

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

AMYOTROPHIE SPINALE INFANTILE

Argumentaire

Février 2021



Objectifs : prise en charge diagnostique, suivi et thérapeutique de l'amyotrophie spinale infantile.

Population étudiée : enfants et adultes de sexe masculin et féminin

Cet argumentaire a été élaboré par les centres de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbes (AOC), Nord-Est-Ile de France (NEIDF) et PACA-Reunion-Rhone Alpes (PACARARE) et la filière FILNEMUS. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Amyotrophie spinale infantile. Le PNDS et l'argumentaire sont téléchargeables sur le site de la filière filnemus : <http://www.filnemus.fr> et sur le site de la Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr

Table des matières

PREAMBULE.....	3
ARGUMENTAIRE	4
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	30
Annexe 2. Liste des participants	31
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	33

PREAMBULE

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

Le PNDS sur l'Amyotrophie Spinale Infantile 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 : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS. La bibliographie sera présentée sous forme thématique. Le contenu du PNDS a été rédigé et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire (annexe 1). Les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture (annexe 1). Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire.

ARGUMENTAIRE

1 Diagnostic clinique et différents phénotypes

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Dubowitz, 2009, UK	Revue historique de la description de la pathologie	non	non	non		
Castiglioni C, 2011, Espagne	Evaluation de l'atteinte électrophysiologique dans l'ASI		non		454 patients atteints d'ASI type I, II et III	Critères électrophysiologiques diagnostiques et de sévérité.
Wang Ch, 2007 USA	Recommandations internationales sur la classification et la prise en charge ASI		Oui : experts internationaux de l'ASI		Consensus international	classification de l'ASI et « standard of care ».
Barois A 2005 France	Histoire naturelle de l'ASI, critères pronostiques cliniques non invasifs		Non	non	168 patients	Suivi prospectif 4 ans. Critères significatifs d'évolutivité péjorative : force musculaire, atteinte respiratoire.
Petit F 2011 France	Corrélation phénotype-génotype			oui	103 patients	Corrélation inverse entre le nombre copies SMN 2 et la sévérité du phénotype. Autres facteurs non identifiés dans le phénotype.

Zerres K 1997 Allemagne	Histoire naturelle ASI type II et III				569 patients	Taux de survie ASI type II et de type III. Conservation de l'autonomie de marche selon le sous type d'ASI type III.
-------------------------------	--	--	--	--	--------------	---

Dubowitz V. Ramblings in the history of spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2009 Jan;19(1):69-73. doi: 10.1016/j.nmd.2008.10.004. Epub 2008 Oct 31. PMID: 18951794.

Castiglioni C, Levicán J, Rodillo E, Garmendia MA, Díaz A, Pizarro L, Contreras L. Atrofia muscular espinal: caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes [Clinical, electrophysiological and molecular study of 26 chilean patients with spinal muscular atrophy]. *Rev Med Chil*. 2011 Feb; 139(2):197-204. Spanish. Epub 2011 Jul 11. PMID: 21773657.

Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Child Neurology*. 2007 Aug; 22(8):1027–49.

Barois A, Mayer M, Desguerre I, Chabrol B, Berard C, Cuisset JM et al. Amyotrophie spinale infantile. Etude multicentrique prospective longitudinale de 168 cas suivis 4 ans. *Bull Acad Nat Med* 2005; 198 :1181-99.

Petit F, Cuisset JM, Rouaix-Emery N, Cancés C, Sablonnière B, Bieth E, Moerman A, Sukno S, Hardy N, Holder-Espinasse M, Manouvrier-Hanu S and Vallée L. Insight into genotype-phenotype correlations in spinal muscular atrophy: a retrospective study of 103 patients. *Muscle Nerve*. 2011 Jan; 43(1) :26-30. DOI: 10.1002/mus.21932.

Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 1997 Feb;146(1):67–72.

