en compte des conditions métaboliques et osseuses, et des conditions générales.
- Surveillance du poids du corps.

### **Patient qui ne marche pas**

- Exercice physique limité avec soutiens adéquats.
- Activités dans l'eau, seulement si le patient peut sortir/entrer facilement du bain.
- Prévention des rétractations avec étirements ciblés et utilisations d'attèles jambe-pied légères pendant la nuit.
- Précaution à prendre dans l'espace environnant le patient aussi bien à domicile qu'en milieu de travail, pour la prévention des chutes.
- Favoriser l'autonomie (fauteuils roulants, systèmes domotiques, ustensiles d'aide aux repas, etc.)
- Prise en compte des conditions métaboliques et osseuses, et des conditions générales.
- Surveillance du poids du corps.

# 7



## **GESTION** RESPIRATOIRE

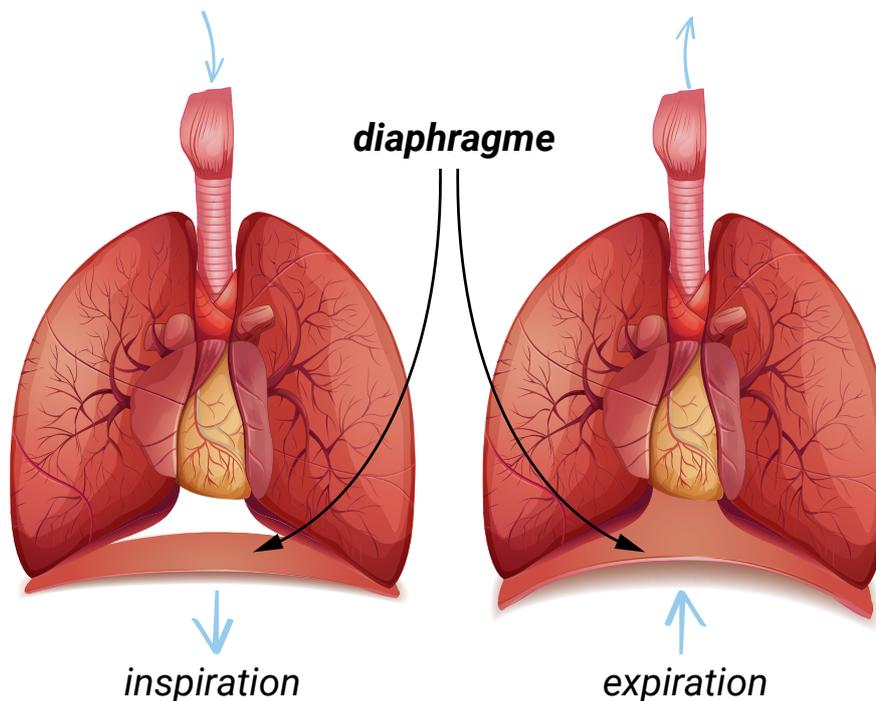
# GESTION RESPIRATOIRE

## L'APPARITION DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE

Les maladies neuromusculaires, y compris la DMB, peuvent avoir un impact sur la fonction respiratoire ou sur la **pompe ventilatoire**, c'est-à-dire, les structures et les muscles respiratoires, qui garantissent le transport aux poumons de l'air atmosphérique, qui sera utilisé pour les échanges gazeux (ventilation alvéolaire).

Dans la DMB, l'insuffisance du **muscle du diaphragme** (partie intégrante de la pompe ventilatoire) peut provoquer une réduction de la ventilation pulmonaire, qui à son tour peut aussi diminuer jusqu'à l'apparition d'une insuffisance respiratoire (IR), avec une réduction de l'oxygénation et la rétention de dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ). L'évolution vers l'IR dans la DMB se caractérise par une double tendance : le plus fréquemment l'apparition est de type chronique et tardive, accompagnée d'une hypoventilation globale progressive (insuffisance respiratoire chronique, IRC). Toutefois, il n'est pas rare qu'une IR aiguë (IRA), se manifeste par une phase de relatif bien-être respiratoire (IR « dans un ciel serein ») : cette dernière est généralement déclenchée par une infection des voies respiratoires, suivie par un encombrement bronchique dû au peu d'efficacité du mécanisme de la toux.

### Anatomie des poumons et des fonctions



Designed by brgfx / Freepik

À la base de l'IRC progressive de la DMB, il y a la faiblesse des muscles de l'inspiration, c'est-à-dire l'incapacité de générer des niveaux normaux de pression et de flux d'air durant l'inspiration. La faiblesse des muscles de l'inspiration altère les volumes pulmonaires en provoquant un déficit ventilatoire de type restrictif mesuré par une spirométrie ; et conduit successivement à l'IR de stade avancé avec rétention de  $\text{CO}_2$ . La sévérité de la rétention de  $\text{CO}_2$ , est strictement liée au degré de faiblesse musculaire respiratoire.

Les changements de la respiration durant le sommeil jouent un rôle important dans la survenue de l'IRC : en effet, ils induisent de modestes variations dans le rythme des échanges gazeux chez une personne saine, qui s'accroissent chez les patients présentant une faiblesse musculaire respiratoire, tout particulièrement si le diaphragme est touché par la maladie. Chez les patients DMB, il est possible que les variations de la ventilation durant le sommeil provoquent l'apparition d'une IR seulement nocturne, cependant que le rythme de la ventilation en phase de veille reste satisfaisante. À long terme, l'hypoventilation nocturne prédispose aussi à la rétention stable de  $\text{CO}_2$  le jour. La coexistence d'un syndrome des apnées obstructives du sommeil (obstruction des voies respiratoires au niveau du cou, favorisée par la faiblesse des muscles du pharynx et du larynx, qui détermine à son tour l'apparition d'une apnée obstructive avec dégradation des échanges respiratoires ; syndrome d'apnées du sommeil) est plausible chez les patients DMB, surtout quand ils ronflent ou s'ils présentent un excès pondéral.

La perte du mécanisme de la toux à cause de l'IRA joue un rôle déterminant ; à l'occasion d'une infection respiratoire, un tel déficit favorise l'accumulation des sécrétions bronchiques, qui compromettent les échanges gazeux, on détermine alors une altération de la capacité d'oxygénation pulmonaire avec pour conséquence une hypoxémie et une disponibilité d'oxygène insuffisante au niveau des tissus.

Une autre cause possible de l'IRA dans la DMB, est l'insuffisance cardiaque congestive avec développement d'un œdème pulmonaire.

## BILAN DE LA FONCTION RESPIRATOIRE

Dans la DMB, l'insuffisance respiratoire ne concerne qu'une partie des patients (environ 50 % des cas), et la sévérité est variable. La fréquence des contrôles cliniques et fonctionnels respiratoires est liée à la rapidité de la progression de la maladie chez un patient ; dans le cas d'une progression lente, il est raisonnable d'envisager une cadence semestrielle ou annuelle.

### Données cliniques

La progression du déficit ventilatoire et le développement de l'IR sont souvent insidieux chez les patients DMB. Les symptômes non spécifiques comme la fatigue, la somnolence et la difficulté à se concentrer peuvent être les premiers indicateurs d'une IR. La dyspnée ou la sensation de respirer difficilement ou d'essoufflement est souvent absente, parfois est présente une orthopnée (difficulté à dormir en position supine) impliquant de rester en position semi-assise durant le sommeil. Les symptômes tels que, le réveil pendant la nuit, les cauchemars, la somnolence diurne et les céphalées le matin peuvent refléter des difficultés respiratoires pendant le sommeil avec une rétention anormale de  $\text{CO}_2$ .



### Données instrumentales

#### GESTION RESPIRATOIRE Mesure de la force des muscles respiratoires

La force des muscles respiratoires peut être évaluée en mesurant la Pression inspiratoire maximale (PIM) et expiratoire maximale (PEM) à la bouche avec un simple appareil (transducteur de pression) au moment des efforts respiratoires maximaux. La rétention de  $\text{CO}_2$  se produit généralement lorsque la valeur PIM est inférieure à 40 % de la valeur théorique ; même si la réduction de PIM et de PEM ne permettent pas de prédire la sévérité de l'IR.

#### GESTION RESPIRATOIRE Mesure des volumes pulmonaires

Sont évalués par la spirométrie. Le paramètre de référence est la mesure de la Capacité vitale forcée (CVF, volume total d'air que le patient réussit à expulser dans une expiration forcée après avoir effectué une inspiration maximale). Puisque la force des muscles inspiratoires se réduit considérablement (au moins de 50 %) avant qu'il ne s'instaure une baisse significative de la CVF, la spirométrie n'est pas utile pour le diagnostic précoce du déficit



musculaire respiratoire, qui cependant, peut être mis en évidence en utilisant les paramètres plus sensibles de la mesure du PIM et du PEM. Dans la DMB, il y a une réduction progressive de la CVF, précédée par une diminution importante de la PIM et la PEM.

## Bilan de l'efficacité de la toux



manœuvres augmentent l'efficacité de la toux.

