

Mémoire de Maîtrise en médecine No 119

**EVALUATION DE L'ACTIVITE FONCTIONNELLE DES
MEMBRES SUPERIEURS CHEZ DES PATIENTS
ATTEINTS DE MALADIES NEUROMUSCULAIRES PAR
MESURES CINEMATIQUES (PHYSIOLOG®)**

Etudiante

Claire Perrinjaquet

Tuteur

Dr. Pierre-Yves Jeannet
Dpt médico-chirurgical de pédiatrie, CHUV

Co-tutrice

Raluca Ganea
Laboratoire de mesure et analyse du mouvement, EPFL

Expert

Prof. Kamiar Aminian
Laboratoire de mesure et analyse du mouvement, EPFL

Lausanne, décembre 2011

PLAN

Introduction

- | | |
|---|------------------|
| 1) Contexte | p.3 |
| 2) Résumé des maladies | p.3-p.20 |
| 3) Évaluation de la fonction motrice | p.20-p.22 |
| 4) Buts de l'étude | p.23 |

Méthode

- | | |
|---------------------------------|------------------|
| 1) Appareils utilisés | p.24-p.25 |
| 2) Sujets | p.25-p.26 |
| 3) Protocole de mesures | p.26-p.28 |
| 4) Analyses statistiques | p.28 |

Résultats **p.29-p.36**

Analyse & Discussion **p.37-p.39**

Conclusion **p.40-p.41**

Remerciements **p.41**

Bibliographie **p.42-p.44**

INTRODUCTION

1) Contexte:

Les maladies neuromusculaires sont des maladies **rare**s, principalement d'origine génétique et dont le degré de sévérité est variable.

Les progrès en génétiques moléculaires ont permis d'améliorer la connaissance des mécanismes physiopathologiques de ces maladies et ont ouverts la voie à de nouvelles possibilités thérapeutiques. Concernant les maladies les plus graves, le premier but de ces thérapies sera de préserver la marche le plus longtemps possible. Toutefois, les patients ayant perdu la marche et qui dépendent de la fonction de leur membres supérieurs pour garder une certaine indépendance devront également être inclus dans des essais thérapeutiques et bénéficier de traitements efficaces.

De nouveaux moyens de mesure de la fonction motrice des membres supérieurs doivent être développés non seulement dans la perspective de ces éventuels essais thérapeutiques pour ces patients limités à la chaise roulante, mais également dans le but de pouvoir évaluer plus précisément l'histoire naturelle des maladies même après la perte de la marche indépendante.

2) Résumé des pathologies dont souffrent les patients de l'étude:(1)

Les patients de cette étude présentent une des pathologie suivante : dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), dystrophie musculaire de Becker (DMB), dystrophie musculaire des ceintures (LGMD), dystrophie musculaire congénitale (DMC), amyotrophie spinale (SMA) ou encore ataxie de Friedreich (AF).

Toutes ces atteintes sont des maladies génétiques rares, c'est-à-dire touchant moins de 1 personne sur 2'000. On parle également de maladies orphelines. Selon les pathologies, les premiers symptômes peuvent être objectivés dès la naissance, pendant l'enfance ou à l'âge adulte. Les **étapes diagnostiques** varient selon les maladies neuromusculaires. Il peut comprendre un bilan biologique, génétique et parfois histologique. Sur le plan biologique, un dosage des enzymes musculaires (CK pour créatine kinase) est souvent utile. Il peut se révéler anormalement élevé, surtout dans les dystrophies de Duchenne et Becker où les taux de CK peuvent être entre 10 à 200x supérieurs à la norme. Dans les autres maladies neuromusculaires, les enzymes musculaires sont élevées à un niveau variable ou normales. Les tests hépatiques (ASAT et ALAT) peuvent également être perturbés dans les dystrophies musculaires(2) car le muscle contient une faible quantité de ces

enzymes. Il n'y a pas d'anomalie des CK dans l'ataxie de Friedreich.

Des tests **génétiques** sanguins sont réalisés à la recherche de mutations impliquées dans ces pathologies. Ces tests permettront un conseil génétique approprié pour le patient et sa famille (recherche de porteurs), de plus la détermination du type de mutation est nécessaire pour certains essais thérapeutiques en cours.

Il est parfois nécessaire de faire une **biopsie**(3) musculaire pour orienter les tests génétiques. La figure 1 illustre une biopsie musculaire chez un patient sain et un patient atteint de dystrophie musculaire de Duchenne. Différentes analyses peuvent être effectuées sur le prélèvement (histologie, histochimie, immunohistochimie, Western blot, microscope électronique). Un électroneuromyogramme (ENMG) montrera aussi des anomalies dans certaines maladies neuromusculaires (DMD, DMB, SMA, LGMD), mais n'est souvent pas nécessaire.

Muscle biopsy, a 4 years old DMD patient (Case Neuropathology, Centre Hospitalier Genève)

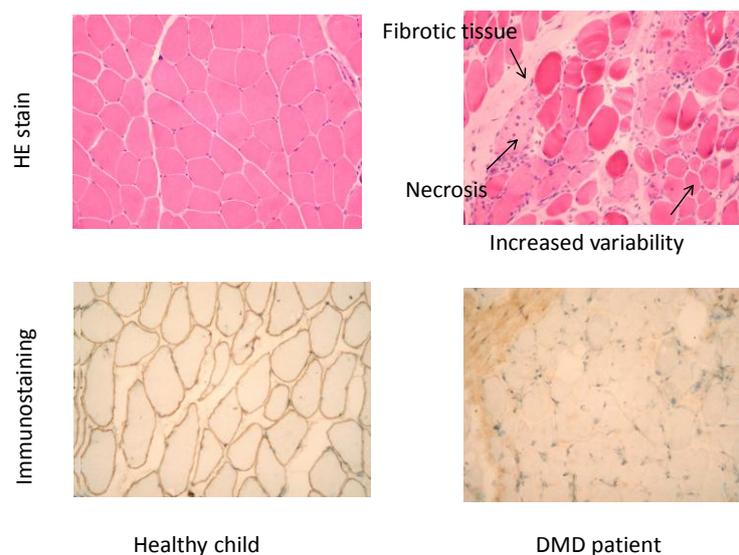


Figure 1 : Biopsie musculaire chez un sujet contrôle et un sujet atteint de dystrophie musculaire de Duchenne(4)

Les **autres organes** potentiellement touchés par ces maladies doivent également être investigués lors du bilan initial: échocardiographie, test des fonctions pulmonaires, imagerie du squelette et parfois imagerie cérébrale (IRM). Certains de ces tests doivent être répétés de manière régulière afin de suivre la progression ou l'apparition des atteintes afin de prendre des mesures appropriées (traitement médicamenteux, aide respiratoire, opérations).

Dans l'ataxie de Friedreich, le diagnostique sera établi en fonction de la clinique et des tests

génétiques, de plus l'ENMG montre une neuropathie axonale motrice et sensorielle. Une IRM révèle une atrophie de la moelle épinière qui peut être accompagnée d'une atrophie cérébelleuse(5).

Sur le **plan thérapeutique**, nous ne connaissons pas encore de traitement curatif pour ces maladies. Les prises en charge proposées actuellement sont symptomatiques et ont pour but de retarder la progression de la maladie (glucocorticoïdes dans les dystrophies de Duchenne) ou d'en limiter les conséquences (ventilation non invasive, opérations orthopédiques).

En plus des atteintes physiques consécutives à leur maladie neuromusculaire, les patients confinés dans un fauteuil roulant sont à risque de surcharge pondérale ou d'obésité en raison de l'absence d'activité physique mais également dans certains cas en raison de certains traitements médicamenteux. La prise en charge sociale et émotionnelle en lien avec ces maladies et leurs conséquences est capitale tant pour le patient que pour sa famille.

A) Dystrophie musculaire de Duchenne: DMD(6)(7)(8)

Physiopathologie

La dystrophie musculaire de Duchenne est une maladie génétique **récessive liée à l'X** (Xp21). Elle touche donc uniquement des garçons (les filles sont porteuses). La protéine impliquée dans cette maladie est la **dystrophine** (située sur la face cytoplasmique de la membrane plasmique), qui fait partie du complexe DAP (dystrophine associated protein). Son rôle est de stabiliser le DAP et donc d'éviter sa destruction mais également d'apporter un soutien mécanique au sarcolemme(9). Dans les DMD, le plus souvent en raison d'une délétion, la dystrophine est absente (Figure 2), ce qui provoque une instabilité du complexe DAP, suivie par une destruction de la fibre musculaire. La destruction est initialement compensée par une régénération importante, mais au fur et à mesure que la maladie progresse, la régénération musculaire est dépassée et le tissu musculaire est remplacé par du tissu fibreux et gras. Différentes hypothèses physiopathologiques tentent d'expliquer cette destruction: mécanique, vasculaire, calcique, inflammatoire(10).

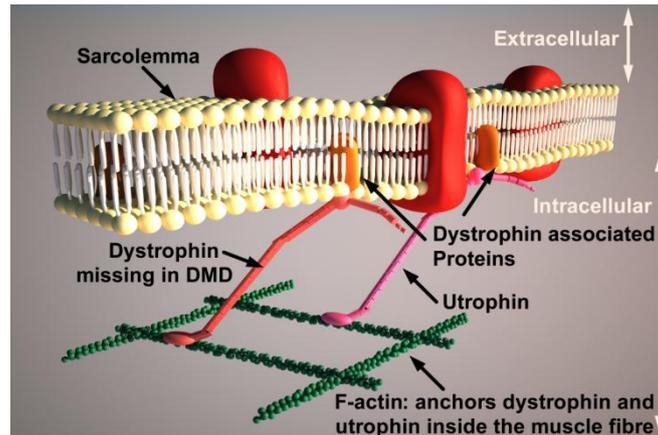


Figure 2: La dystrophine est une protéine située sur la face cytoplasmique du sarcolemme dans la fibre musculaire(4)

Prévalence

La **prévalence** de cette maladie est d'environ 1/3'500 des naissances mâles. Elle se manifeste dès l'âge de 2-3 ans.(11)

Symptomatologie

L'**atteinte musculaire** est bilatérale, symétrique et progressive. Elle commence par une faiblesse proximale au niveau des membres inférieurs (fessiers, fléchisseurs de hanche, quadriceps): après l'acquisition de la marche (parfois retardée), l'enfant développe des difficultés à courir, à monter les escaliers ou encore à sauter et chute fréquemment. Il a également de la difficulté à se relever (Signe de Gower, Figure 3).



Figure 3 : la manœuvre de Gower(2)

La démarche devient « dandinante » avec un petit déhanchement. L'enfant marche sur la pointe des pieds, avec une bascule du bassin vers l'avant et une compensation au niveau lombaire (hyperlordose). L'hypertrophie des mollets est en réalité une pseudo-hypertrophie car le muscle est remplacé par du tissu conjonctif. Finalement, la marche est perdue de manière variable entre 6 et 13 ans. L'atteinte des membres supérieurs est plus tardive. La faiblesse commence de manière proximale au niveau de l'omoplate et de l'épaule, qui se traduit par un décollement de l'omoplate et une difficulté à lever les bras. La DMD ne touche pas seulement la musculature squelettique, elle touche également la musculature lisse et le muscle cardiaque.(9). L'évolution d'un point de vue musculaire est illustrée sur la figure 4.