2 Diagnostic génétique et conseil génétique

Diagnostic génétique et conseil génétique					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie Niveau de preuve	Population	Critère de jugement	Résultats et signification
Lefebvre 1995 France	Identification du gène <i>SMN1</i>	Clonage positionnel Niveau de preuve fort	229 patients atteints de SMA	100% des patients ont une altération du gène <i>SMN1</i>	Description d'un élément de 500 Kb dupliqué inversé sur le chromosome 5. Identification du gène responsable de la SMA dans l'élément télomérique et du gène copie dans l'élément centromérique.
Lefebvre 1997, France	Corrélation génotype phénotype	Western-blot Immunohistochimie Niveau de preuve fort	52 patients 12 contrôles	Différence significative de la quantité de protéine SMN entre les groupes de patients	Corrélation entre la sévérité de la maladie et le niveau de production de la protéine SMN.
Lorson 1999, USA	Identifier pourquoi seul le gène <i>SMN1</i> est responsable de la SMA (et non le gène <i>SMN2</i>)	Culture cellulaire, transfection de constructions minigènes Niveau de preuve fort	Pas de patient	Différence d'expression en présence ou en l'absence de la variation	Identification d'un nucléotide en position +6 de l'exon 7 au sein d'un élément régulateur d'épissage. Le gène <i>SMN1</i> a un C à cette position qui conduit à l'inclusion de l'exon 7 dans le transcrit alors que le gène <i>SMN2</i> a un T qui conduit à l'exclusion de cet exon.
Cartegni 2002, USA	Caractériser l'élément régulateur d'épissage de l'exon 7	Culture cellulaire, transfection de constructions Niveau de preuve fort.	Pas de patient	Niveau d'inclusion de l'exon 7 dans le transcrit final en fonction des constructions	Le remplacement du C en T en position +6 de l'exon 7 interrompt un élément enhancer d'épissage.
Paushkin 2002, USA	Préciser le rôle de la protéine SMN	Revue de la littérature	Pas de patient	Descriptif	La protéine SMN s'oligomériser et forme un complexe avec 5 autres protéines.
Scheffer 2001, Pays-Bas	Recommandations pour les analyses moléculaires au titre du diagnostic	Revue de la littérature	Pas de patients	Descriptif	Recommandation pour le diagnostic postnatal, le dépistage des hétérozygotes et le diagnostic prénatal.
Feldkötter 2002, Allemagne	Développer une méthode de quantification des copies des gènes <i>SMN1</i> et <i>SMN2</i>	Real-time PCR Niveau de preuve fort	375 patients 329 porteurs sains et contrôles	Différence significative du nombre de copies des gènes <i>SMN1</i> et <i>SMN2</i> entre les groupes	Cette technique permet le dépistage des délétions hétérozygotes du gène <i>SMN1</i> . Le nombre de copies du gène <i>SMN2</i> est inversement corrélé à la sévérité du phénotype, confirmant l'hypothèse de l'article princeps/conversion génique (Cell

					1995). Ainsi <i>SMN2</i> est un gène modificateur de la SMA.
Ogino 2004, USA	Calculer les fréquences des allèles normaux, délétés, mutés et dupliqués	Méta-analyse	579 patients 841 sujets de la population générale	Analyse statistique	A partir de la fréquence des allèles, la fréquence calculée des génotypes permet d'affiner le calcul du risque résiduel : risque qu'un sujet soit hétérozygote sachant qu'il a 2 copies du gène <i>SMN1</i> . Point essentiel pour le conseil génétique.
Sugarman 2012 USA	Calculer la fréquence des génotypes en fonction des populations	Real-time PCR Niveau de preuve fort	72 453 sujets explorés pour recherche d'hétérozygotie	Analyse statistique	Calcul des fréquences des génotypes, des fréquences des allèles et du risque résiduel en fonction des populations.
Calucho 2018, Espagne	Déterminer s'il existe une corrélation forte entre le nombre de copies du gène <i>SMN2</i> et le type de SMA	PCR quantitatives Niveau de preuve fort	3459 patients	Différence significative du nombre de copies du gène <i>SMN2</i> entre les groupes de patients	La corrélation est particulièrement faible pour le groupe des sujets avec 3 copies du gène <i>SMN2</i> . Impact majeur pour le dépistage néonatal en cours de réflexion.
Prior 2009 USA	Identifier une cause de discordance entre génotype et phénotype	Biologie cellulaire Niveau de preuve fort	3 patients avec discordance entre génotype et phénotype	Différence significative du taux de transcrit sans exon 7 chez ces patients versus des contrôles	Identification de la variation c.859G>C dans le gène <i>SMN2</i> associée à un phénotype plus atténué qu'attendu par le nombre de copies du gène <i>SMN2</i> .
Vezain 2010, France	Identifier une cause de discordance entre génotype et phénotype	Biologie cellulaire Niveau de preuve fort	2 patients avec discordance entre génotype et phénotype	Descriptif	Caractérisation de l'élément régulateur d'épissage altéré par la variation c.859G>C. Cette variation qui atténue le phénotype donne beaucoup d'espoir pour les stratégies qui visent à moduler l'épissage du gène <i>SMN2</i> .
Vezain 2010, France	Identifier une cause de discordance entre génotype et phénotype	Biologie cellulaire Niveau de preuve fort	1 patient avec discordance entre génotype et phénotype	Descriptif	Description d'une variation d'épissage du gène <i>SMN1</i> à l'origine d'un phénotype plus atténué qu'attendu par le nombre de copies du gène <i>SMN2</i> . Cette variation qui atténue le phénotype donne beaucoup d'espoir pour les stratégies qui visent à moduler l'épissage du gène <i>SMN2</i> .