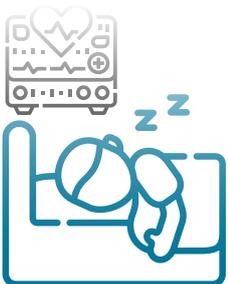
L'efficacité de la toux peut être évaluée simplement par la mesure du Débit expiratoire de pointe à la toux, DEPT, (pic de la toux) : Le DEPT représente le débit expiratoire maximal qui peut être généré pendant la toux, et fournit une information directe sur la capacité de désobstruction des voies respiratoires. Une valeur minimale comprise entre les 160 et les 270 L/min permet de tousser efficacement ; au-dessous d'un tel niveau, l'application de techniques d'assistance à la toux est indiquée. La mesure du DEPT durant la compression synchrone thoracique et abdominale permet de déterminer de combien de telles

## Analyse de l'hémogaz



La mesure de la Pression partielle d'oxygène ( $\text{PaO}_2$ ) et du Dioxyde de carbone ( $\text{PaCO}_2$ ) dans le sang artériel est le paramètre le plus important pour établir l'efficacité des échanges gazeux, et il est indispensable pour le diagnostic de l'IR. Une augmentation anormale de la  $\text{PaCO}_2$  (> 45 mmHg) identifie une hypoventilation alvéolaire, qui à son tour représente l'effet final de la perte progressive de la capacité ventilatoire.

## Contrôle cardio-respiratoire nocturne



Il s'agit d'un examen indiqué dans tous les cas où l'on suspecte une hypoventilation liée au sommeil sur la base des données cliniques ; il est effectué dans le but de diagnostiquer précocement une insuffisance ventilatoire encore latente en phase de veille, qui tend à se manifester seulement la nuit. L'examen consiste à relever et à enregistrer simultanément durant le sommeil une série de paramètres : flux respiratoire oral et nasal, motilité séparée thoracique et abdominale, ECG,  $\text{SaO}_2$ .

## LE TRAITEMENT DES COMPLICATIONS RESPIRATOIRES

### Assistance ventilatoire à long terme

Dans le but de retarder et de combattre l'IRC secondaire avec hypoventilation progressive, et d'aider les patients atteints de DMB, il est possible de commencer une **Ventilation non invasive (VNI)** : un ventilateur mécanique aide à ventiler le patient en libérant des volumes d'air dans un masque nasal ou oro-nasal, ou dans un tube buccal sans qu'il soit nécessaire de recourir à la trachéostomie. Un tel traitement est appliqué à long terme à domicile, généralement de nuit.

L'indication donnée par la VNI chez le patient stable est définie selon les conditions suivantes :

- hypercapnie diurne ( $\text{PaCO}_2 > 50$  mm Hg) ;
- hypercapnie nocturne ( $\text{PaCO}_2 > 45$  mm Hg) associée à des symptômes attribuables à l'hypoventilation (asthénie, dyspnée, céphalées matinales) ;
- $\text{CVF} < 50$  % prédit, dans le cas d'une maladie rapidement progressive.

Le recours à la VNI induit une série d'effets favorables : a) PIM et CVF se stabilisent ou s'améliorent transitoirement ; les échanges gazeux en phase de veille tendent rapidement à se normaliser ; b) diminution du risque de complications respiratoires et de la nécessité d'une hospitalisation ; c) les symptômes induits par la rétention de  $\text{CO}_2$  améliorent la perception du propre état de santé et le degré d'intégration sociale ; d) augmente l'espérance de vie.



## GESTION RESPIRATOIRE

### Aide à la toux

La manœuvre d'aide à la toux manuelle et/ou mécanique peut augmenter l'efficacité de la toux. L'aide manuelle à la toux, principalement basée sur des manœuvres de compression thoracique et abdominale, requiert la collaboration du patient, une bonne coordination patient-opérateur ainsi qu'un engagement physique important de l'opérateur en raison de la fréquence des séances.



Des études cliniques prouvent que la combinaison de l'hyperinsufflation pulmonaire [qui est effectuée en comprimant un ballon (ballon d'Ambu), qui pousse l'air dans les poumons] et de l'aide manuelle à la toux est plus efficace que la simple aide manuelle ; en outre, on sait que l'hyperinsufflation pulmonaire contribue à améliorer la capacité du poumon en réduisant le risque de complications respiratoires.



Lorsque l'aide manuelle n'est pas appropriée, l'assistance mécanique est une alternative efficace : on utilise alors des appareils qui fournissent de profondes insufflations (introduction forcée d'air dans les poumons) suivies immédiatement par d'autres grandes exsufflations (flux expiratoire induit par la machine suffisamment fortement pour pousser les sécrétions vers les voies respiratoires et en faciliter l'expulsion ou l'aspiration). Les pressions d'insufflations et d'exsufflations et les temps de distribution sont réglables indépendamment. Les pressions d'insufflations et d'exsufflations comprises entre +40 et -40 cm H<sub>2</sub>O sont généralement efficaces et tolérées par la plupart des patients ; l'application d'une pression abdominale synchronisée à l'exsufflation peut présenter un avantage supplémentaire. L'insufflation-exsufflation mécanique peut être administrée par un masque bucco-nasal, un embout buccal ou une canule trachéostomique. Le cycle de phases (inspiration-expiration)

peut être commencé manuellement ou automatiquement : dans le premier cas, il est facilité par la coordination patient-opérateur-instrument.



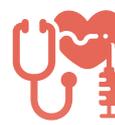
**La pratique d'une oxygénothérapie visant à corriger l'hypoxémie associée à un encombrement bronchique dû à une toux non efficace, mérite de s'y attarder : cette procédure peut s'avérer dangereuse et conduire à une interprétation erronée de l'évolution clinique du patient : en effet, l'oxygénothérapie corrige la valeur de l'oxygène dans le sang sans que la cause de l'hypoxémie n'ait été résolue, c'est-à-dire que les sécrétions sont toujours présentes ; dans ce cadre, la progression insidieuse vers des complications plus sévères est possible (atélectasie, c'est-à-dire un collapsus pulmonaire, une pneumonie).**

Enfin, l'utilisation de mucolytiques peut augmenter le volume et la fluidité du mucus : en cas de toux rarement efficace, l'administration de tels médicaments peut favoriser la survenue de crises d'asphyxie. Ces médicaments doivent donc être utilisés dans le cadre d'un programme qui inclut des techniques de désobstruction des bronches ; notamment l'administration par voie aérosolique, qui se caractérise par un effet immédiat, bref et plus contrôlable, alors que l'administration orale, qui se caractérise par un effet prolongé et tardif, doit être évitée.

8



# **GESTION** CARDIAQUE



## GESTION CARDIAQUE

Dans de nombreuses maladies neuromusculaires, l'insuffisance cardiaque est la cause principale de morbidité et de mortalité. La grande hétérogénéité entre les maladies neuromusculaires, et les connaissances limitées sur les mécanismes spécifiques d'apparition de la maladie cardiaque, font que le diagnostic et le traitement sont complexes à établir.

Les patients atteints de DMB, ont 50 % de probabilités de développer une insuffisance cardiaque, indépendamment de l'insuffisance musculaire.

Le rôle de la dystrophine dans le muscle cardiaque tout comme dans les muscles squelettiques est de protéger le muscle des dommages induits par la contraction. Une réduction ou une quantité anormale de dystrophine conduit à la mort des cellules cardiaques induite par l'exercice, et à la libération de protéines spécifiques du cœur (troponines) dans le sang.

Le patient atteint de DMB, spécialement sous les formes légères, n'ayant pas la limite fonctionnelle motrice du patient DMD, est en mesure d'effectuer des efforts musculaires parfois importants, en causant une surcharge de travail au niveau cardiaque, qui peut être délétère.

Dans le muscle cardiaque, comme dans les muscles du squelette, les cellules cardiaques peuvent mourir. La substitution consécutive fibro-adipeuse génère un tissu cicatriciel qui naît dans la zone externe du cœur (zone épicaudique) et se prolonge jusqu'à la zone interne du cœur (zone endocardique). La fibrose myocardique provoque un amincissement des parois du cœur, une perte de la contractilité, et une évolution en cardiomyopathie dilatée.

Parfois, bien que très rarement, l'évolution consiste en une cardiomyopathie hypertrophique.

Les femmes porteuses présentent un risque de développer une insuffisance cardiaque, dont la prévalence est de 15 % avant 16 ans et de 45 % après l'âge de 16 ans.

## BILAN DE LA FONCTION CARDIAQUE

L'objectif d'une correcte gestion cardiologique est d'identifier précocement et de traiter le dommage cardiaque en effectuant un bilan annuel, dès que le diagnostic de DMB est confirmé, et tous les 3/5 ans chez les femmes porteuses ou plus fréquemment en fonction du cadre clinique.

Le bilan cardiologique doit inclure des examens hémato-chimiques (y compris de la CK et de la troponine), un électrocardiogramme (ECG) de base, un Holter ECG de 24 heures, et un échocardiogramme transthoracique. Les examens hémato-chimiques peuvent détecter le dommage cardiaque, en raison de l'augmentation des troponines, qui devra être suivie dans le temps, et en effectuant le dosage d'autres protéines (peptides natriurétiques) qui augmentent en cas de fibrillation ventriculaire et donc de cardiomyopathie.

L'ECG de base peut montrer les signes de cardiomyopathie en phase encore subclinique, tout comme l'Holter ECG, qui détecte l'arythmie avant la franche apparition de la cardiomyopathie.