Au niveau **cardiaque**, une cardiomyopathie dilatée peut se développer accompagnée de troubles de la conduction (niveau intraatrial, interatrial et du nœud AV, arythmies supra ventriculaires). Cette cardiopathie peut devenir symptomatique pendant l'adolescence.

L'atteinte progressive des muscles **respiratoires** (diaphragme et intercostaux) provoque une insuffisance respiratoire. Elle est souvent péjorée par une atteinte **orthopédique** type scoliose en raison de la faiblesse des muscles du dos. En plus de cette insuffisance respiratoire, les infections pulmonaires sont plus fréquentes. En effet la faiblesse des muscles abdominaux empêche une toux efficace(9). L'atteinte respiratoire (capacité vitale forcée, peak flow) progresse de manière parallèle à l'atteinte musculaire.(12)

Le système **digestif** n'est pas épargné et son atteinte peut provoquer des fécalomes voire des occlusions intestinales. Tardivement, des fausses routes peuvent également apparaître(9).

Un déficit **cognitif** peut également être présent (troubles des apprentissages, troubles du comportement).(9)

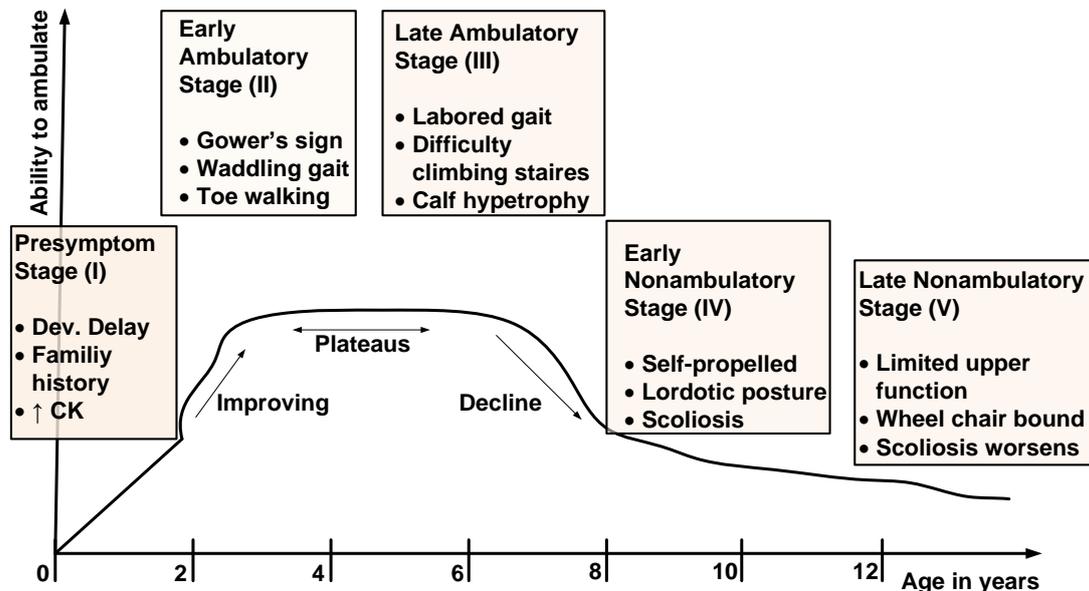


Figure 4 : Les étapes de la dystrophie musculaire de Duchenne(4)

Espérance de vie

L'**espérance de vie** des patients est réduite en raison des problèmes cardiaques et respiratoires (la survie médiane est actuellement de 35 ans)(7).

Prise en charge

La **prise en charge**(13) nécessite une équipe pluridisciplinaire qui comporte différents aspects(7)(9). Le traitement par glucocorticoïdes (prednisone ou deflazacort) permet d'augmenter la fonction et la force musculaire, mais également la capacité pulmonaire (capacité vitale forcée). Une utilisation de corticoïdes sur une longue période diminue le risque de scoliose. Cela permet de repousser le moment où la chaise roulante sera nécessaire. Ce traitement peut être administré dès que le développement moteur stagne ou régresse (généralement entre 4 et 6 ans). Les glucocorticoïdes peuvent présenter néanmoins des effets secondaires importants tels que obésité, faciès type cushing, ostéoporose avec risque fracturaire augmenté, cataracte, hirsutisme, retard de croissance et de puberté, immunosuppression, hypertension, intolérance au glucose, reflux gastro-oesophagien et ulcère peptique(2). Le mécanisme d'action de la cortisone dans la DMD est inconnu.

Le traitement de la cardiomyopathie comporte un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) avec parfois un bêtabloquant. Ce traitement se débute dès l'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche même asymptomatique.

Sur le plan pulmonaire(8), la prise en charge est progressive allant des techniques de toux assistée de manières manuelles et mécaniques jusqu'à la ventilation non invasive avec pression positive (nocturne+/- diurne) qui permet un traitement optimal des hypoventilations (surtout nécessaire lors des épisodes d'infections et en fin de vie). De plus, en raison de leur sensibilité aux infections pulmonaires, les patients sont vaccinés contre le pneumocoque et la grippe. L'oxygénothérapie doit être conduite avec précautions car elle induit une diminution du stimulus respiratoire et peut masquer les symptômes(2).

Sur le plan orthopédique, de nombreuses interventions peuvent être nécessaires dans le but de ralentir l'atrophie musculaire, d'éviter des raideurs, de maintenir la fonction ou de corriger les malformations: physiothérapie intensive (également en piscine), utilisation de cannes ou d'attelles, chirurgies pour corriger les scoliose ou les contractures.

Un suivi par les nutritionnistes(8) est également nécessaire pour diminuer le risque de malnutrition ou d'obésité. Un traitement de l'ostéoporose (calcium, vitamine D, bisphosphonates) est parfois nécessaire.

L'anesthésie ou la sédation des patients DMD est à risque: en effet, ils peuvent présenter des hyperthermies malignes ou des hypoventilations/atélectasies, des obstructions des VAS, des arythmies cardiaques ou encore des défaillances cardio-respiratoires.

Les problèmes cognitifs ne doivent pas être oubliés, la logopédie peut aider l'enfant à l'acquisition du langage. Un soutien scolaire est parfois nécessaire. Sur le plan psychologique, la dépression ou les troubles du comportement sont traités grâce à des médicaments ou grâce à la psychothérapie(2).

Actuellement de nombreux groupes de recherche tentent de trouver un traitement curatif à la DMD(13): leur recherches comportent différents axes: les thérapies géniques, le saut d'exons, les aminoglycosides, l'ataluren, la créatine, les inhibiteurs des déacétylases, l'inactivation des myostatines ou encore les thérapies cellulaires.

Atteinte du membre supérieur

Concernant les mouvements des **membres supérieurs**, les patients atteints de DMD sont régulièrement évalués à l'aide de la MFM (Mesure de la Fonction Motrice)(14) ou encore de l'échelle de Brooke(15).

B) Dystrophie musculaire de Becker: DMB(5)

Physiopathologie

Tout comme la DMD, la dystrophie musculaire de Becker est une maladie génétique **récessive liée à l'X** qui concerne également la **dystrophine**. Ces deux maladies sont donc des dystrophinopathies. La quantité de dystrophine permet le plus souvent de prédire le type de maladie (Becker, Duchenne ou intermédiaire) Les patients atteints de DMB présentent un déficit partiel en dystrophine ou une réduction de sa taille en raison d'une délétion (respectant le cadre de lecture) qui provoque une instabilité du complexe DAP. Tout comme dans la DMD, le muscle fragilisé lors des contractions tente initialement de se régénérer puis est finalement remplacé par d'autres tissus de soutien.(16)

Prévalence

La **prévalence** de le DMB est d'environ 1/18'000-1/31'000.(17)

Symptomatologie

La **symptomatologie** touche les mêmes groupes musculaires que la DMD cependant elle est d'apparition plus tardive et est moins bruyante. Les premiers symptômes se développent pendant l'adolescence ou à l'âge adulte. Cela peut commencer par de simples crampes lors d'exercices physiques ou avec une marche sur la pointe des pieds. La **faiblesse musculaire** débute aux membres inférieurs de manière symétrique et proximale avec une pseudohypertrophie des mollets. La ceinture pelvienne peut également être touchée. Une difficulté à la marche se développe avec une raideur autour des articulations. L'âge de la perte de la marche est extrêmement variable et peut ne survenir qu'à un âge avancé.(18)

L'atteinte du muscle **cardiaque** (insuffisance cardiaque droite puis gauche avec troubles du rythme) est plus évidente chez les patients DMB par rapport aux DMD. Une explication de cette différence est peut-être que les patients DMB sont plus en mesure de faire des exercices physiques en raison de leur atteinte musculaire moins importante. Cela pourrait conduire à des dégâts plus importants et plus précoce au niveau de leur muscle cardiaque.

Une insuffisance **respiratoire** peut également se développer en raison de la faiblesse des muscles respiratoires.

Une **scoliose** peut apparaître due à l'insuffisance de la musculature du dos.

Espérance de vie

L'**espérance de vie** est normale mais peut-être parfois réduite en raison de l'insuffisance cardiaque ou respiratoire. La DMB non diagnostiquée peut exceptionnellement se révéler par une hyperthermie maligne lors d'une anesthésie générale.(17)

Prise en charge

Le **traitement**(13) des DMB est proche de celui des DMD: IEC et bêtabloquant pour les cardiopathies (cardiomyopathies dilatées). De plus les patients atteints de DMB peuvent envisager la transplantation en cas d'insuffisance cardiaque dépassée et si l'atteinte des muscles squelettiques est minime ou absente.

La prise en charge orthopédique est semblable à celle des DMD et ont les mêmes buts: prévenir les raideurs et maintenir la fonction. Les connaissances concernant l'utilisation des glucocorticoïdes sont actuellement très limitées.

Atteinte du membre supérieur

L'évaluation des **membres supérieurs** chez les patients atteints de DMB peut être effectuée grâce à la MFM(14) mais pas par l'échelle Brooke(19), en effet cette dernière ne discrimine pas les différentes dystrophies musculaires d'évolution lente.

C) Dystrophies musculaires des ceintures ou Limb-girdle muscular dystrophy LGMD:(20)(21)

Physiopathologie

Les dystrophies musculaires des ceintures sont un groupe de maladies génétiques **hétérogènes**. Leur mode de transmission est **autosomique récessif** le plus souvent (15 types 2A-2O) mais parfois aussi **autosomique dominant** (8 types 1A-1H). Les gènes impliqués sont multiples et les protéines, qu'elles soient manquantes ou dysfonctionnelles sont toutes nécessaires à une bonne fonction de la fibre musculaire (calpaïne 3, dysferline, cavéoline, laminine). Une partie de ces protéines sont illustrées sur la figure 5.