Oprea 2008, Allemagne	Identifier un nouveau gène modificateur de la SMA	Biologie cellulaire et modèles animaux. Niveau de preuve fort	6 familles avec discordance entre génotype et phénotype	Descriptif	Surexpression du gène <i>PLS3</i> chez les femmes asymptomatiques par rapport aux patients SMA de leurs familles. Caractérisation des effets de la surexpression de <i>PLS3</i> sur la croissance des axones chez la souris et le zebrafish.
Botta 2005, Italie	Objectiver la distorsion de l'équilibre de Hardy-Weinberg dans la SMA	Génétique moléculaire. Niveau de preuve fort	314 fœtus	Différence significative entre les groupes de fœtus	Analyse de 314 fœtus pour diagnostic prénatal pour antécédent de SMA dans la fratrie. Seuls 20.7% des fœtus sont atteints contre 25% attendus.
Grotto 2016 France	Décrire les symptômes de la SMA de type 0 en pré- et postnatal	Description phénotypique	16 patients	Descriptif	Première grande série de SMA de type 0. Offre des arguments pour réfléchir en prénatal devant un immobilisme fœtal.
Parks 2017, Royaume Uni	Décrire une méthode de diagnostic prénatal non invasif	Génétique moléculaire. Niveau de preuve fort	6 femmes enceintes de famille SMA et 10 femmes enceintes contrôles	100% sensibilité et spécificité	Diagnostic prénatal par analyse de l'ADN dans le sang maternel.
Kraszewski 2018, USA	Présenter les résultats de l'étude pilote de dépistage néonatal de la SMA dans l'état de New-York	Niveau de preuve fort	3826 nouveau-nés	Description de la faisabilité	Diagnostic de SMA chez un nouveau-né qui a pu être inclus dans essai thérapeutique en présymptomatique.

Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, Benichou B, Cruaud C, Millasseau P, Zeviani M, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995 Jan 13;80(1):155-65.

Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, Bertrand S, Clermont O, Munnich A, Dreyfuss G, Melki J. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nat Genet*. 1997 Jul; 16(3):265-9.

Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 May 25; 96(11):6307-11.

Cartegni L, Krainer AR. Disruption of an SF2/ASF-dependent exonic splicing enhancer in SMN2 causes spinal muscular atrophy in the absence of SMN1. *Nat Genet*. 2002 Apr; 30(4):377-84.

Paushkin S, Gubitz AK, Massenet S, Dreyfuss G. The SMN complex, an assemblyosome of ribonucleoproteins. *Curr Opin Cell Biol*. 2002 Jun; 14(3):305-12.