L'échocardiogramme transthoracique est un examen qui évalue les dimensions et les caractéristiques anatomiques du cœur, et il est fondamental pour en évaluer la fonctionnalité. Durant un échocardiogramme, de multiples paramètres sont évalués : les dimensions des cavités cardiaques, la forme, les épaisseurs des parois cardiaques, les appareils valvulaires, les caractéristiques morphologiques ainsi que la fraction d'éjection (quantité de sang que le cœur pompe au ventricule gauche ou à chaque battement cardiaque), l'effort (indice de contractilité myocardique), la fonction diastolique (altération de la capacité du ventricule à se distendre, et donc sa capacité à être rempli de sang).

La résonance magnétique (RMN) cardiaque de troisième niveau qui évalue avec plus de précision les paramètres précédemment mentionnés, et qui présente une sensibilité diagnostique considérable pour caractériser le tissu myocardique en identifiant la fibrose. L'examen prévoit l'utilisation d'un produit de contraste nécessaire à l'identification d'éventuelles zones de fibrose, et des techniques plus avancées permettant d'évaluer l'insuffisance du muscle cardiaque aux phases plus précoces.

## LA THÉRAPIE PHARMACOLOGIQUE POUR LE CŒUR :



**INHIBITEURS DE L'ECA** (IECA ; *enalapril, captopril, ramipril, perindopril, etc.*) : les IECA sont des médicaments qui traitent l'hypertension artérielle et qui retardent la progression de la dysfonction ventriculaire gauche dans la DMD, même chez les patients ayant une fonction cardiaque normale, et qui présentent aussi l'avantage de prolonger la survie. Malheureusement, pour la DMB, la seule indication commune, permettant d'initier la thérapie IECA, est la présence d'une réduction de la fraction d'éjection, bien qu'il n'y ait pas de directives de référence qui indiquent quand commencer la thérapie chez le patient asymptomatique. Pour la DMD, après l'âge de 9 ans, il est conseillé de prendre le médicament *perindopril* afin de prévenir la progression vers la forme dilatée de la cardiomyopathie.

**BÊTA-BLOQUANTS** (médicaments qui réduisent la fréquence cardiaque ; *bisoprololo, carvedilolo, metoprololo, etc.*) : sont utilisés pour réduire la fréquence cardiaque qui est souvent élevée dans la DMB, pour réduire la tension artérielle, et pour améliorer la fonction du ventricule gauche. Malheureusement, la présence fréquente d'hypotension chez les patients DMB en limitent l'utilisation. Les études sur cette classe de médicaments ont démontré qu'ils améliorent la fonction ventriculaire lorsque celle-ci est au moins modérément menacée et ne répond pas aux autres thérapies.

**LES SARTANS** (médicaments pour traiter l'hypertension artérielle ; *losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, etc.*) : aucune étude spécifique n'est disponible sur l'utilisation des *sartans* dans la DMB.

**DIURÉTIQUES** (médicaments qui augmentent la production d'urine) : les diurétiques sont utilisés en cas de congestion hépatique et/ou pulmonaire. Parmi les diurétiques, sont également utilisés les antagonistes de l'aldostérone (médicaments diurétiques ; *spironolattone, canrenone, eplerenone, etc.*) : ces médicaments s'ajoutent, conformément aux directives, aux IECA et aux Bêta-bloquants en cas d'échec thérapeutique et de persistance des symptômes. De récentes études indiquent, cependant, que *eplerenone* jouerait éventuellement un rôle avec les IECA, sur la réduction du déclin de la fonction ventriculaire dans la DMB. On ne sait pas exactement comment cela fonctionne, mais on suppose que c'est un effet secondaire à l'effet anti-inflammatoire de *eplerenone*.

**IVABRADINE** : est un médicament qui ralentit la fréquence cardiaque sans causer d'hypotension, d'une autre manière que les bêta-bloquants, et qui peut améliorer la fonction cardiaque, même si cela reste à démontrer par des études cliniques.

**SACUBITRIL/VALSARTAN** : est l'association de deux médicaments pour le traitement de l'hypertension artérielle, qui pourrait jouer un rôle important dans la réduction du risque d'insuffisance cardiaque, chez les patients avec dysfonction ventriculaire modérée, et pour l'élévation de certaines protéines utilisées comme marqueurs de l'insuffisance cardiaque, qui indiquent une souffrance du cœur (NT-proBNP). À ce jour, il n'existe pas de données concernant l'utilisation de ce médicament dans la DMB.

**MÉDICAMENTS ANTIARYTHMIQUES** : en présence d'arythmies, des médicaments antiarythmiques doivent être utilisés, qui ne sont pas différents de ceux utilisés dans la pratique clinique courante.

## LA THÉRAPIE NON PHARMACOLOGIQUE :

**DÉFIBRILLATEURS IMPLANTABLES ICD** : l'ICD est un petit dispositif électronique qui enregistre constamment tous les battements du cœur, et qui intervient lorsqu'il détecte une grave arythmie. L'implantation de l'ICD est à envisager lorsqu'il y a un risque élevé d'arythmie, et une sévère réduction de la fraction d'éjection (fraction d'éjection < 35 %, et en présence d'une tachycardie ventriculaire) afin de prévenir l'arrêt cardiaque soudain.

**ASSISTANCE VENTRICULAIRE MÉCANIQUE DAV** : il s'agit d'une pompe mécanique, qui est implantée dans le thorax et qui aide le cœur à pomper le sang en quantité suffisante. Dans l'insuffisance cardiaque réfractaire et donc lorsque le cœur ne réussit pas à pomper une quantité adéquate de sang, le DAV peut être une stratégie thérapeutique envisageable, en tenant toujours compte des éventuelles complications durant l'anesthésie, des éventuelles difficultés de sevrage de la ventilation invasive, et des complications liées à l'immunosuppression. Peut être utilisé comme solution temporaire en attendant une transplantation cardiaque.

**TRANSPLANTATION CARDIAQUE** : la transplantation cardiaque est une option thérapeutique pour les patients DMB pour qui la thérapie médicale n'est plus en mesure de maintenir une fonction cardiaque adéquate.

Chez tous les patients DMB, il est donc important d'effectuer les contrôles périodiques de la fonction cardiaque pour surveiller le développement de la cardiomyopathie et la réponse à la thérapie.



## TABLEAU 2. GESTION CARDIAQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE DMB

### Dépistage de niveau I

- visite cardiologique +ECG

### Dépistage de niveau II

- échocardiogramme, Holter ECG de 24 heures, biomarqueurs cardiaques (troponine, NT-proBNP), test cardiopulmonaire\*.

### Prévention de l'évolution de la cardiomyopathie

- ICEA
- eplerenone

### Traitement de l'insuffisance cardiaque et des arythmies

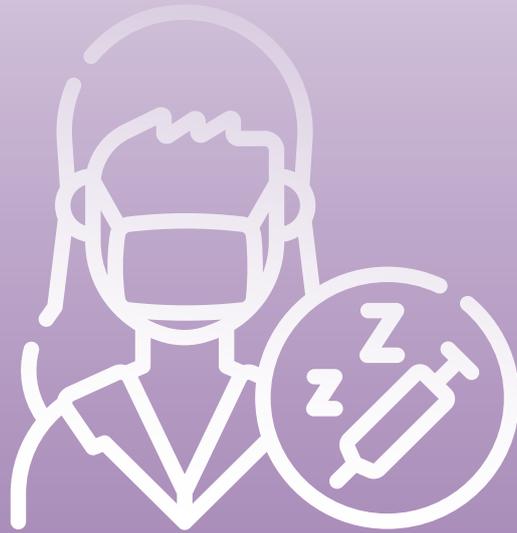
- bêta-bloquants
- Ivabradine
- autres médicaments antiarythmiques
- diurétiques

### Thérapies avancées pour l'insuffisance cardiaque et les arythmies

- sacubritil/valsartan
- ICD
- DAV
- transplantation cardiaque

\* le test cardiopulmonaire intègre l'analyse des réponses cardiovasculaires, respiratoires et métaboliques à l'exercice.





# ANESTHÉSIE ET SÉDATION EN CAS D'INTERVENTIONS CHIRURGICALES

9

# ANESTHÉSIE ET SÉDATION EN CAS D'INTERVENTIONS CHIRURGICALES

Si un patient atteint de DMB doit subir une intervention chirurgicale comportant une anesthésie ou une sédation, il convient de prendre en considération les problèmes suivants, qui sont récapitulés dans le **Tableau 3**.

✓ Les patients DMB sont fréquemment atteints d'une cardiopathie dilatée qui peut comporter un risque d'insuffisance cardiaque durant l'anesthésie et la période post-opératoire. Par conséquent, avant de mettre le patient sous anesthésie ou sédation, **il est impératif de consulter le cardiologue**. Il sera également nécessaire d'effectuer un échocardiogramme à moins que cet examen n'ait été effectué récemment (six mois avant l'intervention selon la gravité de la cardiopathie). Il est important de connaître le degré d'insuffisance cardiaque parce que cette information renseigne l'anesthésiste, non seulement sur le type d'anesthésie, mais aussi sur le type de surveillance hémodynamique à mettre en place durant l'intervention chirurgicale et après l'opération.

