



FILSLAN

Filière de Santé Maladies Rares
Sclérose Latérale Amyotrophique
et Maladies du Neurone Moteur

filière de santé



maladies rares

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Kennedy

Juin 2017

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	6
Introduction	8
I. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	9
II. Diagnostic et évaluation initiale	10
2.1 Objectifs	10
2.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
2.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	10
2.3.1) Signes cliniques révélateurs	11
2.3.2) Signes paracliniques révélateurs	12
2.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	12
2.4.1) Confirmation du diagnostic	12
2.4.2) Diagnostics différentiels	13
2.5 Evaluation de la sévérité, extension de la maladie, recherche de comorbidités, évaluation du pronostic	14
2.5.1) Evaluation des signes neurologiques	14
2.5.2) Evaluation de signes extraneurologiques	15
2.6 Annonce du diagnostic et information du patient	17
2.7 Conseil génétique	18
III. Prise en charge thérapeutique	18
3.1 Objectifs généraux	18
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	19
3.3.1) Traitements pharmacologiques des douleurs	21
3.3.2) Traitements de la fatigue et des troubles de l'humeur	22
3.3.3) Rééducation, réadaptation, dispositifs médicaux et autres éléments de compensation des déficiences motrices	22

3.3.4) Prise en charge endocrinienne et métabolique	24
3.3.5) Prise en charge nutritionnelle	24
3.3.6) Prise en charge respiratoire	25
3.3.7) Prise en charge cardiaque	26
3.3.8) Prise en charge des troubles génito-sphinctériens	26
3.4 Education thérapeutique et modification du mode de vie	26
3.5 Recours aux associations de patients	27
IV. Suivi	28
4.1 Objectifs	28
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	28
4.3 Suivi clinique	28
4.4 Suivi paraclinique	29
4.4.1) Suivi respiratoire	29
4.4.2) Suivi nutritionnel, endocrinien et métabolique	29
4.4.3) Suivi cardiologique	29
4.4.4) Autres	30
Annexe 1. Liste des participants	31
Annexe 2. Coordonnées des centres de recours et de compétence et association ARSLA	33
Annexe 3. Coordonnées des laboratoires de diagnostic	36
Annexe 4. Echelles	39
Annexe 5. Questionnaire DN4	43
Annexe 6 : Recommandations Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé.	43
Références bibliographiques	50

Liste des abréviations

ADL: Activity of Daily Living
ALD : Affection de Longue Durée
ALSFRS-R : Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Rating Scale
ALSQ-5 : Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire 5
ALAT : Alanine Aminotransférase
AMAT: Adult Myopathy Assesement Tool
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARSLA : Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone
ASAT : Aspartate AminoTransférase
CPK: Créatine PhosphoKinase
CRC : Centre de Recours et de Compétence
CV : Capacité Vitale
CVF: Capacité Vitale Forcée
EAL : Exploration des Anomalies Lipidiques
ECG: ElectroCardioGramme
Echelle de dyspnée MRC (Medical Research Council)
EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétracétique
(Ethylenediaminetetraacetic acid)
ENMG : ElectroNeuroMyoGraphie
FILSLAN : FILière de santé maladies rares Sclérose Latérale Amyotrophique et maladies du Neurone moteur
FSH : hormone folliculo-stimulante (Follicle Stimulating Hormone)
GnRH : gonadolibérine (*Gonadotropin Releasing Hormone*)
HAS : Haute Autorité de Santé
HbA1c : Hémoglobine glyquée ou glycosylée
IDF : Ile De France
IMC : Indice de Masse Corporelle
LH : Hormone Lutéinisante
MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées
MK: Maladie de Kennedy
MMT: Manual Muscle Testing
MPR : Médecine Physique et de Réadaptation
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PE : Pression Expiratoire
PI : Pression Inspiratoire
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
po: per os
QMA: Quantitative Muscle Assessment
RA: Récepteur aux Androgènes
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
SBMA: Spinal and Bulbar Muscular Atrophy
SBMA-FRS: Spinal and Bulbar Muscular Atrophy Functional Rating Scale
SC: Sous-Cutané
SFETD : Société Française d'Etude et Traitement de la Douleur
6MWT : 6-Min Walk Test
SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique
SMN protein: Survival Motor Neuron protein
SNIP : Pression Inspiratoire lors du Reniflement Maximal (Sniff Nasal Inspiratory Pressure)
Triplet CAG: triplets Cytosine, Adénine, Guanine (codant pour l'acide aminé glutamine)
TSH: thyroïdostimuline (*Thyroid-Stimulating Hormone*)
25-OH-D : 25 HydroxyVitamine D
VO2max: consommation maximale en oxygène
Wmax: capacité maximale de travail

Synthèse à destination du médecin traitant

La maladie de Kennedy (MK) est une maladie génétique liée à l'X: elle se manifeste exclusivement chez les sujets de sexe masculin ne possédant qu'une seule copie mutée du gène (sujets hémizygotés) alors que les femmes hétérozygotes ne sont pas symptomatiques mais peuvent transmettre la maladie. La MK est également connue sous le terme d'Amyotrophie Bulbo Spinale liée à l'X et appartient au groupe des maladies du neurone moteur (ou motoneurone).

Elle doit être suspectée devant la survenue lentement progressive chez un homme adulte, généralement autour de 35-40 ans, d'un déficit moteur débutant généralement aux membres inférieurs, associé à des crampes, des fasciculations et une fatigabilité. L'atteinte bulbaire (dysarthrie et troubles de déglutition) est évocatrice mais peut être retardée.

L'examen montre un déficit amyotrophiant des ceintures, des réflexes diminués ou abolis ainsi que des fasciculations diffuses touchant les membres et également, de façon évocatrice, la région péri-orale. Elle peut s'associer à une gynécomastie qui est évocatrice mais inconstante.

Une élévation significative des taux sériques de créatine phosphokinase (CPK) est fréquente mais non spécifique.

L'électroneuromyogramme (ENMG) est un examen essentiel pour le diagnostic en objectivant des signes d'atteinte des neurones moteurs et souvent une atteinte sensitive infraclinique.

La suspicion diagnostique doit conduire à demander un avis neurologique auprès d'un centre spécialisé dans les maladies du motoneurone. Cet avis permettra de confirmer le diagnostic par la réalisation d'un simple test génétique, d'écarter le principal diagnostic différentiel qui est la sclérose latérale amyotrophique (SLA), de faire un bilan complet des atteintes neurologiques et générales parfois associées, en particulier métaboliques, endocriniennes voire cardiaques, d'orienter vers un conseil génétique et de mettre en place un suivi multidisciplinaire.

Il n'existe pas de traitement curatif et la prise en charge reste

symptomatique (traitement des douleurs, kinésithérapie, orthophonie et prise en charge de troubles nutritionnels et métaboliques notamment) Le médecin traitant tient une place essentielle pour le suivi clinique de cette maladie responsable d'un handicap lentement progressif, le suivi des traitements et la détection de complications, notamment respiratoires (pneumopathies d'inhalation) ou nutritionnelles.

La liste des centres de recours et compétence (CRC) prenant en charge les patients atteints de maladie de Kennedy est en annexe 2 ou peut être consultée sur le site <http://www.portail-sla.fr/>

Ces informations sont également disponibles sur le site Orphanet le portail des maladies rares et des médicaments orphelins, à l'adresse suivante : <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=FR>

Introduction

La maladie de Kennedy (MK) est également connue sous le nom d'Amyotrophie Bulbo Spinale liée à l'X. Elle est considérée comme la plus fréquente des amyotrophies spinales de l'adulte. Il s'agit d'une maladie orpheline. Son incidence (0,1/100 000) est 20 fois plus faible que celle de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). En raison de sa longue durée d'évolution, contrastant avec l'évolution rapide de la SLA, sa prévalence en population générale (1,6/100 000) n'est que 5 fois plus faible que celle de la SLA. Chez les hommes, sa prévalence est évaluée à un cas sur 30 000. Son origine est génétique, l'anomalie moléculaire étant une expansion anormale de répétitions CAG dans l'exon 1 du gène *AR* codant pour le récepteur aux androgènes localisé sur le chromosome Xq11-12. Chez le sujet normal, le nombre de répétitions CAG se situe entre 9 et 36 alors qu'une expansion supérieure à 38 est pathologique. Les formes anormales du récepteur aux androgènes s'accumulent et créent des inclusions dans le noyau cellulaire ce qui initie la dégénérescence puis la mort des motoneurones.