- Scheffer H, Cobben JM, Matthijs G, Wirth B. Best practice guidelines for molecular analysis in spinal muscular atrophy. *Eur J Hum Genet*. 2001 Jul; 9(7):484-91.
- Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet*. 2002 Feb; 70(2):358-68.
- Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *European Journal of Human Genetics*. 2004 Dec; 12(12):1015-23.
- Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfes EM, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet*. 2012 Jan; 20(1):27-32.
- Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, Aller E, Fernández RM, Borrego S, Millán JM, Hernández-Chico C, Cuscó I, Fuentes-Prior P, Tizzano EF. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord*. 2018 Mar; 28(3):208-215.
- Prior TW, Krainer AR, Hua Y, Swoboda KJ, Snyder PC, Bridgeman SJ, Burghes AH, Kissel JT. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the SMN2 gene. *Am J Hum Genet*. 2009 Sep; 85(3):408-13.
- Vezain M, Saugier-veber P, Goina E, Touraine R, Manel V, Toutain A, Fehrenbach S, Frébourg T, Pagani F, Tosi M, Martins A. A rare SMN2 variant in a previously unrecognized composite splicing regulatory element induces exon 7 inclusion and reduces the clinical severity of spinal muscular atrophy. *Hum Mutat*. 2010 Jan; 31(1):E1110-25.
- Vezain M, Gérard B, Drunat S, Funalot B, Fehrenbach S, N'Guyen-Viet V, Vallat JM, Frébourg T, Tosi M, Martins A, Saugier-veber P. A leaky splicing mutation affecting SMN1 exon 7 inclusion explains an unexpected mild case of spinal muscular atrophy. *Hum Mutat*. 2011 Sep; 32(9):989-94.
- Oprea GE, Kröber S, McWhorter ML, Rossoll W, Müller S, Krawczak M, Bassell GJ, Beattie CE, Wirth B. Plastin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Science*. 2008 Apr 25; 320(5875):524-7.
- Botta A, Tacconelli A, Bagni I, Giardina E, Bonifazi E, Pietropolli A, Clementi M, Novelli G. Transmission ratio distortion in the spinal muscular atrophy locus: data from 314 prenatal tests. *Neurology*. 2005 Nov 22; 65(10):1631-5.
- Grotto S, Cuisset JM, Marret S, Drunat S, Faure P, Audebert-Bellanger S, Desguerre I, Flurin V, Grebille AG, Guerrot AM, Journel H, Morin G, Plessis G, Renolleau S, Roume J, Simon-Bouy B, Touraine R, Willems M, Frébourg T, Verspyck E, Saugier-veber P. Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients. *J Neuromuscul Dis*. 2016 Nov 29; 3(4):487-495.
- Parks M, Court S, Bowns B, Cleary S, Clokie S, Hewitt J, Williams D, Cole T, MacDonald F, Griffiths M, Allen S. Non-invasive prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy by relative haplotype dosage. *Eur J Hum Genet*. 2017 Apr; 25(4):416-422.

Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, Koval C, Haser B, Ortiz V, Albertorio A, Cohen LL, Jain R, Andrew SP, Young SD, LaMarca NM, De Vivo DC, Caggana M, Chung WK. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med*. 2018 Jun; 20(6):608-613.

3 Prise en charge des ASI de type 1 précoces

Prise en charge des ASI de type 1 précoces						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Barnerias 2014 France	Etude retrospective des pratiques de soins pour les ASI type 1	Non	Non	Non	222 enfants atteints d'ASI de type 1	Description des pratiques de prise en charge palliative entre 1989 et 2009 en France avec un age median de décès vers 8 mois. Augmentation avec le temps des soins de confort pour les enfants.
Roper 2010 UK	Conférence de consensus	Oui	Non	Non		Promotion d'une prise en charge palliative pour les formes sévères, au plus proche du domicile. En faveur de l'utilisation d'une sonde nasogastrique et des techniques de drainage respiratoire.
Di Pede 2018 Italie	Etude retrospective	Non	Non	Non	17 enfants entre 2000 et 2015	Prise en charge palliative proposée incluant les médications et le soutien psychologique aux familles. Age moyen du décès 6.8 mois.
Garcia-Salido 2015 Espagne	Etude retrospective	Non	Non	Non	9 enfants, prise en charge palliative au domicile	Description des besoins et de la prise en charge palliative : importance du management respiratoire et de l'usage de la morphine, peu de sédation utilisée.

Barnérias C, Quijano S, Mayer M, Estournet B, Cuisset JM, Sukno S, Peudener S, Laroche C, Chabrier S, Sabouraud P, Vuillerot C, Chabrol B, Halbert C, Cancès C, Beze-Beyrie P, Ledivenah A, Viallard ML, Desguerre I.: Multicentric study of medical care and practices in spinal muscular atrophy type 1 over two 10-year periods. Arch Pediatr. 2014 Apr; 21(4):347-54.

Roper H, Quinlivan R; Workshop Participants. Implementation of "the consensus statement for the standard of care in spinal muscular atrophy" when applied to infants with severe type 1 SMA in the UK. Arch Dis Child. 2010; 95(10):845-9. Doi: 10.1136/adc.2009.166512. Epub 2009 Oct 8. Review.