✓ Les patients DMD *peuvent également connaître des complications postopératoires*. Par conséquent, avant d'initier toute procédure chirurgicale sous anesthésie générale ou sédation, **il est impératif de consulter un pneumologue**. Dans la phase préopératoire, une spirométrie est effectuée pour mesurer la Capacité vitale forcée (CVF) et l'efficacité de la toux est évaluée par le test du Débit expiratoire de pointe à la toux (DEPT). Ces examens, s'ils ont été effectués six mois avant l'intervention, ne nécessitent pas d'être refaits. En cas de CVF inférieure à 50 % de la valeur prédite, il est très important de bien préparer la Ventilation non invasive (VNI) avant l'intervention. Dans ces cas-là, la VNI, peut être appliquée immédiatement après l'opération afin de réduire le risque de complications respiratoires. Si la pointe à la toux est inférieure à 270 l/minute, il est très important de bien préparer le patient aux techniques d'aide à la toux avant l'intervention. Il pourrait être nécessaire d'utiliser de telles techniques après l'anesthésie générale pour faciliter l'expectoration des sécrétions bronchiques.

✓ Si un patient DMB devait nécessiter une anesthésie générale, il ne pourrait recevoir que des **anesthésies endoveineuses**, aussi bien pour l'induction que pour l'entretien de l'anesthésie. Le médicament le plus couramment utilisé pour l'induction et l'entretien chez les patients DMB est le *propofol* (agent anesthésique d'action rapide). **Cependant, il faut absolument éviter les anesthésiques halogénés par inhalation** (comme, par exemple, le *sevoflurane* et le *desflurane*). En effet, l'utilisation d'agents halogénés chez ces patients comporte un risque élevé de **rhabdomyolyse**. La rhabdomyolyse est une grave complication qui met en danger la vie, qui induit une destruction massive des cellules du tissu musculaire. Ces cellules musculaires détruites laissent échapper des protéines et des ions du muscle (myoglobine et potassium) dans la circulation sanguine. La myoglobine est dangereuse pour les reins parce qu'elle peut causer une insuffisance rénale ; le potassium est dangereux pour le cœur, et peut être la cause de graves arythmies mettant en péril la vie.

✓ Si durant l'anesthésie générale, il est nécessaire de bloquer complètement l'activité musculaire, soit à cause du type d'intervention chirurgicale (par exemple, pour une laparoscopie, examen endoscopique de la cavité abdominale pratiquée en effectuant de petites incisions sur les parois abdominales ou pour une laparotomie, incision ou ouverture de l'abdomen) ou pour l'intubation de la trachée, **il ne faut jamais utiliser de succinylcholine** (médicament qui sert à relâcher les muscles). En effet, la *succinylcholine* peut avoir comme effet secondaire la rhabdomyolyse. Dans ces cas-là, il est impératif d'utiliser des curares non dépolarisants (autre classe de médicaments qui relâchent les muscles), comme par exemple, le *rocuronio*. Il est également important que l'anesthésiste garde à l'esprit que l'effet des curares non dépolarisants chez les patients atteints de dystrophinopathies se manifeste plus lentement et dure plus longtemps par rapport aux patients sains. Par conséquent, à la fin de l'anesthésie, il est nécessaire d'antagoniser complètement l'action des curares en utilisant des médicaments antagonistes. *Sugammadex* est l'antagoniste le plus efficace.

✓ Chez les patients DMB, même **les opiacés**, par exemple, la morphine, **doivent être utilisés avec précaution aussi bien durant l'anesthésie qu'après l'opération**. Ces médicaments, en effet, peuvent ralentir dangereusement aussi bien la fréquence que la profondeur respiratoires.



## ANESTHÉSIE ET SÉDATION EN CAS D'INTERVENTIONS CHIRURGICALES

✓ Si le patient a l'habitude de prendre des glucocorticoïdes (GC), il est nécessaire d'administrer des doses supplémentaires de stéroïdes pour atténuer la réponse au stress (hydrocortisone) par voie endoveineuse durant l'intervention chirurgicale et après l'opération. Les directives pour les doses d'hydrocortisone endoveineuse à même de couvrir le stress chirurgical sont consultables dans le Protocole de stéroïdes de PJ Nicholoff. en cliquant sur le lien suivant : [www.parentprojectmd.org/PJ](http://www.parentprojectmd.org/PJ).

En conséquence, si un patient DMB nécessite une intervention chirurgicale programmée sous anesthésie ou sédation, la procédure doit être exécutée dans un hôpital dans lequel le personnel participant à l'intervention et à la gestion de la phase postopératoire, connaît bien les problèmes spécifiques de la maladie et est en mesure d'y faire face.



### TABLEAU 3 GESTION DU PATIENT DMB EN CAS D'ANESTHÉSIE OU DE SÉDATION

**1** Il est nécessaire qu'avant l'intervention, le patient effectue un **bilan cardiologique**, en passant un échocardiogramme et un ECG récent (qui date de moins de six avant l'intervention). En cas d'insuffisance cardiaque sévère, une surveillance plus intensive est fondamentale.

**2** Il est indiqué, qu'avant l'intervention, le patient effectue un **bilan pneumologique** avec une mesure récente (moins de six mois avant l'intervention) de la Capacité vitale forcée, CVF, et du pic de la toux. Si la CVF est < 50 % de la valeur prédite, le patient, avant l'intervention, doit être formé à l'utilisation de la VIN. En cas de pic de la toux inférieur à 270 l/minute, le patient, avant l'intervention, doit être formé à l'utilisation des techniques d'aide à la toux. En effet, dans ces cas-là, **il est possible qu'au terme de l'anesthésie générale il soit nécessaire d'utiliser la VIN et/ou les techniques d'assistance à la toux.**

**3** S'il est nécessaire de faire une anesthésie générale, il ne faut utiliser que des **anesthésiques administrés par la voie endoveineuse** (par exemple, *propofol*) aussi bien pour l'induction que pour l'entretien de l'anesthésie, en évitant absolument d'utiliser des anesthésiques halogénés par inhalation (par exemple, *sevoflurane* et *desflurane*).

**4** S'il est nécessaire de bloquer totalement l'activité musculaire, on ne doit jamais utiliser *succinylcholine* ; il est possible toutefois d'utiliser des **curares non dépolarisants**, comme par exemple, *rocuronio*. À la fin de l'anesthésie, il est nécessaire d'en antagoniser complètement l'action, en utilisant des médicaments antagonistes, comme **sugammadex**.

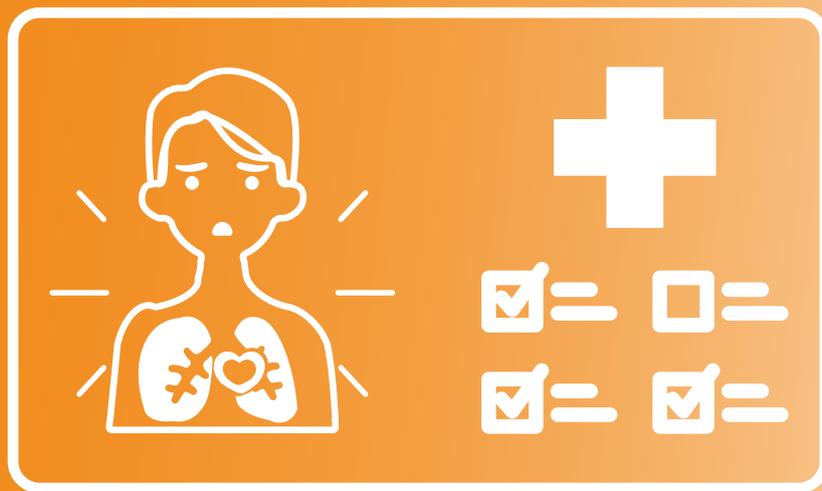
**5** Il est nécessaire d'utiliser avec précaution les **opiacés** aussi bien pendant qu'après l'intervention.

**6** Si le patient a l'habitude de prendre des glucocorticoïdes, il convient d'envisager l'éventualité d'administrer des doses supplémentaires d'hydrocortisone par voie endoveineuse.

**7** Si le patient nécessite une intervention chirurgicale programmée sous anesthésie ou sédation, la procédure doit être exécutée par une **équipe médicale experte** en mesure de faire face aux problèmes spécifiques de la maladie.

**LÉGENDE :** **ECG**, électrocardiogramme ; **CVF**, Capacité vitale forcée ; **VNI**, ventilation non invasive.

# 10



## GESTION DE L'URGENCE CARTE D'URGENCE

## GESTION DE L'URGENCE CARTE D'URGENCE

La dystrophie musculaire de Becker (DMB) expose les patients au risque de complications cardiaques et respiratoires qui peuvent mettre en péril leur vie. La gestion des urgences chez les patients DMB est résumée dans le **Tableau 4**.

✓ Les altérations cardiaques typiques des patients DMB, c'est-à-dire la cardiomyopathie dilatée avec altérations de la contractilité du cœur, les arythmies et les altérations du système de conduction cardiaque peuvent générer les complications suivantes ; insuffisance cardiaque aiguë, hypotension ou insuffisance respiratoire aiguë (IRA), telle qu'un œdème aigu pulmonaire cardiogénique ou des arythmies malignes (aussi bien hypokynétiques que hyperkynétiques).