Le tableau classique est celui de la survenue lentement progressive chez un homme adulte d'un déficit amyotrophiant prédominant aux membres inférieurs associé à une diminution des réflexes ostéo-tendineux, des fasciculations et à une atteinte bulbaire d'intensité variable. Dans ce contexte la présence d'une gynécomastie, liée à une insensibilité partielle aux androgènes, est évocatrice mais inconstante. Il s'agit d'une maladie handicapante évoluant lentement vers une perte d'autonomie, avec une espérance de vie proche de celle de la population générale. Un certain nombre de complications peuvent engager le pronostic vital essentiellement dû à des pneumopathies d'inhalation, et dans de très rares cas à des troubles du rythme cardiaque.

I. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

- Expliciter aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de MK.
- Optimiser et harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire.
- Identifier les spécialités pharmaceutiques qui peuvent être prescrites hors indication prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de MK. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : <http://www.has-sante.fr>).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière FILSLAN (<http://www.portail-sla.fr>)

II. Diagnostic et évaluation initiale

2.1 Objectifs

- 1) Rechercher les arguments cliniques, paracliniques et évolutifs permettant d'évoquer le diagnostic ;
- 2) Éliminer une autre affection susceptible d'expliquer les signes observés ;
- 3) Connaître les modalités de confirmation du diagnostic par un test génétique ;
- 4) Annoncer le diagnostic ;
- 5) Évaluer les signes neurologiques et généraux (endocriniens et métaboliques notamment), la gravité initiale et les principaux facteurs pronostiques, mettre en place une prise en charge adaptée, accompagner le patient et son entourage, proposer un plan de suivi et d'évaluation de l'évolution et rechercher de façon systématique la présence de complications fréquentes ou habituelles qui peuvent être silencieuses ;
- 6) Prodiguer un conseil génétique et s'assurer de la diffusion de l'information auprès de la parentèle.

2.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le médecin généraliste a un rôle central pour repérer les symptômes évocateurs de MK et orienter le patient vers un neurologue ou un centre spécialisé en vue de confirmer le diagnostic. L'évaluation initiale est habituellement réalisée en milieu neurologique avec le concours d'autres spécialistes (notamment endocrinologue, généticien, ORL, pneumologue, nutritionniste, rhumatologue, médecin MPR, cardiologue....). D'autres professionnels de santé sont également impliqués, tels que les psychologues cliniciens et les neuropsychologues, ou les paramédicaux : kinésithérapeutes, ergothérapeutes, diététiciens, orthophonistes etc...

2.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Des antécédents familiaux faisant suspecter une hérédité liée à l'X doivent être recherchés mais peuvent être absents.

2.3.1) Signes cliniques révélateurs

1) Signes neurologiques

La circonstance de découverte la plus fréquente est l'apparition chez un homme adulte, dans la majorité des cas après 40 ans, d'un déficit moteur progressif, débutant le plus souvent à la racine des membres inférieurs (fatigabilité à la marche et difficulté à monter les escaliers), associé à des crampes et des fasciculations. Un tremblement postural des membres supérieurs précède fréquemment les manifestations motrices. Les signes d'atteinte bulbaire (dysarthrie, dysphonie, troubles de la déglutition) sont généralement de survenue plus tardive mais très évocateurs en combinaison avec l'atteinte des membres inférieurs. La survenue de laryngospasme est fréquente, source d'anxiété pour le patient.

Le diagnostic de MK peut être suspecté lors de l'examen neurologique devant les caractéristiques suivantes comprenant à des degrés divers :

- Des signes d'atteinte du motoneurone périphérique limités ou diffusés aux quatre membres : fasciculations, crampes, amyotrophie, déficit moteur prédominant aux membres inférieurs et en proximal, diminution ou abolition des réflexes ostéo-tendineux;
- Une atteinte bulbaire périphérique progressive avec amyotrophie de la langue et fasciculations qui peuvent s'étendre aux lèvres, au menton ou à la région périorale. Une dysarthrie, avec potentiellement un nasonnement discret et des troubles de la voix ou une dysphagie peuvent être présentes ;
- L'absence de signes d'atteinte du neurone moteur central (absence de spasticité, de clonus, d'exagération et/ou diffusion des réflexes, ou de signe d'Hoffman ou de Babinski) ;
- Des troubles sensitifs inconstants, le plus souvent infracliniques et qui prédominent en distalité ;
- Un tremblement postural des membres supérieurs ;
- Des signes extra-neurologiques, parfois présents avant les signes neurologiques, et souvent en lien avec une atteinte endocrinienne (voir ci-après).

2) Signes extra-neurologiques

La gynécomastie, habituellement bilatérale et symétrique, est un signe clinique fréquent, souvent précoce, qui devrait être évocateur. De même, d'autres signes d'hypogonadisme, comme une dysfonction érectile ou une infertilité, sont des symptômes initiaux potentiels mais en pratique ils ne font que conforter l'orientation diagnostique en présence des signes neurologiques.

2.3.2) Signes paracliniques révélateurs

Un dosage anormal de la créatine phosphokinase (CPK) est rarement révélateur. Des valeurs de 2 à 4 fois, voire plus, supérieures à la normale peuvent être observées. Si l'élévation des CPK est évocatrice de MK dans le contexte symptomatique décrit, elle n'est néanmoins pas spécifique et peut être observée dans les myopathies ou dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Une augmentation modérée des transaminases (ASAT, ALAT) ne doit pas faire errer le diagnostic.

2.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

2.4.1) Confirmation du diagnostic

1) Électroneuromyographie (ENMG)

- C'est l'examen de référence à réaliser par un neurologue selon un protocole standardisé, garant d'une corrélation pertinente avec la clinique.
- Les tracés de détection objectivent la présence d'une atteinte neurogène diffuse et chronique associée à des fasciculations qui débordent le territoire déficitaire, témoignant de l'atteinte plus étendue, infraclinique, des neurones moteurs périphériques. Un élément évocateur d'une MK est, en stimulo-détection, la présence d'une diminution non-longueur dépendante des amplitudes sensibles (neuronopathie sensitive) associée aux anomalies précédentes.

2) Diagnostic génétique

La MK est causée par une expansion anormale d'une répétition de triplet CAG dans l'exon 1 du gène *AR* codant le récepteur aux androgènes et localisé sur le chromosome X. La recherche de cette mutation génétique se fait à partir d'un prélèvement sanguin sur EDTA qui doit être envoyé dans un laboratoire de Génétique Moléculaire réalisant cette analyse (la liste des laboratoires de diagnostic est en Annexe 3), accompagné d'une fiche de renseignements, d'un arbre généalogique, d'un consentement signé par le patient et d'une attestation de consultation signée par le prescripteur. Le diagnostic de MK est certain lorsque le nombre de répétitions CAG est supérieur à 38.

Les modalités de réalisation de cet examen et la communication des résultats sont soumises à des procédures légales et éthiques. Il est préférable que ce diagnostic génétique soit fait en milieu spécialisé. La restitution du résultat doit être réalisée par le prescripteur lors d'une consultation, avec signature par le patient d'une attestation de remise du résultat. Les conditions de diffusion de l'information aux apparentés à risque, telles que définies par la législation, doivent être expliquées à cette occasion.

2.4.2) Diagnostics différentiels

Le principal diagnostic différentiel de la MK est la SLA qui s'en différencie par une évolutivité bien plus rapide, la présence de signes d'atteinte du neurone moteur central, l'absence de neuropathie sensitive et de troubles endocriniens.

Les autres diagnostics différentiels pouvant être évoqués sont :

- devant une atteinte isolée du motoneurone périphérique : autres causes d'amyotrophies spinales chez l'adulte (en particulier liée à une mutation SMN1), formes motrices pures / spinales de maladie de Charcot-Marie-Tooth, SLA à expression clinique périphérique pure (Progressive Muscular Atrophy), syndrome post-poliomyélitique ;
- devant un tableau de crampes et fasciculations: syndrome crampes-fasciculations « bénignes » et syndrome d'Isaacs ;
- devant une atteinte bulbaire progressive: SLA, myasthénie,

- myopathies congénitales et dystrophie musculaire oculo-pharyngée;
- devant un déficit moteur proximal associé à une élévation des CPK: dystrophies musculaires progressives, myopathies congénitales, canalopathies musculaires, myopathies inflammatoires ou métaboliques ;
 - devant un déficit moteur amyotrophiant associé à une atteinte sensitive: neuropathie de Charcot-Marie-Tooth.

2.5 Evaluation de la sévérité, extension de la maladie, recherche de comorbidités, évaluation du pronostic

2.5.1) Evaluation des signes neurologiques

Après l'étape du diagnostic moléculaire décrite plus haut et de l'annonce diagnostique (voir modalités plus loin), l'évaluation neurologique a pour objectif de guider la prise en charge des déficiences motrices et de mettre en place le cas échéant les aides techniques et suppléances adaptées.