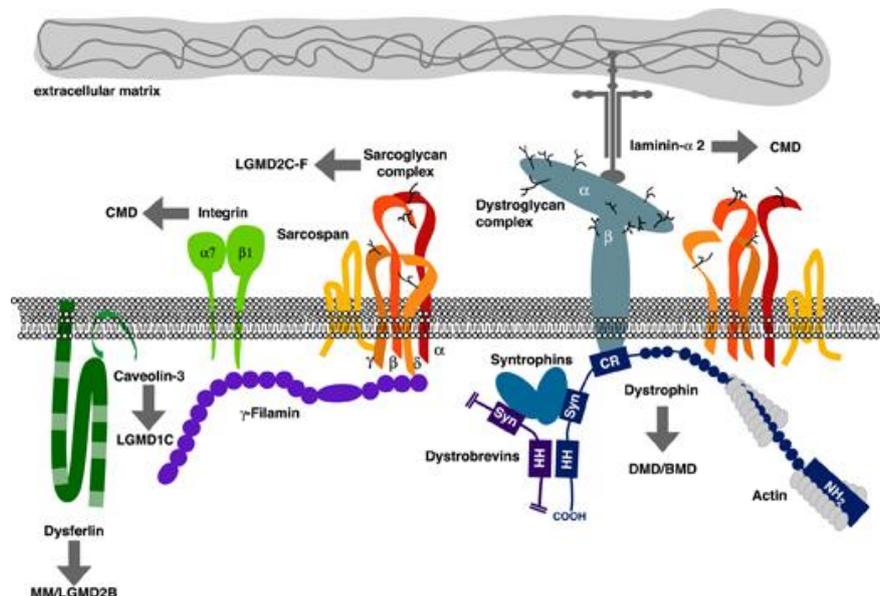


Figure 5 : The dystrophin associated protein complex(6)

Prévalence

La **prévalence** des LGMD est d'environ. 5-6/100'000.(22)

Symptomatologie

L'âge des premiers **symptômes** est très variable compte tenu de la grande variabilité des différents types, il peut s'agir de l'enfance ou de l'âge adulte. Lorsque la transmission est sur un mode autosomique récessif, l'apparition des symptômes est plus précoce, la progression plus rapide et les enzymes musculaires sont plus élevés. Au contraire, quand le mode de transmission est autosomique dominant, l'apparition des symptômes est plus tardive, une progression plus graduelle et les enzymes musculaires ne sont que peu élevés.(20)

Au niveau **clinique**, les dystrophies des ceintures se ressemblent. Elles provoquent une faiblesse et une atrophie des muscles situées autour des épaules et/ou de la région pelvienne (les « ceintures »). Cette atteinte proximale épargne les muscles distaux ainsi que les muscles extra-oculaires et faciaux. Les LGMD débutant pendant l'enfance atteignent principalement le niveau pelvifémoral contrairement aux formes débutant pendant l'âge adulte qui touchent le niveau scapulaire et le niveau pelvien avec une péjoration progressive de la force au niveau proximal des membres. Cela entraîne par la suite une diminution de la mobilité au niveau des membres supérieurs et inférieurs et peut nécessiter l'utilisation d'un fauteuil roulant. Dans les différents types de maladies, le biceps est souvent atteint.(20)

Les systèmes **cardiaque et respiratoire** peuvent selon le type de LGMD également être atteints.

Espérance de vie

Le **pronostic** dépend du type de LGMD.

Prise en charge

Tous les **traitements** sont symptomatiques, ils consistent à prévenir les contractures par du stretching. Quelques patients souffrant d'insuffisance cardiaque (LGMD1B) congestive ont été transplantés avec succès. Certains type de LGMD (2M) répondent à un traitement de corticostéroïdes. De plus, plusieurs thérapies géniques sont en cours d'évaluation.

Atteinte du membre supérieur

L'évaluation des **membres supérieurs** chez les patients atteints de LGMD peut être effectuée grâce à la MFM(14) mais pas par l'échelle Brooke(19) en effet cette dernière ne discrimine pas les différentes dystrophies musculaires d'évolution lente.

Les deux patients souffrant d'une LGMD qui ont participé à cette étude sont atteints d'une LGMD de type 2B, c'est à dire d'une dysferlinopathie. Cette maladie est due à une anomalie de la dysferline produite par le gène DYSF, protéine située dans la membrane de la fibre musculaire qui a deux rôles: elle permet le transport de molécules dans la fibre et elle participe également à la réparation de la fibre musculaire. C'est le même gène qui est impliqué dans la myopathie de Miyoshi.

Les premiers symptômes se manifestent généralement à la fin de l'adolescence(23) par une incapacité à marcher sur la pointe des pieds(21). Ce sont les muscles gastrocnémien et adducteur moyen qui sont touchés initialement. C'est une atteinte distale et/ou des ceintures (faiblesse et atrophie des ceintures scapulaire et pelvifémorale)(21). De plus, les tests sanguins révèlent une concentration d'enzyme musculaire (CK) très élevée(20). Il n'y pas le problème cardiaque ou respiratoire. Ce type de dystrophie est lentement progressif.

D) Dystrophies musculaires congénitales ou DMC:(24)(25)

Physiopathologie

Les dystrophies musculaires congénitales sont des maladies génétiques avec un mode de transmission **autosomique récessif**. Les DMC sont un groupe de maladies **hétérogènes** dont les classifications se modifient au fur et à mesure que nous comprenons leur origine et leurs mécanismes physiopathologiques. Initialement les DMC étaient divisées en deux groupes en fonction de la présence ou non d'anomalies structurales du système nerveux central. Grâce aux découvertes génétiques (1994), les DMC sans anomalie cérébrale ont par la suite été divisées en deux groupes: les DMC mérosine-négatives et mérosine-positives. La **mérosine** est une protéine appartenant à la matrice extracellulaire du muscle. Depuis quelques années, une autre classification permet de séparer les DMC en trois groupes selon les protéines touchées:

- protéine de la matrice extracellulaire: mérosine, collagène VI, intégrine alpha7
- protéine importante pour l'alpha-dystroglycane: lien physique entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule, dysfonctionnel en raison d'un défaut de glycosylation: (LARGE, fukutine, FKRP, POMT1, POTM2, POMGnT1): le syndrome de Walker-Warburg, le syndrome muscle-œil-cerveau (*muscle-eye-brain*, *MEB*), DMC de type Fukuyama
- protéine contenant du sélénium (sélénoprotéine)(26)

Prévalence

La **prévalence** est comprise entre 0.68-2.5/100'000.(25)

Symptomatologie

Au niveau **clinique**, les DMC présentent un tableau très hétérogène mais tous les nouveau-nés se présentent avec une hypotonie et une faiblesse généralisée néonatale parfois accompagnée d'arthrogrypose. Une atteinte **orthopédique** (scoliose) ou respiratoire peut également se développer(27). Certains types de DMC peuvent présenter des atteintes **cardiaques**.

Prise en charge

Le **traitement** des DMC est symptomatologique et pluridisciplinaire: il comprend de la physiothérapie pour augmenter la mobilité et diminuer les raideurs, de la chirurgie orthopédique pour lutter contre les déformations, une aide respiratoire (ventilation non invasive ou trachéostomie), une aide pour les déplacements (fauteuil roulant). Un apport nutritionnel par gastrostomie peut être nécessaire.(25)

Quatre patients inclus dans cette étude souffrent de DMC: un d'une DMC «mérosine positive » non étiquetée, un d'une DMC type laminopathie et deux d'une maladie l'Ullrich.

L'atteinte des membres supérieurs peut être évaluée avec la MFM.

DMC mérosine positive: DMCM+(24)

La DMCM+ est un groupe de maladies **hétérogènes** regroupant différentes entités: DMC sans caractéristiques typiques d'autres DMC, DMC avec hyperextensibilité des articulations distales, le syndrome de la colonne raide avec des mutations dans la sélénoprotéine N1 et finalement les DMC avec retard mental ou anomalies sensorielles. Les gènes impliqués dans ces maladies et les phénotypes qui en découlent sont multiples.

DMC type Ullrich: DMCU(24)

La maladie l'Ullrich est une maladie génétique dont la transmission est principalement **autosomique récessive** (il existe également des transmissions autosomiques dominantes connues depuis quelques années). Elle touche une protéine, le **collagène VI** (flèche jaune sur Figure 6), un des constituants principaux de la matrice extracellulaire. Le collagène VI est codé génétiquement par trois gènes: COL6A 1, 2 et 3 (3 sous-unités). En raison de l'absence ou de la mauvaise qualité du collagène, la communication entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule est détruite, ce qui provoque une fragilisation du muscle allant jusqu'à l'apoptose (dysfonction mitochondriale).(28)

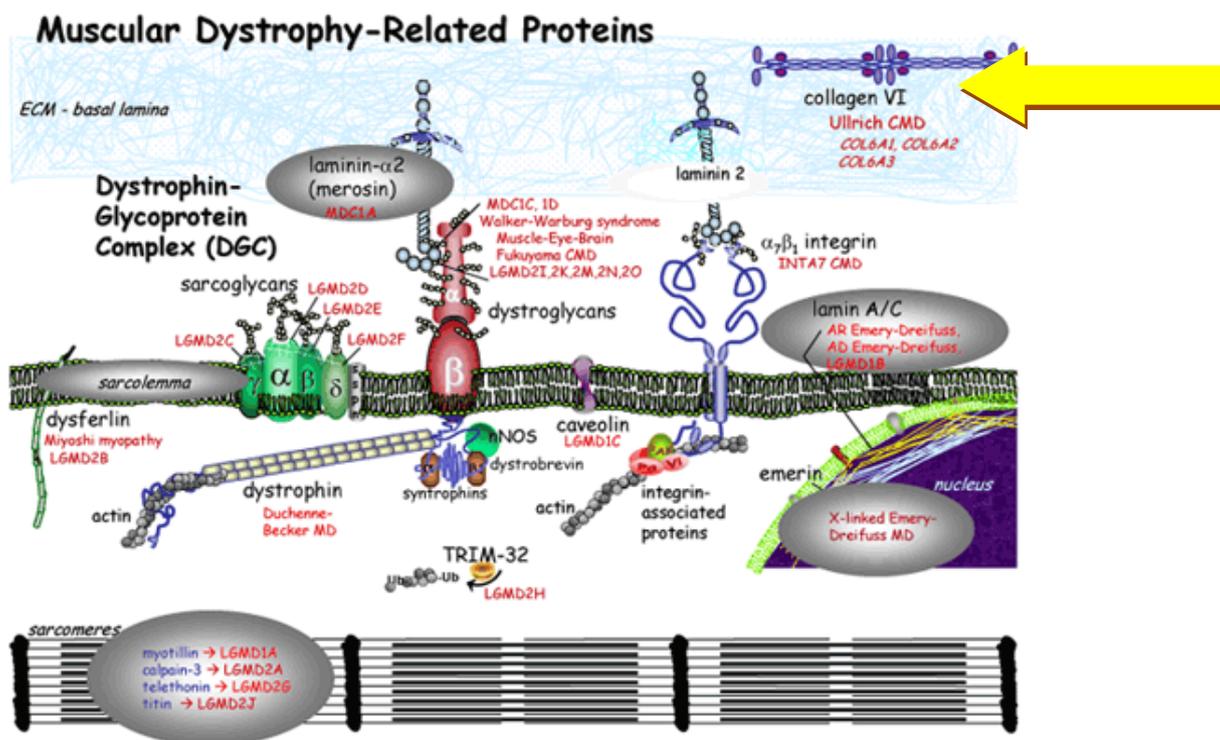


Figure 6 : Protéines impliquées dans les dystrophies musculaires(29)

Symptomatologie

Sur le plan **clinique**, la maladie d'Ullrich se développe dès la naissance avec une **hypotonie** néonatale généralisée. Les patients présentent habituellement une atteinte de type contracture (arthrogrypose) des articulations proximales accompagnée d'une hyperlaxité caractéristique au niveau distal (doigts, orteils). La marche peut être acquise pour quelques années puis sera perdue en moyenne à l'âge de 11 ans.(30)

Ces problèmes musculaires s'accompagnent de déformations **orthopédiques** (rétraction des genoux et des coudes, cyphose et/ou scoliose), d'atteintes **respiratoires** initialement nocturne puis diurne également qui doivent être appareillées, une atteinte **cutanée** (peau rugueuse, difficile à cicatriser), des troubles de la **déglutition** parfois depuis la naissance.(28)

Espérance de vie

L'**espérance de vie** peut être réduite en raison des troubles respiratoires, un appareillage adapté est donc indispensable.(28)

Dystrophie musculaire type laminopathie: DMCL(31)

Physiopathologie

Une forme précoce de dystrophie musculaire de type laminopathie a été décrite en 2008. Elle est la conséquence de mutations de novo qui touchent le gène LMNA codant pour la **laminineA/C**, protéines filamenteuses formant un réseau à la face interne du noyau cellulaire (lame basale du noyau) utile à la structure du noyau.