Si l'on suspecte l'une de ces complications, il est fondamental de faire un bilan cardiologique précis incluant un électrocardiogramme, une radio du thorax, un échocardiogramme, et une analyse du taux de certaines protéines dans le sang qui pourrait être élevé (peptides natriurétiques), et de mesurer le taux de saturation en oxygène dans le sang avec un oxymètre, ou d'effectuer une analyse de l'hémogaz.

En cas d'insuffisance cardiaque, il sera nécessaire de vérifier en urgence la fonction cardiaque pour mettre en place le traitement le plus approprié (inotropes, diurétiques, vasodilatateurs, etc.) conformément aux directives.

En cas d'arythmies, il est nécessaire, en observant l'ECG, de connaître le type d'arythmie afin d'effectuer le traitement pharmacologique le plus adéquat ou de penser à utiliser un pacemaker (PM) ou un défibrillateur (ICD) (voir le chapitre 8).

En cas d'échec de tous ces traitements, il est possible d'envisager une transplantation cardiaque. Il est possible d'utiliser des dispositifs mécaniques d'assistance ventriculaire (voir le chapitre 8), pour sauver une vie et prendre le relais en attendant la transplantation cardiaque.

En présence d'un œdème pulmonaire aigu (excès de liquides dans les poumons), il est important d'envisager également la ventilation non invasive (VNI) et l'oxygénothérapie.

✓ Chez les patients atteints de DMB, des altérations des muscles respiratoires peuvent se développer et entraîner une réduction de la capacité à respirer de manière adéquate, un important déficit de la toux avec une capacité réduite à expectorer les sécrétions bronchiques, et une plus grande prédisposition à des apnées





## GESTION DE L'URGENCE CARTE D'URGENCE

obstructives du sommeil. Par conséquent, et surtout en cas d'infections des voies respiratoires ou après une anesthésie, une insuffisance respiratoire aiguë (IRA) peut se développer, typiquement avec un manque d'oxygénation et une accumulation de dioxyde de carbone.

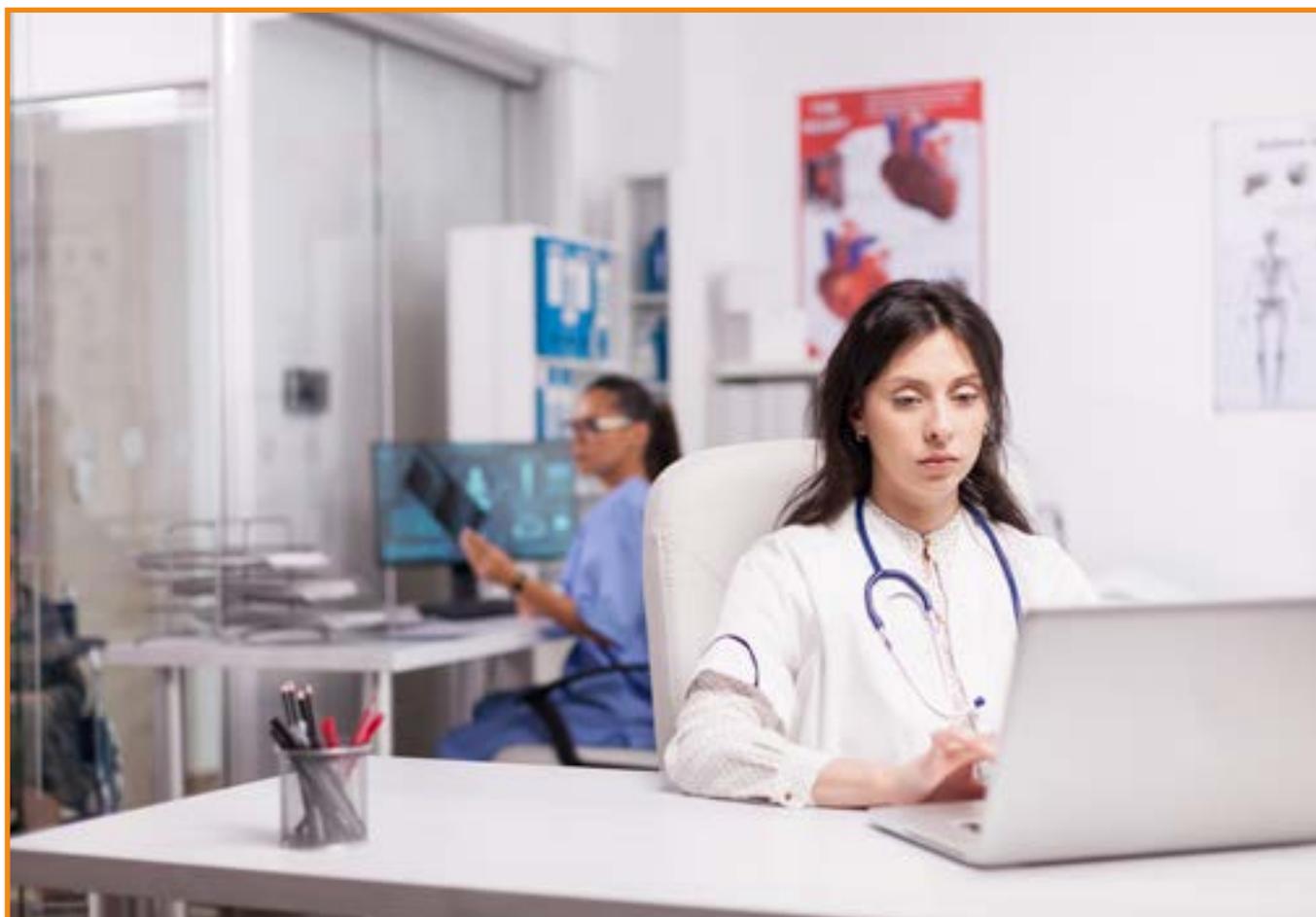
En cas d'IRA, il est fondamental d'associer à la VNI, l'assistance mécanique à la toux, en utilisant la machine de désencombrement bronchique ou les techniques manuelles d'aide à la toux. Il convient d'effectuer une radio du thorax le plus rapidement possible, et de vérifier le taux de saturation en oxygène et le dioxyde de carbone dans le sang artériel en effectuant une analyse de l'hémogaz.

Si l'on suspecte une infection des voies respiratoires et que la valeur d'oxymétrie de pouls est  $< 95\%$  dans l'air ambiant, il convient de commencer rapidement un traitement antibiotique à large spectre.

En cas d'urgences chirurgicales qui requièrent une anesthésie générale en urgence, il est fondamental de suivre les recommandations concernant l'anesthésie (voir le chapitre 9).

✓ Il est courant de constater que les médecins qui traitent les urgences n'ont pas suffisamment de connaissances, ni d'expériences cliniques pour traiter les patients atteints de maladies neuromusculaires, étant donné que ce sont des maladies rares. Le problème est encore plus délicat, si l'on doit aussi tenir compte, pour pouvoir traiter les urgences, d'un nombre adéquat de patients DMB à même d'apporter le bagage d'expériences et de connaissances nécessaires au traitement de tels patients.

Les récentes recommandations internationales publiées sur Lancet proposent pour les patients atteints de DMB, le lancement d'une Carte d'urgence en mesure de fournir aux médecins qui se retrouvent à gérer ces patients aux urgences, des informations synthétiques sur les complications les plus fréquentes de la maladie et sur leur traitement en situation d'urgence. Nous pensons que de telles recommandations peuvent également être étendues aux patients atteints de DMB.



## **T**ABLEAU 4. **G**ESTION DES **U**RGENCES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE **D**MB

### **1** **COMPLICATIONS CARDIAQUES**

La DMB peut amener au développement d'une cardiopathie avec altérations de la contractilité du ventricule dilaté, d'arythmies ou d'une altération du système de conduction cardiaque. Ces pathologies peuvent être à l'origine des urgences suivantes : arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë, hypotension ou œdème pulmonaire aigu, arythmies hypo- ou hyperkynétiques (le battement du cœur est trop lent ou trop rapide).

**Dans ces cas-là, il est fondamental :**

- d'effectuer immédiatement un bilan cardiologique avec ECG, une radio du thorax, un échocardiogramme, et d'évaluer le taux de peptides natriurétiques et le taux de saturation en oxygène dans le sang, en utilisant un oxymètre ou en effectuant une analyse de l'hémogaz ;
- d'initier immédiatement un traitement cardiaque approprié [inotropes (médicaments qui aident le cœur à mieux se contracter), diurétiques, vasodilatateurs, antiarythmiques, etc.] ;
- d'associer la VNI en présence d'œdème pulmonaire aigu ;
- en cas de grave altération du système de conduction cardiaque, envisager la pose d'un pace-maker ou en cas d'arythmie ventriculaire envisager l'implantation d'un défibrillateur ;
- en cas de grave insuffisance cardiaque résistante au traitement pharmacologique, envisager l'implantation d'un DAV dans l'attente d'une transplantation cardiaque.

### **2** **COMPLICATIONS RESPIRATOIRES :**

La DMB, peut réduire considérablement la capacité de respirer et d'expectorer les sécrétions bronchiques, et déterminer une prédisposition aux apnées obstructives du sommeil. Par conséquent, et surtout en cas d'infections des voies respiratoires ou après une anesthésie, une insuffisance respiratoire aiguë (IRA) peut se développer.