Le handicap moteur prédomine dans la très grande majorité des cas au niveau des muscles proximaux des membres inférieurs et se manifeste par une difficulté à se lever d'un siège, à se relever du sol, à monter et descendre les escaliers et plus tardivement à la perte progressive de la marche. Le testing musculaire sous-évalue la gêne fonctionnelle ressentie par le patient dans la mesure où il ne prend pas en compte la composante de fatigabilité musculaire et doit être complété par des échelles fonctionnelles. L'évaluation quantifiée du handicap s'appuie à minima sur des tests simples validés (échelle ALS-FRS, SBMA-FRS, échelle MRC: Manual Muscle Testing). Ces échelles sont en annexe 4.

L'atteinte motrice des membres peut être associée à une atteinte des muscles d'innervation bulbaire qui entraîne d'abord d'une dysphagie (arrêt de la progression du bol alimentaire dans sa phase pharyngolaryngée) pouvant altérer l'état nutritionnel. Les fausses routes sont plus rares, plus tardives mais sources de pneumopathies d'inhalation qui font la gravité de l'atteinte bulbaire. La dysarthrie reste dans la très grande majorité de cas légère ou modérée et n'est pas responsable

d'une perte d'intelligibilité nécessitant des dispositifs de substitution. Des troubles cognitifs ont été décrits au cours de la MK, associant des troubles attentionnels et dysexécutifs. Ils restent légers et ne nécessitent pas un bilan neuropsychologique de dépistage systématique.

2.5.2) Evaluation de signes extraneurologiques

1) Recherche d'une atteinte respiratoire

L'atteinte respiratoire est peu décrite dans la littérature et souvent infra-clinique. Elle peut résulter d'une atteinte des muscles inspiratoires ou d'une inefficacité de la toux en rapport avec l'atteinte bulbaire et la faiblesse de la sangle abdominale. Elle se révèle le plus souvent à l'occasion d'une pneumopathie infectieuse, pouvant faire suite à un épisode d'inhalation alimentaire sur fausse route, ou dans les suites d'une chirurgie et peut alors se compliquer d'une insuffisance respiratoire aiguë, nécessitant une hospitalisation en réanimation. Un avis pneumologique sera demandé en cas de dyspnée associée à une orthopnée évoquant une atteinte diaphragmatique, de toux cliniquement inefficace, d'encombrement ou de répétition d'épisodes infectieux bronchiques. Le bilan initial comprend systématiquement une spirométrie en position assise et couchée associée à une mesure des pressions respiratoires maximales (PI max et PE max) et à un test de reniflement maximal (SNIP). L'atteinte de la toux peut être suspectée par une réduction des pressions inspiratoires et expiratoires maximales et doit être confirmée par une mesure du débit de pointe à la toux. Une gazométrie artérielle et une oxymétrie nocturne seront également réalisées.

2) Evaluation nutritionnelle

L'évaluation nutritionnelle comporte les données anthropométriques avec la mesure du poids, de la taille et la détermination de l'indice de masse corporelle (poids/taille²). Un bilan de la composition corporelle tissulaire (masse grasse et masse maigre) et hydrique est réalisé sans douleur avec un bioimpédancemètre. Couplées à une enquête de

consommation alimentaire, ces données permettent de donner des conseils diététiques sur les apports caloriques, protéiques, glucidiques et lipidiques et de lutter contre une altération de l'état nutritionnel.

3) Evaluation endocrinienne et métabolique

La recherche d'une gynécomastie est une donnée d'examen clinique. Lorsqu'elle est unilatérale, et au moindre doute à l'examen clinique, il est nécessaire de réaliser une échographie et une mammographie pour éliminer une tumeur mammaire. En présence d'une gynécomastie ou de signes d'hypogonadisme (baisse de la libido, dysfonction érectile ou atrophie testiculaire), le bilan hormonal comprendra les dosages suivants : testostérone totale, estradiol, LH et FSH de base, voire test à la GnRH. En cas d'infertilité, une consultation spécialisée dans un service de médecine de la reproduction avec spermogramme sera demandée.

Le bilan métabolique systématique chez les patients souffrant de MK comprendra les dosages suivant: glycémie à jeun, HbA1c, exploration des anomalies lipidiques (EAL) et transaminases. En fonction de ces anomalies, l'évaluation du risque cardiovasculaire sera réalisée.

4) Evaluation cardiaque

Un avis cardiologique comprenant la réalisation d'un ECG est indispensable car des troubles de la repolarisation ont été décrits, bien que rares, dans la MK, notamment sous la forme d'un syndrome de Brugada caractérisé par la présence d'un sus-décalage du segment ST dans les dérivations V1 à V3, avec un aspect très spécifique convexe vers le haut. Cette anomalie peut être associée à la survenue de troubles du rythme ventriculaire sévères potentiellement responsables de morts subites qui ont été exceptionnellement rapportés dans la littérature. Cet avis sera demandé idéalement auprès d'une équipe spécialisée en rythmologie ou dans le domaine des cardiomyopathies génétiques. Il permettra de guider d'éventuelles investigations supplémentaires.

5) Autres évaluations

a) Atteinte osseuse

Une déminéralisation osseuse ayant été rapportée, on demandera une ostéodensitométrie ainsi qu'un dosage de la 25-OH vitamine D et de la calcémie

b) Recherche de troubles génito-sphinctériens

En plus de la dysfonction érectile, des troubles urinaires ont été décrits et seront recherchés à l'interrogatoire. En cas de troubles urinaires ressentis par le patient, un avis spécialisé, en vue de notamment de proposer une évaluation urodynamique, sera demandé.

2.6 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic de la MK correspond à un temps d'assimilation par le patient des contraintes et limitations que son état médical occasionne et/ou va occasionner. Au-delà de la prise en charge thérapeutique, l'objectif du médecin est de s'assurer des conditions favorables au déclenchement, à plus ou moins long terme, d'un processus d'adaptation à la maladie. Au-delà de la transmission d'informations médicales, l'entretien d'annonce oblige à une écoute active, une grande disponibilité et un accompagnement tenant compte des caractéristiques personnelles, socio-professionnelles et environnementales du patient. Durant cet entretien d'annonce, le médecin devra prendre la mesure de l'impact psychologique lié à la prise de conscience par le patient du caractère évolutif, de l'absence de traitement curatif et également de l'origine génétique de la maladie et de ses possibilités de transmission. Il est nécessaire que le discours du neurologue autorise le patient et ses proches à avoir un projet ouvert où l'espoir est présent afin de respecter dans un premier temps les mécanismes de défense à l'œuvre, et permettre ensuite une adaptation progressive à la réalité

Cette annonce doit être organisée après réception du résultat du test génétique. Elle se fait par un médecin d'un centre spécialisé qui prendra soin d'informer sans délai le médecin traitant. L'envoi systématique d'un compte-rendu précisant l'information délivrée est essentiel.

Une évaluation de la perception et de la compréhension de l'annonce par le patient et son entourage peut être proposée lors d'un 2^o rendez-vous à distance de quelques semaines en concertation avec le médecin traitant.

2.7 Conseil génétique

Le conseil génétique sera préférentiellement réalisé au cours d'une consultation de génétique clinique.

Il a pour objectifs :

- D'informer les apparentés sur leur risque de développer une MK, son âge de début, son expressivité clinique, son mode de transmission lié à l'X et la possibilité de dépister l'anomalie génétique ;
- D'informer sur les risques de développer la maladie chez les sujets apparentés ayant réalisé un test pré-symptomatique. Le risque de développer une MK est certain à partir de 38 répétitions CAG. Lorsque le nombre de répétitions oscille entre 35 et 37, il est nécessaire de tenir compte de la situation familiale (nombre de répétitions chez les apparentés atteints notamment) ;
- D'informer les couples à risque :
 - de la probabilité de transmettre l'anomalie génétique à leurs enfants :
 - Il n'existe pas de transmission père-fils,
 - Les filles des patients atteints sont non symptomatiques mais transmettent obligatoirement,
 - Les garçons nés d'une mère transmettrice sont à 50% de risque d'être porteurs de l'anomalie génétique.
 - des conséquences cliniques potentielles d'une telle transmission,
 - de l'indication éventuelle d'un diagnostic prénatal ou d'un diagnostic pré-implantatoire.

III. Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs généraux

En l'absence de traitement spécifique ayant démontré son efficacité

pour ralentir l'évolution de la maladie, la prise en charge est basée sur le traitement des symptômes existants qu'ils soient neurologiques, respiratoires, nutritionnels, endocriniens, métaboliques ou encore cardiaques.