Symptomatologie

Les premiers **symptômes** peuvent se manifester dès la naissance ou pendant la première année de vie par une hypotonie, un retard moteur ou encore une tête tombante. L'enfant présente un déficit axial avec une amyotrophie, une atteinte proximale des membres supérieurs et une atteinte distale des membres inférieurs. La colonne vertébrale est rigide avec une hyperlordose thoracique (Figure 7). Par la suite, l'amyotrophie se généralise, principalement au niveau de la nuque, des mollets ou de la ceinture scapulo-humérale. La marche ou la capacité à se tenir debout est perdue entre 2 et 5 ans. Au niveau **articulaire**, des rétractions s'installent, initialement aux tendons d'Achille puis de manière proximale, les membres supérieurs sont touchés par la suite, les coudes sont généralement épargnés.

En raison d'une insuffisance **respiratoire** restrictive progressive, une aide par ventilation mécanique est souvent nécessaire.

Des troubles du rythme cardiaque peuvent se développer chez des patients plus âgés.

Espérance de vie

L'**espérance de vie** est diminuée en raison des problèmes respiratoires.

La DMCL peut être considérée comme une variante de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss d'apparition précoce.(25)



Figure 7 : Photographies de patients atteints de DMCL présentant une hyperlordose thoracique(31)

E) Amyotrophie spinale, spinal muscular atrophy SMA(32)

Physiopathologie

Les amyotrophies spinales appartiennent au groupe des **maladies du motoneurone**. Il en existe 4 types, SMA de type 1, 2, 3 ou 4 qui se différencient en fonction de l'âge d'apparition des symptômes. Les SMA sont des maladies génétiques avec une transmission **autosomique récessive**, caractérisées par une mutation ou délétion du gène **SMN1** (survival motoneuron), cela entraîne une destruction des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière ainsi que des noyaux moteurs du tronc cérébral. La liaison entre le neurone (signal cérébral) et le muscle est alors interrompue ce qui provoque une atrophie musculaire. Un autre gène, SMN2, présent en quantité variable selon les individus, semble avoir une influence sur la gravité de la maladie.(33)

Symptomatologie

Tous les types de SMA présentent une **faiblesse musculaire** symétrique proximale prédominante aux membres inférieurs accompagnée d'une aréflexie ou hyporéflexie ainsi que d'une insuffisance **respiratoire** progressive en raison d'une faiblesse des muscles respiratoires, les muscles intercostaux sont touchés de façon prédominante par rapport au diaphragme.

Le patient inclus dans cette étude présente une amyotrophie spinale de type 2 ou amyotrophie spinale

infantile progressive intermédiaire.

Prévalence SMA type II

Cette affection se déclare entre 3 et 15 mois et a une **prévalence** de 1/70'000.(17)

Symptomatologie SMA type II

Elle se caractérise par une **faiblesse musculaire** et une **atrophie** dans des régions spécifiques, le tronc et la racine des membres étant plus touchés que la périphérie. Les membres inférieurs, présentant par ailleurs des contractures, sont plus atteints que les membres supérieurs. Un tremblement des doigts est possible. Le développement moteur est souvent retardé.

Les muscles intercostaux sont souvent touchés ce qui provoque une insuffisance **respiratoire** et un risque augmenté de développer des infections pulmonaires.

Sur le plan **orthopédique**, une scoliose peut se développer ainsi que des fractures conséquentes à de petits traumatismes.

La gravité des symptômes initiaux semble avoir une grande importance quand au devenir des patients, bien que l'âge d'apparition des symptômes soit aussi relevant.

Espérance de vie SMA type II

L'**espérance de vie** peut être diminuée selon la gravité des troubles respiratoires.

Prise en charge SMA type II

Le **traitement** a pour but de limiter les complications respiratoires en aidant l'élimination des sécrétions grâce à de la physiothérapie respiratoire et en luttant contre l'hypoventilation et l'insuffisance respiratoire. Si nécessaire une ventilation non invasive ou exceptionnellement une trachéostomie peuvent être mises en place.

La physiothérapie de mobilisation est bénéfique.

Un apport nutritionnel suffisant est indispensable, une gastrostomie est parfois nécessaire dans des stades avancés. Le valproate pourrait avoir un effet positif sur les SMA.

Des thérapies géniques sont en cours de développement.

Atteinte du membre supérieur SMA type II

Les **mouvements des membres supérieurs** ont été étudiés chez des patients atteints de SMA type 2, les résultats montrent que les muscles adducteurs de l'épaule sont les plus forts parmi la musculature scapulaire, les fléchisseurs du coude sont plus développés que les extenseurs du coude. Les contractures des fléchisseurs est par ailleurs courante. La déviation ulnaire du poignet et l'hypermobilité digitale sont fréquentes. Au

niveau des avant-bras, la supination est plus problématique que la pronation.

Les membres supérieurs ont été évalués grâce à différentes échelles: la capacité fonctionnelle grâce à l'échelle de Brooke, la HFMS (Hammersmith Functional Motor Scale) et l'EK (Egen Klassifikation), la force musculaire grâce au MMT (Manual Muscle Test) et à un dynamomètre.(34)

F) L'ataxie de Friedreich: AF(5)

Physiopathologie

L'ataxie de Friedreich est une maladie génétique transmise de manière **autosomique récessive**. Elle est causée par une mutation dans le gène qui code pour la **frataxine**, une protéine mitochondriale avec un rôle antioxydant. Cette mutation provoque une répétition exagérée du trinuécléotide GAA (entre 600 et 1200 fois). L'absence de frataxine aboutit à une accumulation de fer dans la cellule qui a comme conséquence un stress oxydatif qui endommage les cellules. Le cerveau, le cœur et le pancréas sont touchés de manière prédominante, en effet la frataxine se trouve en grande quantité dans ces organes.

Prévalence

Avec une **prévalence** d'environ 1/50'000 chez les caucasiens, l'AF est l'ataxie héréditaire la plus fréquente.

Symptomatologie

Les premiers **symptômes** apparaissent généralement pendant l'adolescence (10-15 ans), plus rarement à l'âge adulte. Les symptômes concernent trois systèmes: neurologique, cardiaque et endocrinologique. La gravité de l'atteinte (âge début, perte marche, cardiomyopathie) corrèle avec le nombre de répétition de trinuécléotides.

Sur le plan **neurologique** en raison d'une atteinte cérébelleuse, une ataxie progressive des quatre membres se développe accompagnée d'une ataxie à la marche (voie spinocérébelleuse). La marche est généralement perdue moins de 10 ans après les premiers symptômes. Des problèmes d'élocution et d'articulation peuvent également se manifester. Le tronc cérébral n'est pas épargné, en effet le patient peut développer des troubles de la déglutition. Les voies optiques ou pyramidales peuvent également être touchées. Au niveau sensoriel, le patient va perdre la sensibilité profonde et la pallesthésie. Le système nerveux autonome peut également être impliqué, cela peut se manifester par une dysfonction vésicale. Ces atteintes sont la conséquence d'une dysfonction du cordon postérieur de la moelle épinière ainsi que l'atteinte nerveuse globale et en particulier des ganglions de la racine dorsale.

Sur le plan **orthopédique**, une cyphoscoliose peut se développer, elle précède souvent les atteintes neurologiques.

Sur le plan **cardiaque**, une cardiomyopathie hypertrophique qui peut se présenter sous trois formes: une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique, une hypertrophie septale asymétrique ou encore une diminution globale de la fonction du ventricule gauche. Les symptômes se manifestent par des épisodes d'arythmies.

Sur le plan **endocrinologique**, 10% des patients développe un diabète ou une intolérance au glucose. Ces diabètes sont généralement insulino-dépendants.

Espérance de vie

L'**espérance de vie** peut être réduite en raison des conséquences de la cardiomyopathie ou en raison des atteintes bulbaires qui empêchent une bonne protection des voies aériennes.

Prise en charge

La **prise en charge** nécessite une équipe pluridisciplinaire, la physiothérapie est indispensable, elle améliore l'équilibre et le contrôle des mouvements.

Le diabète doit être suivi et traité, le plus souvent avec de l'insuline.

Les résultats concernant l'idénobone, un antioxydant, sont controversés; il pourrait réduire la masse du ventricule gauche mais semble n'avoir aucun effet sur le plan neurologique.

Les thérapies géniques (inhibiteurs d'histones déacétylases) sont en cours d'évaluation.

Atteinte du membre supérieur

La fonction des **membres supérieurs** des patients atteints par l'AF ont été évalués grâce à différentes échelles: le « FARS » (The Friedreich Ataxia Rating Scale), le « ICARS » (the International Cooperative Ataxia Rating Scale), le « SARA » (the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia), le 9HPT (Nine Hole Peg Test), le « BBT » (Box and Block Test) et finalement le « JTHFT » (Jebsen Taylor Hand Function Test).(35)

3) Évaluation de la fonction motrice chez les patients neuromusculaires :

L'évaluation du déficit moteur chez un patient atteint d'une maladie neuromusculaire et en particulier son évolution dans le temps est classiquement effectuée à l'aide d'échelles de la fonction motrice. Certaines ont été développées spécifiquement pour une maladie donnée, tandis que d'autres peuvent être utilisées pour les

maladies neuromusculaires en général comme l'échelle de Mesure de la Fonction Motrice-MFM(36)(37). Ces échelles sont standardisées, d'utilisation simple, reproductibles et permettent d'évaluer la fonction motrice d'un patient. Elles ont permis de mieux connaître l'histoire naturelle des ces maladies, de suivre leur évolution, de sélectionner des groupes de patients pour des essais thérapeutiques et d'en quantifier l'efficacité. Malgré leur grande utilité, elles ont également de nombreuses limitations (période d'évaluation brève, milieu étranger au patient, dépendante de la disposition physique et psychique, pas d'information sur la fatigabilité, compensation musculaire, limitations articulaires ou hétérogénéité de l'atteinte non prises en compte).