**En cas d'IRA, il est fondamental de :**

- effectuer immédiatement une analyse de l'hémogaz dans le sang artériel ;
- avoir recours à la VNI et à l'aide mécanique à la toux ;
- effectuer une radio du thorax ;
- exclure que l'IRA soit causée par un œdème aigu pulmonaire cardiogénique en effectuant un échocardiogramme ;
- si l'on suspecte une infection des voies respiratoires et que la valeur d'oxymétrie de pouls est < 95 % dans l'air ambiant, il convient de commencer rapidement un traitement antibiotique à large spectre.

**3** En cas **D'URGENCES CHIRURGICALES** qui requièrent une anesthésie urgente, il est fondamental de suivre les recommandations relatives à l'anesthésie.

**4** Il serait souhaitable de créer une **CARTE D'URGENCE** pour les patients atteints de DMB, en mesure de fournir aux médecins qui se retrouvent à gérer ces patients aux urgences, des informations synthétiques sur les complications les plus fréquentes de la maladie et sur leur traitement en situation d'urgence.

**LÉGENDE :** **ECG**, électrocardiogramme ; **VNI**, ventilation non invasive ; **DAV**, dispositif d'assistance ventriculaire ; **IRA**, insuffisance respiratoire aiguë

# 11



**GESTION**  
**et RÉÉDUCATION**  
**NUTRITIONNELLE**

## GESTION et RÉÉDUCATION NUTRITIONNELLE

Le manque de directives internationales spécifiques pour les personnes atteintes de dystrophie musculaire de Becker (DMB) amène inévitablement à consulter et adapter les directives en place pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD).

### QUELS BILANS FAUT-IL FAIRE ET POURQUOI

L'objectif du support nutritionnel dans la DMB, est de prévenir la malnutrition par défaut et par excès (surpoids et obésité), et faire l'objet d'une évaluation régulière de la croissance de la stature et du poids ; le support nutritionnel sert, entre autre, à promouvoir une diète saine et équilibrée, avec un apport optimal en calories, protéines, liquides, et micronutriments, en particulier en calcium et en vitamine D. En ce qui concerne les caractéristiques diététiques propres à la DMB, il faut souligner le manque de solides recherches nutritionnelles, ce qui renvoie à l'utilisation des données nutritionnelles destinées à toutes populations.



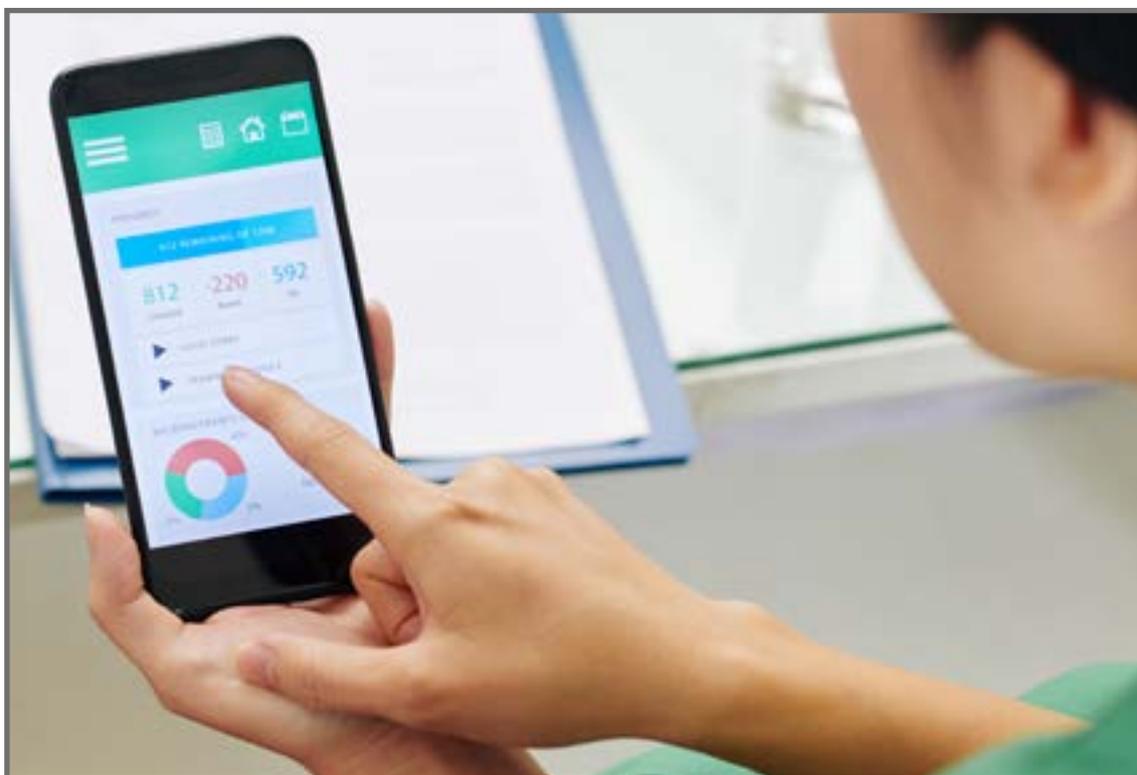
**BILAN DE L'ÉTAT NUTRITIONNEL** : durant l'enfance ou l'adolescence, à chaque visite, dans l'idéal tous les 6 mois, il faudrait faire un bilan nutritionnel en enregistrant le poids, la taille, la composition corporelle et la répartition du tissu adipeux, et des consommations alimentaires.

**Poids et taille** doivent être mesurés par le personnel formé pour prendre ces mesures chez le patient neurologique, parce qu'en raison des spécificités de la maladie, ces patients présentent parfois des scoliozes, des contractures musculaires, etc. Durant l'enfance ou l'adolescence, le poids et la taille sont interprétés grâce à des courbes de croissance qui existent pour la DMD, mais pas pour la DMB. En conséquence, leur interprétation doit être effectuée avec précaution et seulement après une surveillance continue qui peut permettre la compréhension de l'évolution de l'état nutritionnel. Chez l'adulte, la mesure du poids et de la taille est utilisée pour le calcul de l'indice de masse corporelle (poids en kg/ taille en m<sup>2</sup>, IMC), et interprétée selon les plages indiquées dans le tableau ci-dessous.

IMC	MALADIE
< 18,5	SOUS-POIDS
18,5 - 25	POIDS NORMAL
25 - 30	SURPOIDS
30 - 40	OBÉSITÉ MODÉRÉE
> 40	OBÉSITÉ MORBIDE

Il convient de rappeler que ces plages de valeurs d'IMC, auxquelles correspond une condition d'un état nutritionnel, ont été définies pour une population saine, et, par conséquent, elles doivent être interprétées avec attention, et grâce à un suivi continu du poids.

**Composition corporelle :** étudier la composition corporelle signifie d'analyser le poids corporel en termes de masse corporelle maigre, dont les muscles sont l'une des composantes principales, de masse grasse corporelle, qui siège principalement dans le tissu adipeux, et le contenu minéral osseux, dont on extrait la densité minérale osseuse, nécessaire au diagnostic de l'ostéopénie (baisse de la densité de l'os) et de l'ostéoporose (diminution de la masse de l'os et dégradation de la structure du tissu qui le compose, susceptible de se fracturer). Dans la DMB, et plus généralement dans les pathologies neuromusculaires, on assiste à une perte progressive de la masse corporelle maigre, à une augmentation de la masse grasse, et à une réduction de la densité minérale osseuse. La surveillance et le suivi de ces composantes est donc d'une extrême utilité pour comprendre comment l'état nutritionnel est en train de se modifier. L'évaluation de la masse grasse et de la masse maigre peut être effectuée selon des méthodes simples comme la pliométrie (méthode de mesure de la graisse corporelle à l'aide d'un instrument, appelé pliomètre, qui permet de mesurer l'épaisseur des plis de la peau), et la mesure des circonférences corporelles ou selon des méthodes plus complexes et naturellement plus précises, entre autres des examens non invasifs à l'aide d'instruments, comme la bio-impédancemétrie (BIA), et l'ostéodensitométrie (Dual X-Ray Energy Absorptiometry (DXA)) pour l'estimation de la masse maigre



et de la masse grasse. La BIA mesure l'impédance du corps (bio-impédance), soit la résistance que le corps oppose au passage d'un courant électrique à basse tension et à haute fréquence pour la détermination de la composition corporelle (masse grasse, masse maigre, masse d'eau totale). Elle est incorporée à la pratique clinique grâce à sa rapidité, facilité d'utilisation, son côté économique, et le fait qu'elle soit portable et non invasive. Toutefois, les résultats doivent être interprétés avec précaution puisqu'elle n'a pas été testée spécifiquement pour la DMB. La DXA est une méthode de référence pour l'évaluation de la composition corporelle puisqu'elle est en mesure de distinguer les tissus osseux des tissus non osseux et de fournir une mesure de la quantité d'os en utilisant de petites doses de rayons X. La DXA permet d'obtenir des données relatives aux kilos de masse maigre, masse grasse, et masse minérale osseuse du corps tout entier et des segments (membres supérieurs, membres inférieurs, et torse). Cette technique, bien que radiologique, n'utilise qu'une dose de rayonnement très faible pour chaque examen, et donc une exposition réduite du patient. L'examen peut donc être pratiqué sur des personnes en pleine croissance et être répété à intervalles brefs.