Les objectifs de cette prise en charge sont les suivants :

- Instaurer une kinésithérapie de mobilisation passive ou active aidée selon les capacités, visant à éviter les complications musculo-squelettiques souvent douloureuses liées à la limitation d'activité voire à l'immobilité ;
- Maintenir l'autonomie et compenser les déficiences motrices, en instaurant des aides humaines et en prescrivant les aides techniques nécessaires et en adaptant au mieux le lieu de vie ;
- Instaurer une prise en charge orthophonique, conseiller quant aux troubles de la déglutition en surveillant l'état nutritionnel et en donnant des stratégies de compensation (posture de sécurité et adaptation des textures alimentaires), adapter les apports ;
- Surveiller les fonctions ventilatoires, dépister et traiter les infections bronchiques et encombrements ;
- Anticiper les actes de suppléance nutritionnelle et ventilatoire, informer de leurs modalités, discuter de leur pertinence ;
- Prendre en charge les complications extra-neurologiques, notamment endocriniennes, métaboliques (dyslipidémie, diabète) et cardiaques ;
- Soutenir, accompagner et proposer une éducation thérapeutique au patient et à son entourage ;
- Proposer des évaluations sociales des situations, en vue d'un traitement et d'un accompagnement social appropriés des difficultés liées au vécu de la maladie au quotidien (répercussions socio-professionnelles, familiales, économiques...) en facilitant l'accès aux soins, l'accès aux droits et la gestion de la vie quotidienne ;
- Proposer un soutien psychologique et médico-social au patient et à son entourage ;

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale sera au mieux coordonnée par un centre spécialisé dans les maladies du motoneurone en articulation avec des

structures spécialisées et le médecin traitant.

Le neurologue coordonne la prise en charge tout au long du suivi dont il est référent. La prise en charge est multidisciplinaire, faisant intervenir les médecins des spécialités complémentaires (notamment généticien, endocrinologue, pneumologue, nutritionniste, ORL, médecin de MPR). En coordination avec les autres intervenants, le médecin traitant assure le suivi au lieu de vie, veille à l'application des recommandations émises lors des évaluations, au dépistage et au traitement des affections intercurrentes.

Les professionnels paramédicaux (kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien) et les assistants socio-éducatifs participent aux évaluations, adaptent les prises en charge selon les besoins et assurent les soins et actions relevant de leurs compétences. Un soutien psychologique par des psychologues cliniciens est proposé dès le début du parcours et tout au long du cheminement. Les infirmiers interviennent pour la réalisation des soins selon la prescription médicale, ainsi que dans la relation d'aide, d'accompagnement et d'éducation thérapeutique du patient et de son entourage, en fonction des organisations locales du parcours de soins.

3.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDP sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

La prescription de traitements symptomatiques devra tenir compte d'une possible augmentation d'incidence des troubles de la repolarisation cardiaque. La présence d'un syndrome de Brugada devra être confirmée par un avis cardiologique et en fonction du type d'anomalie une liste des médicaments contre-indiqués sera établie et remise au patient.

3.3.1) Traitements pharmacologiques des douleurs

1) Crampes

Ce sont les douleurs les plus fréquentes. Les dérivés de la quinine disposent d'une AMM comme traitement d'appoint des crampes musculaires. D'autres traitements ont été proposés (antiépileptiques, magnésium ...) mais n'ont pas été évalués spécifiquement dans la MK et ne disposent pas de l'AMM. Même en l'absence de troubles avérés de la repolarisation, la mexilétine (utilisation hors AMM), un agent bloquant les canaux sodiques, devra être envisagée seulement après un avis cardiologique spécialisé permettant d'évaluer le rapport bénéfique/risque et d'établir une surveillance adaptée.

2) Douleurs secondaires aux points de pression liées à l'immobilité

Les molécules prescrites ne sont pas spécifiques, elles s'appuient sur les bonnes pratiques de la prise en charge de la douleur chronique relatives aux prescriptions d'antalgiques de paliers 1 à 3.

Le traitement pharmacologique doit toujours être associé à des soins spécifiques de kinésithérapie, mobilisation, massages, et d'ergothérapie avec propositions des différentes installations de confort et aides techniques.

3) Douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques ne sont pas rares. Le diagnostic repose sur des critères sémiologiques d'interrogatoire listés dans le questionnaire DN4 fourni en annexe 5.

Les molécules prescrites ne sont pas spécifiques.

L'imipramine, l'amitriptyline, la gabapentine, et la prégabaline disposent d'une AMM. Il est possible de se reporter aux recommandations de la Société Française d'Etude et Traitement de la Douleur (SFEDT) :

<http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3/docs/main.pdf>

4) Douleurs rachidiennes

Traitements symptomatiques éventuels des troubles posturaux, intérêt de la kinésithérapie.

3.3.2) Traitements de la fatigue et des troubles de l'humeur

1) Fatigue

La prise en charge consiste à rechercher les causes éventuelles (respiratoire, dépressive, nutritionnelle, trouble de sommeil) et les corriger. Il n'y a aucun traitement validé qui ait l'AMM.

2) Troubles anxio-dépressifs

Une prise en charge psychologique doit pouvoir être proposée selon les cas, en association avec un traitement antidépresseur.

3.3.3) Rééducation, réadaptation, dispositifs médicaux et autres éléments de compensation des déficiences motrices

1) Kinésithérapie

La kinésithérapie doit être prescrite dès le diagnostic de MK afin de prévenir les complications liées au déficit musculaire telles que les limitations des amplitudes articulaires. La prise en charge sera adaptée aux résultats de l'évaluation clinique et pourra être réalisée à domicile, en cabinet libéral ou en centre spécialisé.

Elle consiste en un entretien des amplitudes articulaires par mobilisation passive ou active aidée qui doit rester infra douloureuse et en des massages antalgiques et décontracturants. Des pauses fréquentes de récupération doivent être respectées. La mécanothérapie, le travail en charge ou en excentrique, ainsi que l'électrostimulation excito-motrice ne sont pas recommandés. La rééducation peut aussi s'articuler autour d'une prise en charge fonctionnelle adaptée et respectant la fatigue du patient. La kinésithérapie respiratoire a pour objectif la prévention et le traitement de l'encombrement bronchique, avec le cas échéant, l'utilisation d'aide instrumentale à la toux (in-exsufflateur), notamment au cours

d'épisodes d'encombrements broncho-pulmonaires.

2) Orthophonie

La prise en charge orthophonique s'oriente vers les points suivants :

- Rééducation orthophonique dès l'apparition des troubles de la déglutition, de la voix et/ou de la parole ;
- Evaluation et prise en charge des troubles moteurs et fonctionnels de l'articulation, de la phonation et de la déglutition ;
- Mobilisation musculaire passive et active des muscles de la sphère oro-faciale;
- Apprentissage des postures favorisant le bon déroulement de la déglutition et prévention des fausses routes.

3) Ergothérapie

Elle est indispensable dès qu'une gêne fonctionnelle apparaît :

- Pour évaluer les situations de handicap et le contexte environnemental ;
- Lorsqu'il existe un retentissement sur l'autonomie quotidienne (déplacement, toilette, habillage, alimentation, mais aussi écriture, utilisation d'un clavier d'ordinateur, etc.) ;
- Pour la réalisation d'appareillages adaptés et/ou sur mesure
- Pour le choix des aides techniques et notamment des fauteuils roulants, manuels et/ou électriques, réalisation du cahier des charges avec prise des mesures, destination d'utilisation (intérieur/extérieur) et sélection des éléments adaptatifs fonctionnels et de confort.
- Pour les essais de matériels (centre agréé, médecin MPR), d'aides techniques, de domotique et leurs mises en place ;
- Pour former les équipes de proximité (conjoint, soignant, aidant...) à l'utilisation du matériel ;
- Pour l'adaptation et l'aménagement de l'environnement en prévision des difficultés d'accessibilité du logement et des équipements, justifiant l'importance des visites à domicile pour réaliser des évaluations en situation écologique du lieu et du mode de vie. Ces visites font l'objet d'un compte rendu avec préconisations.
- Pour le lien avec les fournisseurs de matériels, les organismes de

financeurs (conseil général / MDPH) et les associations de patients pour faciliter la mise en place des aides techniques et/ou les aménagements du logement.

3.3.4) Prise en charge endocrinienne et métabolique

Il n'y a pas d'indication à un traitement médical substitutif androgénique. Le traitement de la gynécomastie repose sur la chirurgie en cas de gêne esthétique.

En cas de diabète, la prise en charge sera réalisée selon les recommandations *ad hoc*. Le traitement d'une dyslipidémie comporte au minimum les règles hygiéno-diététiques classiquement recommandées. L'utilisation de statines devra être évaluée en raison de leur toxicité musculaire potentielle. En l'absence de données d'évidence sur leur risque spécifique dans le cas de la MK, la conduite à tenir se fera au cas par cas en fonction du rapport bénéfice/risque guidé par la sévérité de la dyslipidémie et le risque vasculaire, conformément aux recommandations de l'ANSM sur le risque musculaire des statines (voir Annexe 6).