Peu d'échelles validées existent pour évaluer la fonction motrice des membres supérieurs chez les patients atteints de maladies neuromusculaires confinés à la chaise roulante. L'échelle MFM peut être utilisée chez ces patients.(38)

Pour tenter de mesurer plus précisément la capacité motrice chez des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne pouvant encore marcher, nous avons fait une première étude en collaboration avec le Laboratoire de Mesure et Analyse du Mouvement (LMAM) de l'Ecole Polytechnique Fédérale Lausanne (EPFL), par mesure cinématique (accéléromètres et gyroscopes), utilisant des appareils mesurant la variété, l'intensité et la fréquence des mouvements(39). Dans la présente étude, nous avons utilisé une approche similaire, mais pour les patients ayant perdu la marche (confinés à la chaise roulante). Des moyens de mesure fiables, reproductibles et précis seront indispensables pour les essais thérapeutiques à venir.

Il y a dans la littérature quelques études de cinématique concernant les membres supérieurs, mais elles concernent d'autres pathologies (infirmité motrice cérébrale chez l'enfant ou syndrome douloureux régional complexe chez l'adulte)

A) Echelles de mesures

La **MFM** est une échelle de mesure de la fonction motrice comprenant 32 items. Ils sont séparés en trois dimensions, D1, D2 et D3 :

- D1 concerne l'évaluation de la station debout et des transferts
- D2 évalue la motricité axiale et proximale
- D3 évalue la motricité distale

Ces trois dimensions peuvent être analysées et validées séparément (études cliniques). L'étude de validation de la MFM qui regroupait 303 patients atteints de différentes maladies neuromusculaires (dystrophie musculaire de Duchenne, dystrophie musculaire de Becker, myopathie facio-scapulo-humérale, dystrophie myotonique de Steinert, myopathie des ceintures, amyotrophie spinale infantile, dystrophie musculaire congénitale, myopathie congénitale et neuropathie héréditaire) a montré que la MFM peut être utilisée chez tous les

patients souffrant de maladies neuromusculaires dont la symptomatologie principale est une faiblesse musculaire. La MFM est généralement réalisée par des physiothérapeutes (durée: 30-40 min). L'étude de validation a prouvé que la MFM présente une bonne reproductibilité inter et intraobservateurs, une bonne corrélation avec d'autres échelles de mesures (Brooke ou Vignos), une bonne capacité de discrimination entre les différentes maladies et également en fonction de la sévérité de l'atteinte et finalement une bonne sensibilité au changement.

Dans la dystrophie musculaire de Duchenne, la MFM montre une chute progressive et exponentielle de la fonction motrice selon l'âge. Des patients enregistrés à deux fois à 3 mois d'intervalle montraient une péjoration des résultats uniquement dans l'axe D1. Par contre, les patients enregistrés à 12 mois d'intervalle avaient péjoré leur trois axes avec un total significativement diminué.

Dans les amyotrophies spinales infantiles, les résultats montrent qu'une classification de la sévérité peut être réalisée à partir de la MFM. Dans les amyotrophies type 2, une péjoration des résultats de la dimension D2 a été objectivée contrairement au type 3 où c'est la dimension D1 qui était péjorée (deux enregistrements étaient effectués à plus de six mois d'écart). Les patients souffrant de ces amyotrophies montrent donc une évolution de leur atteinte.

L'échelle de Brooke(40) (Brooke upper extremity scale) est un test évaluant la fonction motrice des membres supérieurs comprenant 5 mouvements à réaliser de difficulté décroissante. Cette échelle a été validée uniquement pour la dystrophie musculaire de Duchenne mais ne permet pas de discriminer entre différents niveaux de sévérité dans des dystrophies musculaires lentement progressive (dystrophie de Becker, dystrophie des ceintures, dystrophies facio-scapulo-humérale). L'échelle de Brooke est notée de 1 à 6 (1: bras le long du corps doivent être amenés sur la tête en formant un arc de cercle. 6: aucune fonction de la main, qui ne peut pas être amenée jusqu'à la bouche).

L'Egen Klassifikation (EK scale) (12) est une échelle pour l'évaluation de la fonction motrice qui a été développée chez des DMD et SMA chez des patients ayant perdu la marche autonome. Elle permet d'objectiver la perte progressive des capacités physiques. Elle comporte 10 items: utilisation de la chaise électrique, transfert depuis chaise roulante, capacité de se tenir debout, de se pencher en avant dans la chaise, de bouger les bras, d'utiliser ses mains et ses bras pour manger, de se tourner dans le lit, de tousser, de parler et le dernier item concerne le bien-être (fatigue, perte de poids.etc). C'est une échelle fiable avec une bonne reproductibilité inter et intraobservateurs.(41)

4) But de l'étude :

Le but de cette étude pilote est d'évaluer si une différence entre le groupe patient et le groupe contrôle existe et d'évaluer la reproductibilité des mesures. De plus, nous souhaitons évaluer de manière objective la motricité des membres supérieurs. Nous voulons également étudier la corrélation entre les différents paramètres enregistrés (rapidité et rotation de la main et activité en général) et la sévérité de la maladie objectivée par les différents scores cliniques (MFM et Brooke). Y a-t-il de bonnes corrélations entre ces paramètres de mesures cinématiques et la sévérité de la maladie? Est-ce qu'un des paramètres semble être plus discriminant? Y a-t-il une bonne reproductibilité entre les deux séances de mesures?

MÉTHODE

1) Appareils utilisés

Cette étude a été réalisée avec Physilog®, appareil mesurant les mouvements des membres supérieurs.

Physilog® est un système de mesure ambulatoire. La version utilisée est composée de 2 capteurs miniatures et d'une unité numérique (Figure 8) portable légère (~215 g), qui filtre, amplifie et sauvegarde les signaux fournis par les capteurs sur une carte mémoire (Physilog®-BioAGM, CH).

Afin de pouvoir enregistrer l'activité des deux membres supérieurs, deux appareils Physilog® (4 capteurs) ont été utilisés par sujet. Deux capteurs étaient fixés sur chaque membre supérieur. Un sur chaque main et un sur chaque coude. Les capteurs étaient fixés sur la peau à l'aide d'une bande autocollante (velcro).

Les capteurs, mis au point par le LMAM (Laboratoire de Mesure et Analyse du Mouvement) de L'EPFL mesurent la rotation angulaire et l'accélération au niveau des membres supérieurs. Les algorithmes utilisés dans cette étude ont été développés dans le laboratoire LMAM et ont fait l'objet d'une thèse(42).

Le Physilog® permet d'analyser différents paramètres de mesures :

- la mobilité de la main (vitesse) MH définit par la vitesse angulaire moyenne pendant la période de mouvement dans les trois plans. MH s'exprime en degré par seconde
- les rotations de la main RH: l'amplitude de rotation de la main dans les trois plans. RH s'exprime en degré
- l'activité en général de la main AH: définit comme le pourcentage de temps passé en mouvement. AH s'exprime en pourcentage du temps

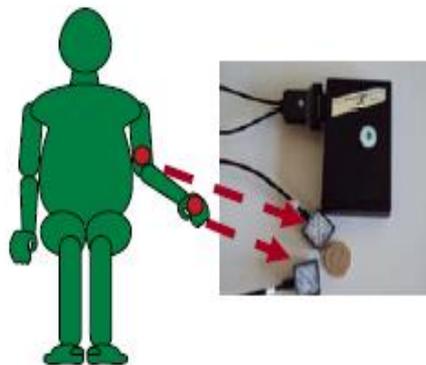


Figure 8 : Système Physilog® et emplacement des capteurs(4)

Durant cette étude nous avons également utilisé une Nintendo Wii® pour la 4ème partie de l'enregistrement. La Nintendo Wii® est une console de jeu avec une manette sans fil. Ce sont les mouvements de la manette entraînée par la main et le bras qui sont enregistrés.

2) Sujets

Maladie	Abréviation	Nombre de sujet
Dystrophie Musculaire de Duchenne	DMD	5
Dystrophie Musculaire de Becker	DMB	1
Dystrophies musculaires des ceintures ou Limb-girdle muscular dystrophy	LGMD	2
Dystrophie Musculaire congénitale	DMC	4
dont :		
DMC mérosine positive	DMCM+	1
DMC type Ullrich	DMCU	2
Dystrophie musculaire type laminopathie	DMCL	1
Amyotrophie spinale (spinal muscular atrophy)	SMA	1
Ataxie de Friedreich	AF	1

Nous avons enregistré 14 patients adolescents et adultes atteints de différentes maladies neuromusculaires (5 DMD, 1 DMB, 2 LGMD, 2DMCU, 1DMCL, 1DMCM+, 1 SMA type 2, et ataxie (1 AF) se déplaçant en chaise roulante. Leur âge était compris entre 9 et 63ans. Ces enregistrements ont été effectués à deux reprises pour 13 des 14 patients à quelques semaines d'intervalle (baseline & follow up).

Les informations anthropométriques ont été obtenues anamnestiquement ou sont issus des dossiers médicaux. Les patients ont également rempli un questionnaire concernant leur maladie et leur moyen de déplacement

Afin de mettre en perspectives ces résultats, nous avons également enregistré 14 patients « contrôles » à une

reprise appariés par l'âge.

Une feuille de résultats a été remplie pour chaque patient et contrôle. Cette feuille précisait également quel type d'activité les participants souhaitaient faire durant l'activité libre (voir ci-dessous).

Ces enregistrements ont été effectués à domicile ou à la Cassagne (école spécialisée) dans des conditions similaires.

Le protocole de l'étude a été validé par la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain.

Tous les participants (sujets et contrôles) ont été pleinement informés sur la nature de cette étude et ont tous signé un consentement avant d'y participer.

3) Protocole de mesures

Durant l'enregistrement, les participants (sujets et contrôles) à l'étude, équipés de l'appareil Physilog®, ont effectué différents tests détaillés ci-dessous durant env. 45 minutes. L'enregistrement a été répété chez les sujets à une reprise à 2-3 semaines d'intervalle.

Les trois paramètres MH, RH et AH ont été extraits et analysés à partir des données obtenues durant les enregistrements.

Détails de l'enregistrement en 5 parties

A) Dimension D3 de la MFM

La partie D3 de l'échelle MFM est composée de 7 exercices. 6 concernent les membres supérieurs: prendre successivement et stocker dans la main 10 pièces de 10cts d'euro le plus vite possible, faire le tour complet avec l'index d'un CD fixé en partant depuis son centre, dessiner une série continue de boucles dans un cadre (1cmx4cm) à l'aide d'un crayon, déchirer une feuille pliée en 4 en commençant par le pli, prendre une balle de tennis dans la main puis la retourner complètement, déposer un doigt au centre d'un grand carré divisé en 9 petits carrés puis poser successivement le doigt au centre des 8 autres petits carrés dans toucher le quadrillage

B) Echelle de Brooke

L'échelle de **Brooke** comporte 5 exercices de difficulté décroissante: mettre les deux mains sur la tête en partant avec les deux bras le long du corps, mettre les deux mains sur la tête en partant avec les deux bras devant soi (table), porter un verre d'eau à la bouche, porter la main à la bouche, prendre

un stylo posé sur la table.

C) Mouvements de la vie quotidienne

Ce test visait à reproduire différents mouvements de la vie quotidienne : manger avec une cuillère à café ; verser un verre d'eau et en boire une partie ; toucher son crâne, front, nez, bouche.