**Consommations alimentaires** : l'estimation des consommations alimentaires permet de déterminer la consommation en calories journalière et la consommation de macro- (protéines, graisses et sucres) et de micronutriments (vitamines et minéraux). L'estimation des consommations alimentaires est inscrite dans **un journal alimentaire** pendant 3 ou 7 jours, et successivement analysée par des logiciels spécifiques. Les résultats obtenus doivent ensuite être comparés aux besoins recommandés. Actuellement, aucune recommandation spécifique n'est disponible pour les patients atteints de DMB, et en conséquence, on fait référence aux apports journaliers recommandés pour la population générale italienne (Livelli di Assunzione raccomandati per la Popolazione Generale Italiana (LARN)). Quant à l'estimation de la dépense énergétique au repos (DER), donnée indispensable au calcul du besoin calorique journalier, il est possible d'utiliser des formules spécifiques. Dans des cas particuliers d'altération de l'état de nutrition, il est conseillé d'avoir recours à la calorimétrie indirecte, un examen instrumental qui mesure précisément la DER. La **calorimétrie** permet de mesurer le métabolisme de base, c'est-à-dire la quantité d'énergie que l'organisme investit pour maintenir les fonctions vitales quand il est complètement au repos.

**BILAN DES PROBLÈMES LIÉS AU SYSTÈME GASTRO-INTESTINAL** : dysphagie, constipation, reflux gastro-œsophagien et gastroparésie sont communs et souvent progressifs chez les patients DMB présentant un grand déficit musculaire. Le bilan préventif de la dysphagie est important et doit être effectué régulièrement : les demandes de dépistage, sous forme de questionnaires semestriels, se concentrent sur la difficulté que les patients ressentent à la déglutition de liquides et de solides, sur la sensation que la nourriture se colle dans la gorge, sur le temps nécessaire pour manger un repas moyen, et sur l'impact de la nourriture sur la qualité de vie. Un gastroentérologue doit être consulté pour la gestion de la constipation, du reflux gastro-œsophagien et des problèmes de motilité gastro-intestinale et, le cas échéant, pour la pose d'une PEG (pose d'une sonde dans l'estomac qui sort par la peau de l'abdomen), et/ou un traitement quotidien aux laxatifs. Du point de vue diététique, il est important de vérifier que l'apport journalier de fibres et de liquides est adéquat.

**Bilan de la santé osseuse** : Les personnes atteintes de DMB, peuvent présenter un tissu osseux fragile à cause de la perte chronique de calcium induite par la motilité réduite. Le suivi et la surveillance de la santé osseuse impose d'effectuer un bilan annuel d'apport en calcium par l'alimentation, et de la concentration sérique de 25 hydroxy-vitamine D. Si ces résultats sont inférieurs à ceux recommandés pour l'âge, et de moins de 30 ng/ml, l'alimentation doit être corrigée pour fournir l'apport adéquat ainsi que des compléments alimentaires conformément aux directives en vigueur.

## TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE ET CONSÉQUENCES NUTRITIONNELLES

Les exacerbations de la pathologie, l'activité physique réduite et la non-utilisation des muscles peuvent réduire davantage la masse maigre, en aboutissant à une capacité fonctionnelle réduite et à de graves conséquences pour la morbidité et la mortalité.

Les patients DMB peuvent parfois être traités aux glucocorticoïdes (GC). Même si l'effet bénéfique des GC est reconnu pour augmenter la force musculaire, retarder la perte de la marche, préserver la fonction respiratoire et ralentir la dégénération musculaire grâce à un effet anti-inflammatoire direct sur le muscle, la surveillance médicale et nutritionnelle est nécessaire pour suivre leurs effets indésirables. Parmi ces effets indésirables, l'ostéoporose, le diabète sucré, les maladies cardiovasculaires et les infections, sont les plus fréquents et préoccupants pour le traitement. Les GC favorisent en outre, le surpoids et l'obésité en raison de l'augmentation de l'appétit et en conséquence de l'apport calorique, une augmentation de la rétention du sodium et des liquides, ce qui souligne combien la nutrition est importante dans la gestion clinique de la maladie.



# 12



**ASPECTS PSYCHOLOGIQUES,  
NEUROCOGNITIFS  
ET PSYCHIATRIQUES  
DE LA DMB**

# ASPECTS PSYCHOLOGIQUES, NEUROCOGNITIFS ET PSYCHIATRIQUES DE LA DMB

## VIVRE AVEC LA DMB

Un diagnostic de DMB est un événement qui peut avoir un impact important dans la vie des personnes et de leurs familles. Cet impact concerne non seulement les aspects physiques et cliniques de la maladie, mais aussi l'environnement psychologique et relationnel de la personne. Comme bien d'autres pathologies chroniques, la DMB peut être considérée comme une maladie du système familial, justement parce qu'elle concerne aussi bien la personne atteinte par la maladie que les membres de sa famille (parents, conjoints, enfants...). Tout le monde devra s'efforcer de trouver un nouvel équilibre, non seulement après le diagnostic, mais aussi au cours du cycle de la vie et des changements pouvant survenir.

La prise en charge du patient DMB et de sa famille est de plus en plus fréquente dans les centres cliniques qui proposent une approche multidisciplinaire pour laquelle les aspects médicaux s'interfacent avec les aspects psychologiques en se complétant.

Vivre avec la DMB signifie d'accéder aux propres ressources intérieures, comme par exemple, la prise de conscience, l'espoir, la capacité à vivre jour après jour, une vision réaliste et orientée sur le présent de la propre maladie et aux ressources externes représentées par la famille, les professionnels de santé (neurologues, psychologues, assistants sociaux...) et l'environnement professionnel et scolaire.

Il pourrait être difficile de gérer non seulement l'aspect pratique de la pathologie, mais aussi les expériences psychologiques qui en découlent.

*Voilà pourquoi, il pourrait en découler :*

des difficultés à accepter la maladie et ses répercussions



des difficultés de concentration, d'attention,



d'anxiété, de nervosité, de présence de pensées intrusives, des attaques de panique,

de tristesse, des sautes d'humeur, de colère, un sentiment d'impuissance



ou de culpabilité, d'isolement, de solitude, de honte,



de préoccupation excessive pour le propre état corporel,



la douleur physique altérée à cause de la pathologie et de l'état psychologique.

De tels symptômes peuvent se présenter aussi bien chez la personne atteinte par la DMB que chez les personnes de sa famille.

## LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Pour de futurs parents, découvrir durant la grossesse que son enfant est diagnostiqué DMB peut avoir un effet très important sur le plan psychologique. C'est pourquoi, l'équipe de prise en charge, et en particulier, le psychologue, doit être notamment attentif à l'impact que la nouvelle peut avoir sur le couple afin de faciliter la procédure de traitement et contenir les éventuelles réactions émotives.

## LE DIAGNOSTIC DURANT L'ENFANCE ET L'ADOLESCENCE

En raison des différents types de pathologie, il est difficile d'établir précisément l'apparition des premiers symptômes et donc de définir à quel moment le diagnostic de la DMB pourra être établi. Dans ce paragraphe, nous évoquerons l'impact du diagnostic et des symptômes au cours de la phase de développement à travers les expériences qu'ont vécues ces personnes.

**Enfance :** la présence de symptômes physiques, s'ils se manifestent à une phase aussi précoce, amène l'enfant à expérimenter le diagnostic parfois avant même de le connaître. À cette phase, l'enfant peut être inquiet, montrer de l'oppositivité, de la passivité, et de la compétitivité. L'expérience de ces personnes par rapport à leurs propres limites physiques, doit être annoncée aux familles selon une communication adéquate.

Il est par ailleurs possible, bien qu'en moindre mesure par rapport aux enfants DMD, qu'il se présente des problèmes d'ordre neuropsychologique, comme des troubles de l'attention, de la mémoire ou de la perception ou dans le domaine comportemental, un manque d'attention/ une hyperactivité, et des troubles du spectre de l'autisme. La différence dans le cadre cognitif entre Duchenne et Becker peut dépendre du manque de qualité ou de quantité de dystrophine qui, dans le cas de la DMB est présente en quantité partielle et variable.

**Adolescence :** à cette phase de la vie, le corps est constamment en changement. Si le corps affaibli est mal vécu à cause de la maladie, il devient un obstacle à la construction d'une bonne image de soi, en laissant la place à un sentiment d'infériorité et d'inadéquation. De plus, à cette phase les garçons du même âge grandissent et sont de plus en plus habiles, alors que chez les garçons DMB, le processus de développement émotif et affectif est en quelque sorte stoppé par les difficultés fonctionnelles, qui déterminent une régression affectant surtout l'autonomie, les relations sociales et affectives.

Les réactions psychologiques les plus communes sont les crises de colère, l'oppositivité, le sentiment de solitude et d'isolement.