Une carence en vitamine D sur le bilan systématique conduira à une substitution. En cas d'ostéoporose mise en évidence à l'ostéodensitométrie, un avis rhumatologique sera demandé pour conduire la prise en charge.

3.3.5) Prise en charge nutritionnelle

1) Troubles de la déglutition et/ou dénutrition même modérée

La prise en charge nutritionnelle consiste à :

- L'apprentissage de techniques facilitatrices et posturales qui favorisent la déglutition et qui préviennent le risque d'inhalation;
- La réalisation d'enquêtes alimentaires précoces et conseils délivrés par un diététicien concernant la composition nutritionnelle, la consistance et les textures des aliments pour des apports protéino-énergétiques et vitaminiques adaptés et suffisants ;
- L'utilisation de poudres épaississantes, d'eau gélifiée et de compléments nutritionnels oraux si nécessaire;

- Le maintien d'un état bucco-dentaire satisfaisant grâce à des soins dentaires adaptés si besoin. Bains de bouche avec antiseptiques et antifongiques si besoin ;
- Prendre en compte les troubles métaboliques (dyslipidémie, diabète).

2) Nutrition entérale

La gastrostomie d'alimentation est très rarement nécessaire dans la MK (contrairement à la SLA). En cas de perte de poids non intentionnelle et supérieure à 10% du poids usuel et/ou d'indice de masse corporelle (IMC) situant le patient dans une zone de dénutrition (IMC < 18,5 si âge entre 18 et 70 ans, IMC < 21 si âge ≥ à 70 ans), et/ou d'un risque majeur de pneumopathie d'inhalation, et/ou d'une durée de repas supérieure à 45 minutes, une gastrostomie d'alimentation doit être proposée au patient. Elle sera mise en place par voie radiologique ou endoscopique en milieu spécialisé. Une information éclairée sur les risques et bénéfices de ce geste thérapeutique doit être délivrée aux patients.

Pour les patients présentant une insuffisance respiratoire, il est recommandé d'encadrer le geste de séances répétées de ventilation non invasive et de renforcer les séances d'aide instrumentale à la toux. Une surveillance post opératoire en milieu spécialisé est nécessaire. Une éducation thérapeutique devra être proposée au patient et aux aidants et un suivi nutritionnel régulier sera mis en place.

3.3.6) Prise en charge respiratoire

La prise en charge respiratoire consiste à la mise en place quand cela est nécessaire de :

- kinésithérapie de drainage/positionnement avec accélération du flux expiratoire;
- aides instrumentales au désencombrement : In-exsufflateur ;
- ventilation mécanique non-invasive. Elle est très rarement nécessaire dans la MK (contrairement à la SLA). Critères de mise en place stricts à respecter dans un contexte professionnel d'expertise ;
- oxygénothérapie : elle ne s'envisage que lors d'un épisode

respiratoire aigu ou dans la prise en charge palliative de la dyspnée réfractaire. Elle est à utiliser à faible débit pour éviter d'induire une hypercapnie et n'a pas sa place comme traitement continu ;

- en cas de laryngospasmes, il convient de rechercher les facteurs favorisants, traiter en particulier le reflux gastro-œsophagien (antiacides) et rassurer le patient.

3.3.7) Prise en charge cardiaque

En cas d'identification d'un syndrome de Brugada de type 1, une prise en charge conjointe avec une équipe de rythmologie spécialisée doit être instaurée compte-tenu des grandes spécificités et de la complexité de la prise en charge de ces patients. Dans certains cas, l'indication à implanter un défibrillateur peut être indiquée et certains traitements pharmacologiques peuvent être contre indiqués, notamment certains médicaments avec des propriétés anti-arythmiques.

3.3.8) Prise en charge des troubles génito-sphinctériens

En cas de troubles génitaux ou vésico-sphinctériens, la prise en charge sera réalisée par une équipe spécialisée, au besoin après la réalisation d'un bilan urodynamique. En cas d'infertilité, une consultation spécialisée associée à la réalisation d'un spermogramme sera demandée auprès d'un service de médecine de la reproduction. Des techniques d'assistance médicale à la procréation pourront alors éventuellement être proposées.

3.4 Education thérapeutique et modification du mode de vie

Divers professionnels de santé (médecin, infirmier, kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien, psychologue clinicien) interviennent dans l'éducation thérapeutique, avec le concours de l'assistant socio-éducatif pour ce qui relève de son champ de compétence.

Cette éducation thérapeutique doit s'assurer de l'implication active du patient et des aidants. Elle commence dès l'annonce du diagnostic et

tient compte de l'état psychologique, du chemin de vie et de l'environnement du patient.

Elle va ensuite se poursuivre tout au long du parcours du patient pour lequel l'accompagnement et le soutien psychologique jouent un rôle essentiel dans la qualité de la prise en charge.

L'information porte sur les traitements disponibles ou potentiels, leurs effets indésirables éventuels, la planification des bilans de routine ou de dépistage de complications éventuelles. Elle comprend aussi l'orientation vers les modalités d'accès aux ressources disponibles pour la prise en charge et vers les organismes de gestion des compensations afin d'aider le malade et son entourage à mettre en place les aides financières et faire valoir leurs droits.

Elle s'accompagne d'un apprentissage de la gestion de la fatigue, du stress et de la vie au quotidien, de l'auto entretien musculaire et squelettique, ainsi que de conseils et d'informations sur les gestes à réaliser, à éviter, sur les aides techniques et solutions de compensation des déficiences. Elle inclut l'éducation nutritionnelle : adaptation aux difficultés de déglutition, de mastication, adaptation des textures et régimes.

L'éducation thérapeutique comporte, pour les patients qui en ont besoin et leurs aidants, un apprentissage des gestes techniques liés au désencombrement et à la suppléance ventilatoire et nutritionnelle lorsque celles-ci sont mises en place.

Les patients peuvent utilement bénéficier de l'aide, de l'accompagnement et du soutien proposés par une association de patients agréée, spécifique ou non de la maladie de Kennedy.

3.5 Recours aux associations de patients

En l'absence d'association spécifique identifiée, les patients et aidants peuvent avoir recours à l'ARSLA (**A**ssociation pour la **R**echerche sur la **S**clérose **L**atérale **A**myotrophique et autres maladies du motoneurone) ou auprès de patients experts.

IV. Suivi

4.1 Objectifs

- Apprécier l'évolution, rechercher les complications ;
- Adapter le parcours de soins, les traitements symptomatiques, les soins de confort et les soins de support ;
- Accompagner le patient et sa famille dans leur cheminement face à la maladie ;
- Répondre aux interrogations du patient et de son entourage, accompagner, soutenir et proposer une éducation thérapeutique ;
- Proposer un conseil génétique pour le patient et les apparentés.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi est conjointement assuré par le médecin traitant et le neurologue, au mieux coordonné par un centre de référence en articulation avec des structures spécialisées.

La prise en charge étant multidisciplinaire, le suivi fait intervenir des médecins spécialistes appropriés (notamment généticien, endocrinologue, pneumologue, médecin de MPR, nutritionniste, ORL), des professionnels paramédicaux (infirmier, kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien, psychomotricien), des psychologues cliniciens et des assistants socio-éducatifs. Compte tenu de la lenteur évolutive de la maladie, l'intervention des différents professionnels sera déterminée en fonction du stade évolutif et des manifestations cliniques objectivées.

4.3 Suivi clinique

Il est réalisé au moyen de consultations de suivi clinique, en général semestrielles, qui ont pour objectif d'apprécier une éventuelle dégradation fonctionnelle motrice, d'adapter le traitement symptomatiques (douleurs, crampes) et de guider la rééducation fonctionnelle (kinésithérapie, orthophonie). Les échelles d'évaluation fonctionnelles (ALSFRS, SBMA-FRS) manquent toutefois de sensibilité pour une maladie lentement évolutive. Cette surveillance portera aussi

sur les signes extra-neurologiques de la MK (gynécomastie, troubles génito-sphinctériens, métaboliques, cardiaques).

4.4 Suivi paraclinique

4.4.1) Suivi respiratoire

La surveillance respiratoire repose sur la spirométrie en position assise et couchée associée à une mesure des pressions inspiratoires et expiratoires maximales (PI max et PE max), un test de reniflement maximal (SNIP) et à une mesure du débit de pointe à la toux. Elle se justifie en général une fois par an, le rythme de surveillance devant être adapté en fonction de la pente évolutive de la maladie. En cas de syndrome restrictif (CV < 70%) ou d'atteinte de la force des muscles inspiratoires (PI max et SNIP < 60% théorique), le bilan devra être complété par un enregistrement de la saturation nocturne en oxygène (oxymétrie) et une gazométrie artérielle. Une polysomnographie sera réalisée en cas de suspicion de syndrome d'apnées du sommeil.