D) Console Wii® Sport

Cette partie nécessitait de jouer avec la console Wii®(43) en faisant 1 entraînement de boxe, 1 match de boxe et 1 partie de bowling. La Nintendo **Wii®** (Figure 9) est une console de jeux dont la manette est sans fil et utilise le réseau Bluetooth. Les mouvements de la manette permettent de contrôler les mouvements d'un personnage virtuel sur l'écran. Cette manette contient un capteur qui détecte les mouvements dans toutes les directions et à toutes les vitesses (accéléromètre tridimensionnel). Pour certains jeux bimanuels (boxe), il est nécessaire d'utiliser une deuxième manette, le Nunchuk qui contient également cet accéléromètre. La manette principale et le Nunchuk sont reliés par un câble. Pour cette étude, nous avons utilisé le jeu **Wii® Sports** et plus particulièrement les jeux de boxe et de bowling. L'entraînement de boxe d'une durée de 90 secondes permet d'imiter les mouvements de la boxe en tapant virtuellement dans des sacs qui apparaissent à l'écran (chaque coup réussi produit une vibration et un son dans la manette). Après un certain nombre de coup, le sac est détruit et un nouveau sac apparaît. Le nombre de sac détruit a été paramétré. Dans le match de boxe, il faut se battre contre un autre personnage du jeu. La partie est divisée en 3 rounds si aucun des deux personnages ne prend l'avantage avant.

Le jeu de Bowling nécessite d'imiter les mouvements effectués pendant les jeux de quilles. Il faut que le personnage virtuel lance une balle dans les quilles et les mette à terre. Il y a deux lancers pour chaque nouveau groupe de 10 quilles. Les points sont cumulés dans ces deux lancers. Au total, le joueur peut tirer au maximum 20 fois (2 lancers au maximum pour les 10 parties). Le total des lancers sera inférieur si le joueur fait un strike (faire tomber toutes les quilles en 1 lancé).



Figure 9 : Console Wii avec manette (à gauche) et Nunchuk (à droite de la manette)(44)

E) Activité libre

L'**activité libre**, dont la durée dépendait du temps qui avait déjà été consacré au reste de l'enregistrement ne comportait aucune contrainte. La seule demande était d'utiliser les membres supérieurs. La plupart des personnes enregistrées ont souhaité continuer de jouer avec la Wii®.

4) Analyses statistiques(45)

Nous avons utilisé différents outils statistiques dans l'analyse de nos résultats. Tout d'abord, pour comparer nos deux groupes (contrôles et patients), nous avons utilisé un test non paramétrique (Kruskal-Wallis)(46).

Pour étudier la corrélation entre les résultats des scores cliniques et les résultats obtenus avec le Physilog®, nous avons utilisé le coefficient de corrélation de Pearson (R)(47). Il permet de déterminer s'il existe une relation entre deux variables. R est compris entre -1 et +1. Plus la valeur de R se rapproche de ± 1 , plus la relation linéaire est forte. Une valeur de 0 ou s'y rapprochant signifie l'absence de relation.

Afin de déterminer la reproductibilité des paramètres (entre *baseline* et *follow up*), nous avons utilisé le test de corrélation de coefficient intraclass (ICC) qui est une mesure d'association montrant le degré dans lequel deux variables continues x et y possèdent une relation linéaire ($y = a \pm bx$). Il permet de voir la corrélation de deux valeurs chez une même personne. La valeur peut se situer entre -1 et +1 (reproductibilité parfaite). Cela se représente sous forme d'une droite dont la pente peut être négative ou positive. Une valeur supérieure à 0.8 est considérée comme acceptable.(48)

RÉSULTATS

Le groupe étudié comprenait 14 patients souffrant de différentes maladies (5DMD, 4DMC dont 2 DMCU, 1 DMCM+, 1DMCL, 1 DMB, 2 LGMD, 1 SMA, 1 AF) provenant de la région romande. 71% sont de sexe masculin. Un des patients souffrant de dystrophie musculaire de Duchenne ne bougeant pratiquement pas, nous avons décidé de ne pas garder ses résultats qui provenaient vraisemblablement d'artefacts. Le tableau 1 présente les résultats anthropométriques et des informations pour le groupe patient.

Tableau 1: paramètres anthropométrique du groupe patient

NO	AGE (Année)	DIAGNOSTIC	POIDS (kg)	TAILLE (cm)	PERTE MARCHE	FAUTEUIL (M : manuel E : électrique)	MAIN DOMINANTE (D : droite G : gauche)
1	11	SMA II	52	152	5.5 ans	M	D
2	13	Dystrophie congénitale d'Ullrich	55	155	3 ans	M	D
3	15	Dystrophie congénitale d'Ullrich	32	145	7 ans	E, droite	D
4	8	Dystrophie musculaire congénitale (laminopathie)	29.9	130	n'a jamais marché	E	G
5	13	Dystrophie musculaire congénitale Mérosine +	72.1	151	ne marche pas sur de longues distances	M	D
6	12	DMD	54.5	146	8.5 ans	E, droite	D
7	13	DMD	72	168	9 ans	E, droite	D
8	15	DMD	70	143	14 ans	E, droite	D
9	20	DMD	55	160	12 ans	E, droite	D
10	21	DMD	48	154	6 ans	E minijoystick	D
11	48	Dystrophie de Becker	127	183	45 ans	M avec aide	G
12	58	Dystrophie ceintures 1B	88	181	40 ans	E, droite	D
13	62	Dystrophie ceintures 1B	90	178	46 ans	E, droite	D
14	15	Ataxie de Friedreich	56.1	167	marche 10m sans aide	M	G

Le tableau 1bis présente les différents paramètres anthropométriques des deux groupes.

	Moyenne	DS(+/-)	p(value)
Age patient	23.31	19.06	NS
Age contrôle	23.85	19.54	
Taille patient	158.39	16.21	NS
Taille contrôle	161.54	12.46	
Poids patient	65.66	25.81	0.04
Poids contrôle	52.92	15.51	

Tableau 1bis: paramètres anthropométrique comparés entre les deux groupes

Les trois paramètres (MH, RH et AH) enregistrés ont été comparé entre le groupe patient et le groupe contrôle. Ils ont été analysés séparément.

Voici les résultats en chiffre absolu de ces différents paramètres pour les sujets (*baseline* et *follow-up*) et les contrôles pour la main dominante :

SUJETS						
Main dominante						
	BASELINE			FOLLOW-UP		
	MH (deg/sec)	RH (deg)	AH (%)	MH (deg/sec)	RH (deg)	AH (%)
1	106.22	3.34	98	83.34	3.52	98
2	37.82	3.07	92	55.19	2.88	89
3	73.68	2.99	94	58.73	2.94	90
4	55.23	3.57	96	-	-	-
5	77.08	2.77	96	66.28	2.57	93
6	38.82	3.69	88	41.13	2.76	87
7	102.82	3.19	97	113.13	2.95	97
8	20.64	2.13	64	31.59	3.13	84
9	30.16	3.31	78	45.59	4.91	94
10	41.18	3.88	93	42.42	4.51	89
11	41.25	3.46	92	48.43	3.94	95
12	42.46	2.63	90	45.81	4.20	91
13	62.85	2.52	88	60.88	2.09	85
Moyenne	56.17	3.12	90	57.71	3.37	91
DS	26.90	0.50	9	22.13	0.85	5

CONTROLES			
Main dominante	MH (deg/sec)	RH (deg)	AH(%)
	A	84.52	3.03
B	68.74	2.96	96
C	64.56	2.15	87
D	100.52	2.51	96
E	102.4	2.44	97
F	82.64	3.51	96
G	95.90	2.41	97
H	54.04	2.95	93
I	82.05	2.85	95
J	55.32	2.83	91
K	34.17	3.67	74
L	52.01	3.7	89
M	55.46	2.61	81
Moyenne	71.72	2.90	92
DS	21.31	0.49	7

Tableaux 1ter : résultats des enregistrements des sujets (orange) et des contrôles (vert) pour les 3 paramètres (MH, RH et AH)

Les tableaux 2 et 2 bis montrent les résultats numériques et graphiques pour le paramètre MH, exprimé en degré par seconde:

	MH_PATIENT_B (deg/sec)	MH_CONTROLE (deg/sec)
Nombre de patient	13	13
Minimum	20.64	34.17
Maximum	106.22	102.40
Moyenne	56.17	71.72
Arithmétique		
Déviatiion standard	26.90	21.31

p-value= 0.046

Tableau 2: résultats numériques du paramètre MH

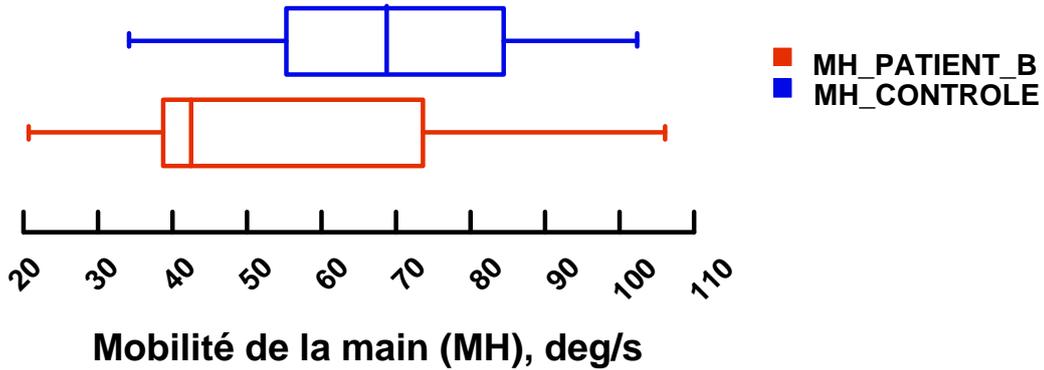


Tableau 2bis: résultats graphiques du paramètre MH

Les tableaux 3, 3 bis, 4 et 4 bis présentent les résultats pour les paramètres RH, exprimé en degré et AH exprimé en pourcentage de temps respectivement.