**Âge adulte :** Découvrir la DMB à l'âge adulte peut signifier d'expérimenter des sentiments ambivalents : si, d'un côté, le fait de ne pas avoir eu de symptômes importants durant les premières années de la vie peut être un élément positif, de l'autre, la nécessité de devoir réadapter son style de vie et ses habitudes à une phase de la vie à laquelle l'identité personnelle est déjà définie peut être très fatigant. Les facteurs de risque ou de protection peuvent être la gravité de la pathologie, la présence de symptômes importants, la présence dans la famille d'autres cas de pathologie neuromusculaire, et le soutien du réseau social.

**La perspective de la famille :** Le moment où les parents prennent connaissance du diagnostic est sûrement très délicat ; les projets jusque-là envisagés pour l'avenir de leur fils s'effondrent inévitablement. Il pourrait être important pour le couple de recevoir un soutien qui les aide à concrétiser les expériences vécues, et un accompagnement qui favorise le processus de conscientisation. De plus, pour les parents, il peut être très complexe d'accepter les difficultés de l'enfant, et de l'aider à accepter la frustration imposée par ses propres limites.

Pour les frères également, il peut être difficile d'intégrer dans leur vie le diagnostic d'un frère DMB. Parfois, cela peut déclencher des sentiments de culpabilité, de jalousie, de honte, d'hyper-responsabilisation ou au contraire, d'évitement et des comportements de régression.

## VARIABILITÉ ET IMPRÉVISIBILITÉ DE LA DMB

Dans les aspects psychologiques de la DMB, il est important de tenir compte du degré de gravité de la maladie sur le plan clinique ; en effet, les ressentis seront différents selon que la maladie est grave ou asymptomatique.

De plus, les patients symptomatiques présentent des symptômes très variés, aussi bien en ce qui concerne l'âge de l'apparition de la maladie que l'âge de la manifestation des symptômes et de la perte de la marche, c'est pourquoi, il est vraiment difficile de pouvoir prévoir l'évolution de la maladie. Un tel caractère imprévisible fait barrière aux futurs projets du patient et de sa famille.

Il est très important, dans la prise en charge de la personne et de sa famille, d'accorder de l'importance à l'autonomie, aussi bien du point de vue pratique et donc lié à la vie quotidienne de la personne, que du point de vue de la réalisation de projets de vie personnels.

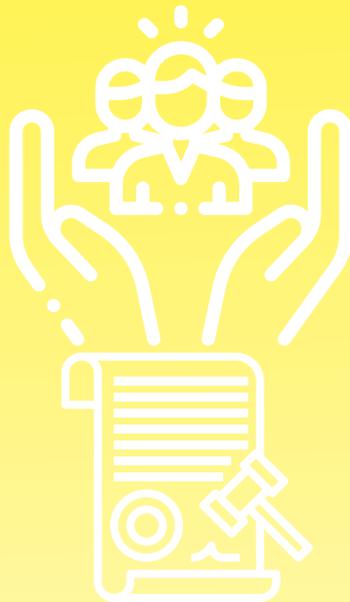
## INTERVENTIONS DE SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE

Les interventions psychologiques peuvent varier selon la phase de développement au moment du diagnostic et de l'évolution de la maladie. Il pourrait être nécessaire de procurer :

- *un soutien psychologique individuel et de couple durant les recherches génétiques, avant et après la naissance ;*
- *une psychothérapie individuelle, familiale ou de couple : faciliter la prise de conscience et l'acceptation de la maladie , augmenter les capacités d'adaptation de la personne ; promouvoir les ressources personnelles, en développer de nouvelles ; prévenir, gérer et soutenir les troubles émotionnels qui pourraient survenir ;*
- *dépistage des problèmes neuropsychologiques, des troubles de l'acquisition et comportementaux ;*
- *aide à l'intégration du patient dans le cadre scolaire, éducatif, et social.*



# 13



**ASPECTS SOCIAUX,  
PROFESSIONNELS ET  
ADMINISTRATIFS**

## ASPECTS SOCIAUX, PROFESSIONNELS ET ADMINISTRATIFS

La vie des patients atteints de DMB peut être très complexe en raison du déficit musculaire et pour cette raison, en plus d'une prise en charge clinique et sanitaire, il est préférable d'envisager un soutien psychosocial. Le traitement des problèmes psychosociaux est un aspect fondamental du bien-être du patient DMB, qui contribue au développement de l'indépendance, à l'amélioration de la qualité de la vie, en augmentant les ressources personnelles et les relations avec le groupe primaire, la famille, et le groupe secondaire, la communauté sociale.

Les domaines d'intervention varient selon la tranche d'âge, l'état de santé, les exigences, les intérêts, et les désirs du patient. Pour atteindre un niveau maximal d'indépendance, il est, en général, nécessaire de mettre en place une planification très précise.

### LES PRINCIPAUX ASPECTS FONDAMENTAUX CIBLÉS SONT :



- LA PROMOTION DE L'INDÉPENDANCE ET DE L'AUTONOMIE
- LES RESSOURCES PERSONNELLES, FAMILIALES, COMMUNAUTAIRES, SOCIALES ET FINANCIÈRES ;

- LES BESOINS, LES EXIGENCES, ET LES ASPIRATIONS DE LA PERSONNE ;
- LA CONCEPTION ET LA RÉALISATION DES FUTURS OBJECTIFS RELATIFS À L'INSTRUCTION, AU TRAVAIL, ET À L'ASSISTANCE





## ASPECTS SOCIAUX, PROFESSIONNELS ET ADMINISTRATIFS



### ENFANCE

Une fois le diagnostic posé, il est possible de mettre à disposition certains services, et des avantages permettant de simplifier la vie du patient et de sa famille.

Il est possible de demander au centre clinique dans lequel le patient est suivi, l'attestation de maladie rare (décret ministériel italien numéro 279/2001) pour que le dossier soit passer au service du territoire qui délivrera au patient la carte de maladie rare.

La carte contient le code d'identification nécessaire à l'activation des exemptions de toutes les prestations nécessaires et efficaces au traitement et au suivi de la maladie en prévention d'ultérieures aggravations.

De plus, il est possible de demander aussi bien une reconnaissance d'invalidité civile (loi italienne 118/1971) que d'handicapé (**loi 104/92**), en accédant au portail web de l'INPS ou en s'adressant à un CENTRE D'AIDE FISCAL ou à un Centre de prévoyance qui suivra le dossier.

Une fois les attestations d'invalidité et d'handicapé obtenues, il sera possible de demander des aides économiques, des réductions fiscales, et des avantages professionnels et scolaires.

Une fois le diagnostic posé, le médecin du centre clinique de référence indique au patient d'effectuer la physiothérapie, la psychomotricité et/ou l'hydrokinésithérapie en fonction de la phase d'évolution de la maladie. Le médecin effectue la prescription et définit l'activité la plus adéquate aux nécessités du patient. Pour en profiter, il est nécessaire de s'adresser aux services territoriaux.



### PÉRIODE SCOLAIRE

Le parcours scolaire est une phase fondamentale pour la construction de la personnalité et de l'autonomie de l'enfant et du garçon. Il est important de s'adresser aux services territoriaux pour demander un diagnostic fonctionnel et obtenir un cadre clinique pouvant orienter les interventions de rééducation, thérapeutique, éducative et didactique, afin que les différents professionnels de santé concernés puissent les partager.

### PÉRIODE DE L'ADOLESCENCE ET TRANSITION VERS L'ÂGE ADULTE

La DMB évolue de manière très hétérogène, et de ce fait les interventions sont très variables. il pourrait devenir nécessaire de :

- ***demander des aides auprès des services territoriaux ;***
- ***demander à la commune de résidence, le service d'assistance à domicile ;***
- ***travailler sur les relations personnelles et l'insertion du garçon dans sa communauté sociale, en créant un réseau informel de soutien ou le développement des fréquentations, amitiés, et groupes de soutien ;***
- ***évaluer les points forts, les capacités et les aptitudes du garçon afin de planifier de manière adéquate ses futurs besoins ;***
- ***développer l'autonomie et l'indépendance en prévoyant un logement adéquat, un plan de cohabitation ou de vie indépendant, une assistance à domicile ;***
- ***favoriser et planifier des moments de jeux récréatifs en évaluant les espaces, les durées et les modalités (activités, sports accessibles, centres de jour, communautés, centres socioéducatifs et services éducatifs à domicile).***

L'activité professionnelle pour les patients DMB est un aspect important pour construire leur vie. Il est nécessaire de partir d'une évaluation attentive des aptitudes, des désirs et des potentialités de la personne afin de planifier un parcours de formation et d'orientation professionnelle.

En Italie, il existe depuis longtemps un système qui définit les normes d'accès des personnes handicapées au monde du travail, régulé principalement par la loi 68/1999, qui statue sur l'identification des capacités d'insertion des dénommées « catégories protégées ». De plus, il est possible de participer à : des stages de formation, des concours, des cours de formation, et des cours universitaires. À cette phase, il est utile de penser aux aides et aux allocations qui peuvent aider la personne au développement des activités quotidiennes spécifiques. Toutes les interventions décrites sont réalisables en s'adressant au service social de référence. L'assistant social, qui tient compte des besoins, et des nécessités du garçon, mais aussi des ressources disponibles sur le territoire, élabore un projet dédié au développement des compétences sociales.





### **Contacts**

Via Pietro de Francisci, 36

00165 - Rome

06 66182811

Numéro vert : 800.943.333

[associazione@parentproject.it](mailto:associazione@parentproject.it)