4.4.2) Suivi nutritionnel, endocrinien et métabolique

Le poids sera mesuré tous les trois mois. La glycémie à jeun et le bilan lipidique seront surveillés tous les ans. En cas de diabète, la surveillance sera classique selon les recommandations.

Une mammographie et/ou une échographie seront demandées en cas de modification de la gynécomastie, surtout si elle est unilatérale, ou en cas de perception d'une masse à la palpation

4.4.3) Suivi cardiologique

La réalisation d'un ECG se justifie une fois par an. La répétition de cet examen, surtout utile pour le dépistage d'un syndrome de Brugada, est justifiée par le fait que cette anomalie peut s'exprimer de manière intermittente et être diagnostiquée au cours du suivi alors que l'évaluation initiale était normale. La réalisation d'autres explorations rythmologiques peut être indiquée en cas d'aspect ECG de Brugada et doit être organisée de concert avec une équipe cardiologique experte

dans le domaine.

4.4.4) Autres

Surveillance de l'ostéodensitométrie: si l'examen initial est normal, il ne faut le répéter qu'en cas d'apparition d'un facteur de déminéralisation osseuse ou en cas de fracture dans un contexte de traumatisme faible. Cela est valable également en cas d'ostéopénie, sauf si les mesures sont proches du seuil d'ostéoporose.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Docteur Pierre-François Pradat, Neurologue, Centre de recours et de compétence SLA Ile de France (CRC SLA IDF \ responsable Dr François Salachas \ 47 boulevard de l'Hôpital. 75013 Paris).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Dr Emilien Bernard (Neurologue, CRC SLA Lyon)
Pr Philippe Corcia (Neurologue, CRC SLA Tours)
Pr Philippe Couratier (Neurologue, CRC SLA Limoges)
Dr Christel Jublanc (Endocrinologue, APHP)
Dr Capucine Morélot Panzini (Pneumologue, APHP)
Dr Pierre François Pradat (Neurologue, CRC SLA IDF)
Dr François Salachas (Neurologue, CRC SLA IDF)
Dr Christophe Vial (Neurologue, CRC SLA Lyon)
Dr Karim Wahbi (Cardiologue, APHP)

Groupe de travail multidisciplinaire

Mr Christophe Coupe (Psychologue, APHP)
Pr Claude Desnuelle (Neurologue, CRC SLA Nice)
Pr Jean Claude Desport (Nutritionniste, Limoges)
Dr Andoni Echaniz-Laguna (Neurologue, Strasbourg)
Pr Cyril Goizet (Généticien, Bordeaux)
Mme Valérie Goutines Caramel (ARSLA)
Dr Nadine Le Forestier (Neurologue, Paris)
Mme Nathalie Lévêque (Orthophoniste, APHP)
Mr Jérôme Penot (cadre socio-éducatif, Strasbourg)
Dr Thierry Perez (Pneumologue, Lille)
Dr Bertrand Pichon (Médecin MPR, Montmorency)
Pr Michel Pugeat (Endocrinologue, Lyon)
Dr Giorgia Querin (Neurologue, APHP)
Mr Cédric Ramos (kinésithérapeute, Nice)
Mme Julie Robillard (Ergothérapeute, Tours)
Mme Sandra Roy Bellina (Neuropsychologue, Montpellier)
Dr Gianni Soraru (Neurologue, Italie)
Mme Frédérique Tripault (Cheffe de projet FILSLAN, CHU Nice)

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet des centres de recours et de compétence concernés.

Annexe 2. Coordonnées des centres de recours et de compétence et association ARSLA

BOURGOGNE, FRANCHE-COMTE

CRC SLA Dijon - CHU de Dijon, 2 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny, Hall B, Bocage Central, BP 77908, 21079 Dijon Cedex - Tél 03 80 29 51 31

BRETAGNE

CRC SLA Bretagne - CH de Saint-Brieuc, Service de Neurologie, rue Marcel Proust, 22027 Saint-Brieuc Cedex 1 - Tél 02 96 01 76 24

CENTRE VAL DE LOIRE

CRC SLA Tours - CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau, 2 boulevard Tonnelé, 37044 Tours Cedex 01 - Tél 02 47 47 37 24

GRAND EST

CRC SLA Strasbourg - CHU Hôpital Strasbourg-Hautepierre, Département de Neurologie, 1 avenue Molière, 67098 Strasbourg - Tél 03 88 12 85 83

CRC SLA Nancy - CHRU Nancy, Hôpital Central, Service de Neurologie, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy Cedex - Tél 03 83 85 16 88

HAUTS DE FRANCE

CRC SLA Lille - CHRU Lille, Hôpital Roger Salengro, Clinique Neurologique, Neurologie A, Avenue du Pr Emile Laine, 59037 Lille Cedex - Tél 03 20 44 67 52

ILE DE FRANCE

CRC SLA Ile de France - AP-HP, Hôpital de la Salpêtrière, Département des Maladies du Système Nerveux, Bâtiment Paul-Castaigne, 47/83 bd de l'Hôpital, 75013 Paris - Tél 01 42 16 24 72

NORMANDIE

CRC SLA Caen - CHU de Caen, Service de Neurologie, avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen Cedex 9 - Tél 02 31 06 46 17

NOUVELLE AQUITAINE

CRC SLA Bordeaux - CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Tripode 10^{ème} Aile 3, Place Amélie Raba-Léon 33076 Bordeaux Cedex - Tél 05 57 82 13 70

CRC SLA Limoges - CHU de Limoges, Hôpital Dupuytren, Service de Neurologie, 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex Tél 05 55 05 65 59

OCCITANIE

CRC SLA Montpellier - CHU de Montpellier, Hôpital Gui-de-Chauliac, Clinique du Motoneurone, Service de Neurologie, 80 avenue A. Fliche, 34295 Montpellier Cedex 05 - Tél 04 67 33 02 81

CRC SLA Toulouse, Hôpital Pierre Paul Riquet, Département de Neurologie, Place du Dr Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse Cedex 9 - Tél 05 61 77 94 81

PACA

CRC SLA Marseille - AP-HM, Hôpital La Timone, Service de Neurologie, 264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 05 - Tél 04 91 38 48 70

CRC SLA Nice - CHU de Nice, Hôpital Pasteur 2, Zone C,, Maladies du Système Nerveux Périphérique, 30 Voie romaine, CS 51069, 06001 Nice Cedex 1 - Tél 04 92 03 55 04

PAYS DE LA LOIRE

CRC SLA - CHU d'Angers, Service de Neurologie, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9 – Tél 02 41 35 59 31

RHÔNES-ALPES \ AUVERGNE

CRC SLA Clermont-Ferrand - CHU de Clermont-Ferrand, Service de neurologie, 4è étage, Nouvelle Extension, 58 rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1 - Tél 04 73 75 20 43

CRC SLA Lyon - CHU de Lyon, Hôpital Neurologique Pierre-Wertheimer, Service de Neurologie C, 59 boulevard Pinel, 69500 BRON - Tél 04 72 11 90 65

CRC SLA Saint Etienne - CHU de Saint Etienne, Hôpital Nord, Service de Neurologie Bât A, 42055 Saint-Étienne Cedex 02 - Tél 04 77 82 83 72

ASSOCIATION ARSLA

75 avenue de la République, 75011 Paris – Tél 01 43 38 99 33 - www.arsla.org

Annexe 3. Coordonnées des laboratoires de diagnostic

La liste des laboratoires, disponible sur Orphanet (code ORPHA 481) est la suivante :

Diagnostic en biologie moléculaire de la maladie de Kennedy (gène AR)

UF de Génétique Moléculaire
Département de Biochimie et Génétique
CHU d'Angers
4 rue Larrey
49933 ANGERS CEDEX 9

UF de Neurogénétique moléculaire
Centre de Biologie et Pathologie Est - Service de neurobiologie
CHU de Lyon HCL - GH Est
59 Boulevard Pinel
69677 BRON CEDEX

Service d'Histologie
Département de Pathologie
CHU Henri Mondor
51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
94010 CRÉTEIL CEDEX

Laboratoire de génétique moléculaire, pharmacogénétique et hormonologie
GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre
78 rue du Général Leclerc
94270 LE KREMLIN-BICÊTRE

UF Génopathies
Pôle de Biochimie et Biologie Moléculaire
CHRU de Lille - Centre de Biologie Pathologie Génétique
Boulevard du Pr Jules Leclercq
59037 LILLE CEDEX