	RH_PATIENT_B (deg)	RH_CONTROLE (deg)
Nombre de patient	13	13
Minimum	2.13	2.15
Maximum	3.88	3.70
Moyenne Arithmétique	3.12	2.90
Déviatation standard	0.50	0.49

p-value= 0.196

Tableau 3: résultats numériques du paramètre RH

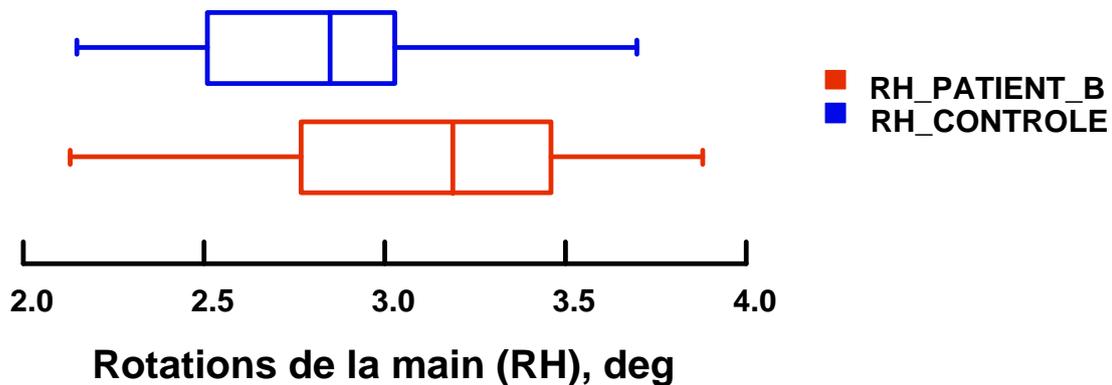


Tableau 3bis: résultats graphiques du paramètre RH

	AH_PATIENT_B (%)	AH_CONTROLE (%)
Nombre de patient	13	13
Minimum	64	74
Maximum	99	98
Moyenne	90	92
Arithmétique		
Déviatoin standard	9	7

p-value= 0.82

Tableau 4: résultats numériques du paramètre AH

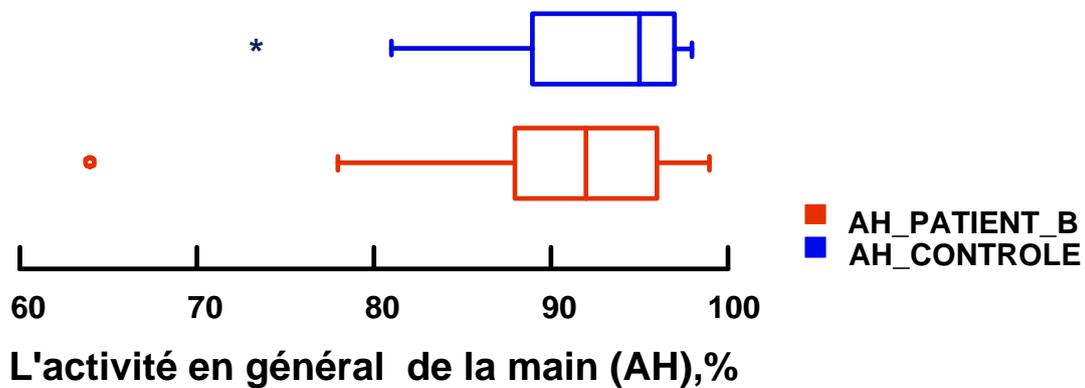


Tableau 4 bis: résultats graphiques du paramètre AH

Chaque enregistrement comprenait 5 parties. Une partie consistait à effectuer la dimension D3 de la MFM. Le score de la MFM (0 point au minimum, 18 au maximum) a été corrélé avec les différents paramètres.

Cette corrélation a été calculée en utilisant le coefficient de corrélation de Pearson:

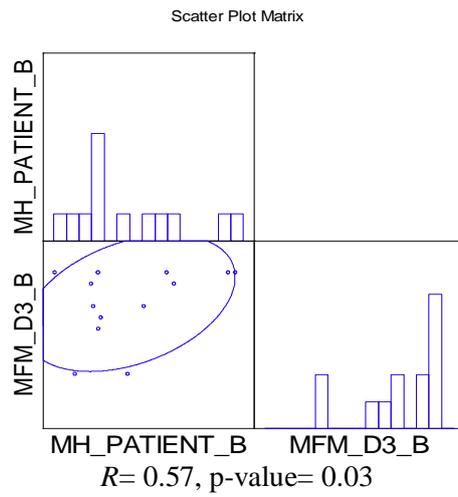


Tableau 5: Corrélation du paramètre MH avec le score de la MFM

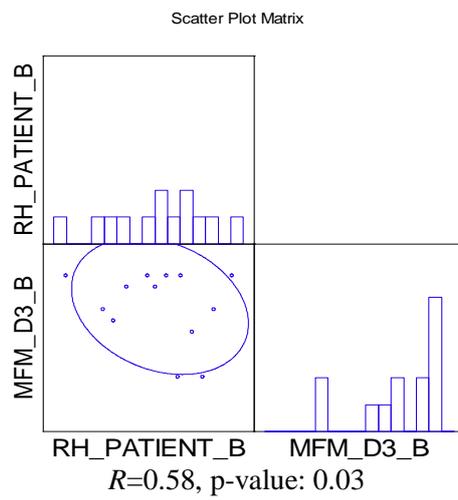


Tableau 6: Corrélation du paramètre RH avec le score de la MFM

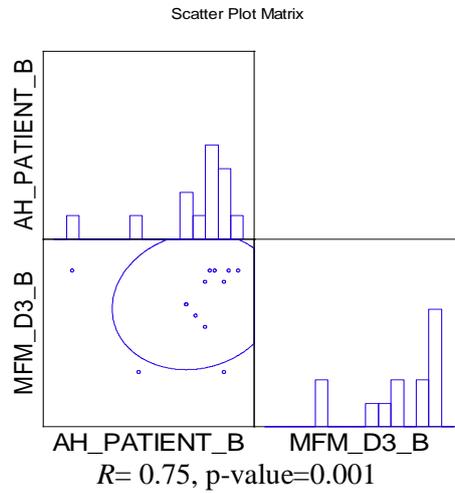


Tableau 7: Corrélation du paramètre AH avec le score de la MFM

La répétabilité des mesures (baseline et follow-up) a été évaluée au moyen de l'ICC (Intraclass Correlation Coefficient). Ce score est évalué pour les 3 paramètres.

	MH	RH	AH
ICC	0.88	0.34	0.48

Tableau 8 : Répétabilité des mesures calculée avec ICC

Le tableau 9 présente les résultats obtenus aux échelles cliniques MFM et Brooke ainsi que les résultats à l'entraînement de boxe Wii® par les sujets.

NO	MFM	Brooke	BOXE
1	18	1	10
2	17	1	13
3	18	3	16
4	9	2	Avec aide
5	17	1	19
6	15	3	13
7	18	1	2
8	18	1	17
9	9	3	
10	18	1	9
11	13	4	2
12	14	5	PAS fait
13	15	1	15
Moyenne	14.21	2.36	11.78

Tableau 9 : Résultats obtenus par les sujets à la MFM, à l'échelle de Brooke et à l'entraînement de boxe
Wii®

ANALYSE & DISCUSSION

Le but de cette étude pilote était d'évaluer les mouvements des membres supérieurs chez des patients atteints de différentes maladies neuromusculaires. Afin de mettre en perspective ces résultats, nous avons également enregistré un groupe de contrôles. Nous avons recherché des personnes ayant le même âge (à une année près) que les patients de cette étude. Les tests statistiques montrent qu'il n'y a pas de différence entre l'âge des patients et des contrôles ($p > 0.05$). Nous avons évalué d'autres paramètres anthropométriques tels que le poids et la taille. Il n'y a pas de différences statistiques concernant la taille entre les deux groupes ($p > 0.05$). Par contre, le poids des patients est significativement plus important que celui des contrôles ($p < 0.05$). Cette différence peut s'expliquer par le fait que le groupe des patients est confiné à la chaise roulante. Cette diminution de la mobilité, est un facteur de risque pour le développement de surpoids voire d'obésité chez les patients. De plus certains traitements médicamenteux, tel que les glucocorticoïdes utilisés chez les patients atteints de DMD, peuvent entraîner une prise pondérale.

Concernant l'analyse des trois paramètres (MH, RH, AH), seul le paramètre **MH**, qui représente la mobilité de la main, montre une différence statistiquement significative entre le groupe sujet et le groupe contrôle en faveur du groupe contrôle ($p = 0.046$). En effet, la moyenne du groupe contrôle s'élève à 72 deg/sec alors que celle du groupe patient ne s'élève qu'à 56 deg/sec.

Le paramètre **RH**, correspondant à l'amplitude de rotation de la main, est en faveur du groupe « patients ». Il est difficile d'expliquer cette faible différence entre les deux groupes. Est-ce que des mouvements rotatoires de compensations entrent en jeu dans ces résultats ? Est-ce que les patients conservent leur capacité de rotation de la main jusqu'à un stade très avancé de leur maladie?

Les résultats concernant le paramètre **AH**, qui traduit le pourcentage de temps passé en activité, sont en faveur du groupe contrôle, cependant la différence n'est pas statistiquement significative ($p > 0.05$). Ce paramètre, initialement développé pour des enregistrements de longues durées sans forcément d'activité imposée est difficilement interprétable dans cette étude. En effet, la durée d'enregistrement est courte (45 minutes) et les exercices sont imposés pendant cette période. Ce paramètre ne permettant pas de discriminer les mouvements de faible ou de forte amplitude, il permet uniquement de montrer que les participants ont mobilisé leurs membres supérieurs pendant 90% du temps de l'enregistrement. La différence serait possiblement plus importante si la période d'enregistrement était plus longue et les activités libres.

De manière générale les tendances concernant les résultats vont dans le sens attendu. Cependant les différences ne sont pas significatives. Plusieurs **limites** peuvent être mises en évidence dans cette étude pilote, comme le nombre total de participants qui est faible (n=14) ou encore le fait que les patients de l'étude souffrent de maladies très hétérogènes, qui touchent les membres supérieurs de manière très différente et à différentes étapes de la maladie. Il est étonnant de noter que le patient atteint de SMA type II (sujet no 1) montre des résultats supérieurs à la moyenne des patients mais également à la moyenne des contrôles. Cela se voit particulièrement au niveau du paramètre MH où le patient atteint de SMA à un score doublé par rapport à la moyenne des contrôles. On sait toutefois que dans cette maladie en particulier l'atteinte des membres inférieurs est plus sévère que celle des membres supérieurs.

Une autre limitation à cette étude est le type d'activités demandées qui ne sont vraisemblablement pas assez discriminantes pour mettre en évidence les différents degrés de faiblesse. Cependant, les tests cliniques choisis n'étaient pas non plus assez discriminants. En effet, un effet plafond a été observé durant le score de la MFM-D3 où la moitié des patients a obtenu un score entre 17 et 18 sur un maximum de 18 et ceci malgré la grande hétérogénéité des degrés d'atteintes. Il s'est avéré que même les patients qui ont un degré de faiblesse important et qui ont recours à des aides et des mouvements compensatoires pour les activités de la vie quotidienne obtiennent un score élevé à la MFM-D3. Cela montre que malgré l'atteinte importante des membres inférieurs, le score clinique d'évaluation des membres supérieurs reste élevé et peu de différence sont mises en évidence grâce au Physilog®. Les deux groupes sont donc proches par rapport à ces mesures. Cela se retrouve dans les résultats présentés ici.

La **corrélation** entre les différents paramètres et le score de l'échelle MFM (D3) est présente, cependant elle est statistiquement significative uniquement dans les corrélations entre les paramètres MH & RH et le score MFM D3 ($p < 0.05$)

Tous les patients (sauf 1) ont été enregistrés à deux reprises. La période séparant les deux mesures était courte (maximum 1 mois) afin qu'aucune progression de la maladie ne vienne interférer dans les résultats. Pour évaluer la **reproductibilité**, nous avons utilisé l'ICC. Il s'agit du coefficient de corrélation intraclasse. Dans ce test statistique, c'est à nouveau le paramètre MH qui montre le plus de répétabilité (0.88).

Les consoles de jeux vidéo de type **Wii®** permettent de bouger les membres supérieurs de manière ludique. Toutefois les scores obtenus pendant ces jeux (entraînement de boxe) ne reflètent pas de différences entre le groupe sujet et le groupe contrôle. Nous pensons que plusieurs facteurs expliquent cette faible différence entre les deux groupes. Tout d'abord plus de patients possédaient déjà une Wii® par rapport au groupe contrôle. Il est donc possible qu'un effet d'entraînement soit présent. De plus, les résultats de la Wii® sont

indépendants de la force et de l'amplitude des mouvements produits. En effet, les mouvements effectués par le joueur sont amplifiés par la Wii® et d'excellents résultats peuvent être obtenus aux jeux bien que les mouvements soient limités.