Laboratoire d'hormonologie
Département de biochimie et hormonologie
CHRU de Montpellier - Hôpital Lapeyronie
191 avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 MONTPELLIER CEDEX 5

Laboratoire de génétique moléculaire
Service de génétique médicale
CHU de Nantes - Institut de Biologie
9 quai Moncousu
44093 NANTES CEDEX 1

Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire
CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau
Place du Professeur Robert Debré
30029 NÎMES CEDEX 9

UF de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire
Centre de génétique moléculaire et chromosomique
CHU Paris-GH La Pitié Salpêtrière-Charles Foix - Hôpital Pitié-
Salpêtrière
47-83 boulevard de l'Hôpital
75013 PARIS

Laboratoire de génétique
Service de génétique
CHU de Poitiers
2 Rue de la Milétrie - CS 90577
86000 POITIERS

Laboratoire de diagnostic génétique
CHU de Strasbourg - Hôpital Civil
1 Place de l'Hôpital - BP 426
67091 STRASBOURG CEDEX

Diagnostic d'anomalies du développement sexuel (Panel)

Laboratoire de génétique moléculaire, pharmacogénétique et hormonologie

GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre

78 rue du Général Leclerc

94270 LE KREMLIN-BICÊTRE

Vous trouverez plus d'informations sur ces laboratoires sur Orphanet (menu tests diagnostiques) à l'adresse suivante :

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=FR>

Annexe 4. Echelles

ALSFRS-R

	4	3	2	1	0
Parole	Normale	Petite modification de la voix	Intelligible mais on fait répéter	Parole et communication non vocale	Pas de parole possible
Salivation	Normale	Peu augmentée et bave la nuit	Modérément augmentée et peu baver	Très augmentée et bave	Utilisation constante de mouchoirs
Déglutition	Normale	S'étrangle parfois	A changé les habitudes alimentaires	Sonde naso gastrique intermittente	Sonde
Ecriture (main dominante)	Normale	Lente : mots lisibles	Certains mots sont non lisibles	Prend le stylo, n'écrit plus	Ne peut pas prendre le stylo
Nourriture Sans gastrostomie	Normale	Lente sans aide	Aide partielle Peut couper	Aide partielle ne peut pas couper	Aide permanente
Nourriture Avec gastrostomie	Normale	Manipule de façon indépendante	Aide intermittente	Aide régulière	Ne peut rien faire seul
Habillage Hygiène	Normal	Lent avec effort	Aide intermittente	Aide permanente	Ne peut rien faire seul
Lit Tourner Ajuster draps	Normal	Lent	Avec difficulté	Doit être aider pour finir le geste	Doit être aidé pour tout
Marche	Normale	Petite difficulté	Avec assistance	Bouge les jambes sans déambulation	Ne bouge pas les jambes
Monte les escaliers	Normal	Lentement	Instable Fatigable	Aide	Ne peut pas monter
Dyspnée	Normale	Dyspnée d'effort A la marche	Dyspnée lors de l'alimentation, habillage, bain	Dyspnée de repos	Difficultés amenant à envisager ventilation

Orthopnée	Aucune	Quelques difficultés nocturnes	Besoin de plus de deux oreillers	Ne peut dormir qu'assis	Ne peut pas dormir
Insuffisance respiratoire	Aucune	BiPAP intermittente	BiPAP continue la nuit	BiPAP continue jour et nuit	Ventilation invasive

SBMAFRS (selon Hashizume A et al. Neuromuscular Disorders. 2015 (25): 554-562).

Bulbar-related subscale	
Speech	4. Normal speech. 3. Speaks in a slightly nasal tone. 2. What is said can be understandable despite impaired speech. 1. A portion of what is said cannot be understandable unless heard over and over again. 0. Other media than voices are needed for communication.
Control of salivation	4. No drooling. 3. Dribbles at night or during eating (less often than once a week). 2. Occasionally dribbles at night or during eating (not less often than once a week). 1. Dribbles on other occasions than above. 0. Dribbles so much that always needs tissues or a handkerchief.
Swallowing	4. No difficulty. 3. Occasionally chokes on food depending on its texture. 2. Avoids some particular textures of food that may cause choking, etc. 1. Food textures have to be always modified to soft or chopped ones. 0. Enteral or intravenous nutrition is needed.
Tongue	4. No atrophy. 3. Atrophic, but the tongue tip can be smoothly moved to and fro between the left and right corners of the mouth. 2. The tongue tip can be moved, but not smoothly, to and fro between the left and right corners of the mouth. 1. The tongue tip cannot reach the mouth corner. 0. No motion of the tongue.
Puffing cheeks	4. The air does not leak when the cheeks are firmly pressed. 3. The air leaks when the cheeks are firmly pressed. 2. The cheeks can be puffed out, but not fully.

	<p>1. Although the lips can be pursed, the cheeks cannot be puffed. 0. The lips cannot be pursed.</p>
Upper limb-related subscale	
Writing	<p>4. No difficulty. 3. Slightly difficult in writing, but can write a long sentence as well. 2. Writing gets slow in writing a long sentence. 1. Difficult in writing even a short sentence. 0. Unable to write letters.</p>
Eating action	<p>4. No problem with eating actions. 3. Able to finish eating within a normal time, but has some difficulty in using a knife and a fork. 2. Takes a longer eating time due to his difficulty in using a knife and a fork. 1. Unable to use a knife or a fork, but good enough at using a spoon. 0. Needs assistance for eating.</p>
Trunk-related subscale	
Dressing activity	<p>4. No problem. 3. Partially impaired, but taking no additional time to change clothes. 2. Partially impaired, so takes time to change clothes because he needs to sit or lean against something. 1. Partial assistance is needed. 0. Total assistance is needed.</p>
Rising from a sitting position	<p>4. No problem. 3. Minor problem. 2. Able to rise all alone, but needs to hold on something. 1. Any assistance is needed. 0. Unable to rise at all.</p>
Arising from a supine position	<p>4. No problem. 3. Minor problem. 2. Able to arise all alone, but needs some efforts, ex.) holding a lateral position beforehand. 1. Any assistance is needed to arise. 0. Unable to arise at all.</p>
Bowing	<p>4. Able to bow his head fully in a standing position. 3. Able to bow his head in a standing position, but not fully. 2. Able to hold a standing position, but slightly hard to bow his head. 1. Difficult in holding a standing position, but able to bow his head in a sitting position.</p>

	0. Unable to bow his head even in a sitting position.
Lower limb-related subscale	
Walking	<ul style="list-style-type: none"> 4. No problem with walking or running. 3. No problem with walking, but it is difficult to run. 2. A cane or some other assistive device is sometimes needed. 1. A cane or some other assistive device is always needed. 0. Walking is impossible.
Stairs	<ul style="list-style-type: none"> 4. No problem with walking upstairs. 3. Able to walk upstairs without a handrail, but slowly. 2. Able to walk upstairs without assistance if a handrail is available. 1. Assistance from someone is needed. 0. Unable to walk upstairs anyhow.
Breathing-related subscale	
Breathing	<ul style="list-style-type: none"> 4. No dyspnea 3. Gets short of breath during activity like walking. 2. Gets short of breath even during slight activity like standing up. 1. Has shortness of breath even at rest. 0. A respiratory assistor such as NIPPV and TPPV is needed.

Medical Research Concil (MRC: Testing)

- 0 : absence de contraction décelable.
- 1 : contraction palpable sans mouvement.
- 2 : mouvement sans gravité.
- 3 : contraction contre gravité.
- 4 : contraction contre forte résistance
- 5 : force normale, comparable au côté sain

Annexe 5. Questionnaire DN4

QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

Annexe 6 : Recommandations Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé.

Mise au point sur les risques musculaires des statines

En août 2001, la cérvastatine a été retirée du marché par les laboratoires BAYER suite à des cas de rhabdomyolyses sévères parfois fatales. Celles-ci ont été observées principalement aux USA entre 1999 et 2001 et sont survenues essentiellement en association avec le gemfibrozil et/ou aux dosages forts de cérvastatine (>0,4 mg). L'Afssaps, en liaison avec l'Agence Européenne d'Evaluation (EMA), a fait un point approfondi des connaissances sur le risque musculaire lié à l'utilisation des statines et communique aujourd'hui aux prescripteurs français de nouvelles recommandations pour leur bon usage.

Quand et pourquoi prescrire une statine ?

Les indications thérapeutiques des statines sont les hypercholestérolémies isolées ou associées à une hypertriglycéridémie, en complément d'un régime adapté et assidu. Cette indication repose sur la propriété d'abaisser le LDL-cholestérol, facteur de risque majeur de l'insuffisance coronaire. Certaines statines ont de plus démontré dans des essais de prévention une réduction importante :

- de la morbi-mortalité coronaire et de la mortalité totale en prévention secondaire (pravastatine et simvastatine),
- de la morbi-mortalité coronaire et de la mortalité totale en prévention primaire (pravastatine, la simvastatine est en cours d'évaluation).