Nous pensons qu'un autre effet d'entraînement peut être relevé concernant le score clinique de la MFM, en effet les patients suivis par la consultation neuromusculaire du CHUV sont régulièrement testés avec la MFM, ils en connaissent donc les exercices.

Il n'a pas été difficile de faire comprendre le but de cette étude au groupe patient, et ils se sont tous montrés très motivés et intéressés en donnant de leur maximum. Il est cependant plus difficile pour le groupe contrôle d'en comprendre l'enjeu. Cela pourrait influencer les résultats quand les contrôles se trouvaient moins motivés et plus passifs.

Finalement, les stratégies de compensation des patients leur permettent, malgré la faiblesse, de faire des mouvements que les paramètres utilisés dans cette étude ne sont pas capables de différencier des mouvements « normaux ».

CONCLUSION

Les résultats de cette étude pilote sont **encourageants**. En effet, le paramètre **MH** permet de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les deux groupes. Le paramètre MH est également le plus reproductible.

Afin d'accroître les différences entre les deux groupes dans le but de confirmer ces résultats, de **futures études** devraient enrôler plus de patients avec des maladies plus homogènes atteignant les membres supérieurs.

Une idée serait de voir l'évolution des différents paramètres en espaçant les deux enregistrements d'une ou deux années (afin que le patient soit son propre contrôle). Cela permettrait d'évaluer l'évolution des paramètres en fonction de la progression de la maladie.

Il serait intéressant d'effectuer au moment de l'enregistrement un score MFM comprenant les 3 dimensions et d'évaluer la force musculaire avec le score MRC ou un dynamomètre.

C'est vraisemblablement le paramètre MH qui est le plus prometteur pour les futures études. Cependant, il serait également bénéfique d'étudier d'autres paramètres.

Les analyses effectuées ici ont pris en compte l'ensemble de l'enregistrement. Il serait intéressant d'analyser séparément les 5 parties du protocole afin de déterminer dans quels types de mouvements les différences entre patients et contrôles sont plus importantes.

L'évaluation clinique de la fonction des membres supérieurs chez les patients atteints de maladies neuromusculaires est une tâche complexe. L'échelle clinique que nous avons utilisée dans cette étude ne semble pas être assez sensible pour mettre en évidence les atteintes précoces des membres supérieurs et ne les « voir » que lorsque l'atteinte est avancée et les activités de la vie quotidienne difficilement réalisables. Il y a donc un effet plafond avec la MFM-D3 qui empêche une bonne corrélation avec les paramètres analysés dans ce travail. Un nouveau module prometteur a été récemment développé pour l'évaluation de la fonction des membres supérieurs chez des patients atteints de SMA en chaise roulante.(49). Il sera nécessaire de développer d'autres méthodes d'évaluation pour d'autres maladies neuromusculaires afin de pouvoir évaluer la fonction des membres supérieurs de manière précise.

Concernant les tests sur la **Wii®**, intuitivement, il est normal de penser que les mouvements demandés par la Wii® et donc les résultats des jeux (nombre de sacs de box à terre) peuvent être discriminants. Cependant, un bon entraînement et une bonne technique permettent de compenser de manque de force et d'amplitude et

d'obtenir de bons résultats. Cette console de jeu, même si largement répandue pour la réhabilitation, est peut-être moins utile comme outil de mesure dans l'évaluation de la mobilité des membres supérieurs.

REMERCIEMENTS

Un immense merci à tous les participants, patients ou contrôles et à leur famille.

Merci également à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. AFM, Biard E, Rivière H. Principales maladies neuromusculaires. 2004 déc;
2. US Centers for Disease Control and Prevention. The diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy a guide for families. 2010 mars;
3. Skram MK, Gulati S, Larsson E, Lindal S, Torp SH. Muscle biopsies in children--an evaluation of histopathology and clinical value during a 5-year period. *Ups. J. Med. Sci.* 2009;114(1):41–5.
4. Ganea R, Aminian K. Assessment of Body Motion and Muscle Weakness: Outcome Evaluation in Frail Elderly and DMD Subjects. [Lausanne]: EPFL; 2011.
5. Opal P, Zoghbi HY, Cruse RP. Friedreich ataxia. www.uptodate.com. 2011 juin;
6. Darras BT. Clinical features and diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy. www.uptodate.com. 2011 mars;
7. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010 janv;9(1):77–93.
8. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol.* 2010 févr;9(2):177–89.
9. Urtizbera J-A. Zoom sur la prise en charge de la dystrophie musculaire de Duchenne. 2009 août;
10. Urtizbera J-A. Zoom sur la recherche dans les dystrophies musculaires de Duchenne. 2009 sept;
11. Urtizbera J-A. Zoom sur le diagnostic dans le dystrophie musculaire de Duchenne. 2009 août;
12. Brunherotti MA, Sobreira C, Rodrigues-Júnior AL, de Assis MR, Terra Filho J, Baddini Martinez JA. Correlations of Egen Klassifikation and Barthel Index scores with pulmonary function parameters in Duchenne muscular dystrophy. *Heart Lung.* 2007 avr;36(2):132–9.
13. Darras BT. Treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy. www.uptodate.com. 2011 mai;
14. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul. Disord.* 2005 juill;15(7):463–70.
15. Hiller LB, Wade CK. Upper extremity functional assessment scales in children with Duchenne muscular dystrophy: a comparison. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992 juin;73(6):527–34.
16. Myoinfo, Département d'information sur les maladies neuromusculaires de l'AFM. Avancées dans la dystrophie musculaire de Becker. 2010 juin;
17. Orphanet, le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. www.orphanet.ch.
18. Dystrophie musculaire Canada, une action musclée. Dystrophie musculaire de Becker.
19. Lue Y-J, Lin R-F, Chen S-S, Lu Y-M. Measurement of the functional status of patients with different types of muscular dystrophy. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2009 juin;25(6):325–33.
20. Darras BT. Limb-girdle muscular dystrophy. www.uptodate.com. 2011 mars;
21. Gordon E, Pegoraro E, Hoffman EP. Limb-Girdle Muscular Dystrophy Overview. *GeneReviews.* 2009 juin;

22. Myoinfo, Département d'information sur les maladies neuromusculaires de l'AFM. Avancées dans les myopathies des ceintures. 2010 juin;
23. Dystrophie musculaire Canada, une action musclée. Dystrophie musculaire des ceintures. 2010 juill;
24. Darras BT. Facioscapulohumeral, oculopharyngeal, distal, and congenital muscular dystrophies. www.uptodate.com. 2011 févr;
25. Sparks S, Quijano-Roy S, Harper A, Rutkowski A, Gordon E, Hoffman EP, et al. Congenital Muscular Dystrophy Overview. *GeneReviews*. 2011 janv;
26. Urtizbera J-A. Zoom sur la dystrophie musculaire congénitale avec déficit primaire en mérosine. 2008 sept;
27. Kuntzer, Thierry, Dunand M. Dystrophies musculaires congénitales. 2005 t;
28. Urtizbera J-A. Zoom sur la dystrophie musculaire congénitale de type Ullrich. 2008 sept;
29. Muscular Dystrophy-Related Proteins. http://medicine-science.com/wp-content/uploads/2011/08/MD_diagram.gif.
30. Nadeau A, Kinali M, Main M, Jimenez-Mallebrera C, Aloysius A, Clement E, et al. Natural history of Ullrich congenital muscular dystrophy. *Neurology*. 2009 juill 7;73(1):25–31.
31. Quijano-Roy S, Mbieleu B, Bönnemann CG, Jeannet P-Y, Colomer J, Clarke NF, et al. De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann. Neurol*. 2008 août;64(2):177–86.
32. Bodamer OA. Spinal muscular atrophy. www.uptodate.com. 2011 mai;
33. Myoinfo, Département d'information sur les maladies neuromusculaires de l'AFM. Avancées dans les amyotrophies spinales proximales. 2010 juin;
34. Werlauff U, Steffensen BF, Bertelsen S, Fløytrup I, Kristensen B, Werge B. Physical characteristics and applicability of standard assessment methods in a total population of spinal muscular atrophy type II patients. *Neuromuscul. Disord*. 2010 janv;20(1):34–43.
35. Corben LA, Tai G, Wilson C, Collins V, Churchyard AJ, Delatycki MB. A comparison of three measures of upper limb function in Friedreich ataxia. *J. Neurol*. 2010 avr;257(4):518–23.
36. Benaim C, Sacconi S, Fournier-Mehouas M, Tanant V, Desnuelle C. [Validity of the motor function measurement scale when routinely used in the follow-up of adult outpatients in a neuromuscular center]. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2010 janv;166(1):49–53.
37. Vuillerot C, Girardot F, Payan C, Fermanian J, Iwaz J, De Lattre C, et al. Monitoring changes and predicting loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy with the Motor Function Measure. *Dev Med Child Neurol*. 2010 janv;52(1):60–5.
38. Bérard C, Payan C, Fermanian J, Girardot F. [A motor function measurement scale for neuromuscular diseases - description and validation study]. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2006 avr;162(4):485–93.
39. Jeannet P-Y, Aminian K, Bloetzer C, Najafi B, Paraschiv-Ionescu A. Continuous monitoring and quantification of multiple parameters of daily physical activity in ambulatory Duchenne muscular dystrophy patients. *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2011 janv;15(1):40–7.
40. Lue Y-J, Su C-Y, Yang R-C, Su W-L, Lu Y-M, Lin R-F, et al. Development and validation of a muscular dystrophy-specific functional rating scale. *Clin Rehabil*. 2006 sept;20(9):804–17.
41. Steffensen BF, Hyde SA, Attermann J, Mattsson E. Reliability of the EK Scale, a Functional Test for Non-ambulatory Persons with Duchenne Dystrophy. *Adv Physiother*. 2002 janv;4(1):37–47.
42. Salarian A, Russmann H, Wider C, Burkhard PR, Vingerhoets FJG, Aminian K. Quantification of tremor and bradykinesia in Parkinson's disease using a novel ambulatory monitoring system. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2007 févr;54(2):313–22.
43. Graves LEF, Ridgers ND, Stratton G. The contribution of upper limb and total body

movement to adolescents' energy expenditure whilst playing Nintendo Wii. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2008 nov;104(4):617–23.

44. Console Wii. http://www.pixmania.com/jeux-video-console-wii-inclus-wii-sp/frfr415087_jvart.html.

45. Ricard F. Les statistiques- les tests statistiques. <http://scientific-european-federation-osteopaths.org/>.

46. Champely S. Statistique vraiment appliquée au sport: Cours et exercices. De Boeck Supérieur; 2003. 276 p.

47. Neuropsychology. <http://xscience.blog4ever.com/blog/lirarticle-269154-1245948.html>.

48. Paolaggi J-B, Coste J. Le raisonnement médical, de la science à la pratique clinique. De Boeck Secundair; 2001. 272 p.

49. Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, Glanzman AM, Messina S, De Sanctis R, et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscul. Disord.* 2011 juin;21(6):406–12.