Comparé au risque de rhabdomyolyse qui est exceptionnel, le bénéfice attendu avec les statines reste indiscutable (d'après les essais de prévention, il est pour environ 5 ans de traitement, de l'ordre de 41 événements coronaires graves évités pour 1000 patients traités en prévention secondaire, et de l'ordre de 17 pour 1000 patients traités en prévention primaire).

Actuellement environ 3 millions de patients en France sont traités par statines.

Liste des statines commercialisées

Principe actif	Dénomination	Dosages disponibles	Laboratoire
ATORVASTATINE	TAHOR	10, 20, 40 mg	PFIZER
FLUVASTATINE	FRACTAL	20, 40, 80 mg LP	PIERRE FABRE
	LESCOL	20, 40, 80 mg LP	NOVARTIS
PRAVASTATINE	ELISOR	20, 40 mg	BRISTOL MYERS SQUIBB
	VASTEN	20, 40 mg	AVENTIS
SIMVASTATINE	LODALES	5, 20, 40 mg	SANOFI-SYNTHELABO
	ZOCOR	5, 20, 40 mg	MSD-CHIBRET

Un traitement par statine doit être initié à la plus faible dose disponible puis poursuivi à dose progressivement croissante, si nécessaire :

- jusqu'à l'obtention de la dose validée dans les essais de prévention (20 à 40 mg pour la simvastatine et 40 mg pour la pravastatine),
- ou jusqu'à l'effet thérapeutique recherché sur le LDL-cholestérol en fonction du risque coronaire global (cf. Recommandations Thérapeutiques 2000),
- en fonction des effets indésirables, en particulier musculaires,
- pour atorvastatine, fluvastatine et simvastatine, la posologie maximale autorisée de 80 mg est réservée aux hypercholestérolémies sévères, résistantes aux doses usuelles.

Quels sont les effets musculaires ?

> Quels sont les effets indésirables musculaires décrits avec les statines ?

Toutes les statines sont susceptibles d'entraîner des troubles musculaires :

- un certain nombre de patients présentent des symptômes mineurs à type de douleur ou sensibilité musculaire inexplicée, fatigue musculaire, crampes, associés ou non à une augmentation modérée des CPK (< 5 fois la norme N),

- très rarement (de l'ordre de 1 cas sur 105 patient-années), une rhabdomyolyse survient, associée ou non à une insuffisance rénale, pouvant dans certains cas être fatale. Elle apparaît en quelques jours, généralement en début de traitement, de façon imprévisible : myalgies intolérables, faiblesse musculaire importante, destruction musculaire massive associées à une élévation majeure des CPK (en général > 30 ou 40 N) conduisant à une myoglobinurie. Le pronostic est conditionné par la gravité de l'insuffisance rénale associée.

> La rhabdomyolyse est-elle prévisible ?

Aucun élément clinique ni biologique ne permet de prédire la survenue d'une rhabdomyolyse. Toutefois il existe des situations (définies ci-dessous) qui prédisposent à l'atteinte musculaire, sans préjuger de sa sévérité.

> Quel est le mécanisme de ces effets musculaires ?

Le mécanisme n'est pas clairement établi à ce jour. Cette toxicité est probablement liée au mécanisme d'action des statines (inhibition de l'HMG-CoA réductase, enzyme-clé de la synthèse du cholestérol), conduisant à l'inhibition de la synthèse d'ubiquinones, étape de synthèse ultérieure, indispensables au métabolisme énergétique des mitochondries.

Recommandations pour le bon usage des statines

> Il n'existe pas de contre-indication d'ordre musculaire à la prescription d'une statine

Cependant, une maladie musculaire génétique ou un antécédent d'effet indésirable musculaire à un hypocholestérolémiant sont des situations à risque qui nécessiteront l'évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque et une surveillance particulière.

> Certaines associations augmentent le risque musculaire

Associations contre-indiquées :

- simvastatine et atorvastatine en association avec itraconazole, kétoconazole, delavirdine, antiprotéases. Ces médicaments augmentent les concentrations de statine. Utiliser une autre

statine ou interrompre la statine pendant la durée du traitement associé.

Associations déconseillées :

- toutes les statines en association avec les fibrates, eux-mêmes toxiques pour le muscle (prescription réservée à certaines hyperlipidémies mixtes sévères),
- simvastatine avec le jus de pamplemousse car il augmente les concentrations de cette statine.

D'autres associations nécessitent des précautions d'emploi et sont consultables dans l'AMM.

> Le risque musculaire est dose-dépendant.

Pour atorvastatine, fluvastatine et simvastatine, l'utilisation de la posologie maximale autorisée de 80 mg ne saurait être envisagée après 70 ans que sous surveillance clinique (signes musculaires) et biologique (CPK) étroite. Il n'y a pas d'indication pour prescrire d'emblée une forte dose.

> L'hypothyroïdie majore le risque musculaire

Penser à rechercher une hypothyroïdie, au besoin faire un dosage de TSH.

> Le dosage des CPK (créatine phosphokinase) nécessite :

- d'être pratiqué plus de 2 jours après un effort musculaire intense,
- d'être systématiquement recontrôlé dans les 5 à 7 jours, en cas d'augmentation notable.

En effet, les CPK marqueurs biologiques de la lyse musculaire, sont peu spécifiques en raison de leur grande sensibilité à l'activité physique et d'une variabilité individuelle marquée.

> Un dosage des CPK devra être effectué avant traitement dans les situations à risque.

Il n'existe pas de justification scientifique à pratiquer un dosage initial systématique des CPK dans la population générale.

Ce dosage des CPK doit être réservé aux situations suivantes :

- insuffisance rénale,
- hypothyroïdie,
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique,
- antécédents personnels d'effet indésirable musculaire avec un fibraté ou une statine,
- abus d'alcool,
- âge supérieur à 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire.

L'intérêt sera dans ce cas de disposer d'un dosage de référence en cas d'élévation ultérieure sous traitement. De plus, si le taux de CPK est supérieur à 5N, l'instauration du traitement sera différée. De même dans ces situations, il est nécessaire de bien évaluer l'intérêt du traitement et de surveiller le patient au plan clinique. Tout symptôme musculaire inexpliqué apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK. A l'inverse, la surveillance systématique des CPK n'a aucun intérêt actuellement démontré en l'absence de signes cliniques.

Il faut savoir qu'une élévation importante des CPK s'accompagne d'une petite élévation des transaminases d'origine musculaire.

- Si les CPK sont augmentées au-delà de 5 N, le traitement doit être interrompu.
- Si les signes musculaires sont importants avec une gêne fonctionnelle quotidienne, un arrêt du traitement doit être envisagé, même si les CPK sont inférieures à 5 N.
- Si les signes musculaires sont mineurs et les CPK inférieures à 5 N, le traitement peut être continué.
- A distance de l'arrêt et si l'évolution le permet, on peut ré-introduire une autre statine (de préférence), sous surveillance, et en augmentant progressivement les doses.
- Si une maladie musculaire génétique est suspectée, le traitement doit être interrompu.

> En principe, les signes musculaires disparaissent totalement après l'arrêt définitif d'un traitement par statine.

Les signes cliniques et biologiques régressent dans la quasi-totalité des cas, mais peuvent parfois persister plusieurs mois après l'arrêt de la statine. Selon les données disponibles, il ne persiste notamment aucune faiblesse musculaire à distance. La persistance de troubles

musculaires doit inciter à consulter un spécialiste pour rechercher une autre cause et notamment une pathologie musculaire sous-jacente.

Afssaps – juin 2002

Références bibliographiques

Finsterer J, Soraru G. Onset Manifestations of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (Kennedy's Disease). *J Mol Neurosci*. 2016;58(3):321-9.

Grunseich C, Fischbeck KH. Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015;33(4):847-54.

La Spada A. Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 1999 Feb 26 [updated 2017 Jan 26].

Pradat PF. Atrophie bulbo-spinale liée à l'X: une maladie rare mais un diagnostic différentiel fréquent de la sclérose latérale amyotrophique. *Presse Med*. 2014 May;43(5):580-6.

Querin G, Sorarù G, Pradat PF. Kennedy disease (X-linked recessive bulbospinal neuronopathy): A comprehensive review from pathophysiology to therapy. *Rev Neurol (Paris)*. 2017;173(5):326-337

Vandenberghe N, Bouhour F, Petiot P et al. L'amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X ou maladie de Kennedy: variations phénotypiques. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165(1):31-7.