Di Pede C, Agosto C, De Tommasi V, De Gregorio A, Benini F. Symptom management and psychological support for families are the cornerstones of end-of-life care for children with spinal muscular atrophy type 1. *Acta Paediatr.* 2018 Jan; 107(1).

García-Salido A, de Paso-Mora MG, Monleón-Luque M, Martino-Alba R. Palliative care in children with spinal muscular atrophy type I: What do they need? *Palliat Support Care.* 2015 Apr;13(2):313-7. Lövgren M, Sejersen T, Kreichbergs U.

4 Suivi et prise en charge orthopédique

Suivi et prise en charge orthopédique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Polulations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Haaker 2013 Allemagne	Mise au point sur la prise en charge orthopédique	Oui	Non	Non	Revue de la littérature	Amélioration de la qualité de vie par une prise en charge orthopédique précoce. Proposition d'une chirurgie du rachis pour les ASI non marchants au plus tard entre 10 et 12 ans.
Cunha 1996 Brésil	Démontrer l'effet de la balnéothérapie chez les patients ASI	Non	Non	Non	50 patients enfants et adultes, balnéothérapie 2 fois par semaine pendant 2 ans	Stabilisation ou amélioration des fonctions motrices chez les ASI type 3, non étudiés chez les types 2, persistance des déformations et rétractions.
Zenios 2005 UK	Etude de l'impact d'une chirurgie de la hanche	Non	Non	Non	9 patients opérés sur 30 patients ASI référés avec luxation de la hanche	Pour les 9 patients opérés : 4 récives et 1 seul patient avec un bon résultat. Pour les 21 patients non opérés, un seul est devenu douloureux. L'opération de la luxation de hanches n'est pas recommandée.
Livingston 2015 USA	Comparaison de l'action des tiges de croissance implantées sur les côtes ou implantées sur le rachis dans la chirurgie de la scoliose	Non	Non	Non	23 patients ASI opérés avec des tiges de croissance implantées sur les côtés et 22 patients avec des tiges implantées sur le rachis	Pas de différence significative mais la déformité du rachis est mieux corrigée par le système implanté sur le rachis.
Merlini 1989 Italie	Etude retrospective d'histoire naturelle	Non	Non	Non	109 patients ASI	Scoliose sévère chez les patients ASI 2 et 3 ayant perdu la marche, y compris avec un corset. Seule la chirurgie du rachis permet une stabilisation de la scoliose.

Berard 2005 France	Validation d'une échelle de la fonction motrice chez les patients neuromusculaires	Non	Non	Non	303 patients dont 35 atteints d'ASI	Le score MFM est fiable, corrélé avec les autres scores existants, sensible et bien accepté par les patients.
Vuillerot 2013 France	Validation de l'échelle MFM chez les patients ASI	Non	Non	Non	Etude longitudinale de la MFM chez 12 patients ASI	Diminution lente du score MFM au cours d'une année.
Dunaway 2016 USA	Usage de la physiothérapie dans l'ASI	Non	Non	Non	Etude retrospective chez 105 patients ASI	Usage plus intensif de la physiothérapie chez les patients jeunes et non marchants.
Fujak 2011 Allemagne	Utilisation des orthèses et des techniques orthopédiques	Non	Non	Non	Etude retrospective chez 194 patients ASI	60% utilisent un fauteuil roulant électrique et 15% manuel. 59% portent un corset et 13% des orthèses courtes.
Catteruccia 2015 Italie et France	Interet de l'utilisation d'un corset garchois	Non	Non	Non	Etude retrospective chez 29 enfants ASI type 2, avec comparaison fonction du moment de la mise en place du corset	Interet de l'usage préventif d'un corset de type garchois pour éviter une scoliose trop importante.
Mercuri 2018 international	Conférence de consensus sur la prise en charge de l'ASI	Oui	Non	Non	Conférence d'experts	Mise en place d'orthèses du tronc si angle de Cobb > 20°. Indication chirurgicale sur le rachis au-delà de 50° de scoliose.
Dunaway 2013 USA	Interet de l'utilisation précoce d'un fauteuil roulant électrique	Non	Non	Non	Etude retrospective chez 6 enfants de moins de 2 ans	L'introduction d'un fauteuil roulant électrique avant 2 ans est possible chez les enfants ASI et aide au développement général.
Miladi 2018 France	Interet d'une technique mini invasive pour la chirurgie de la scoliose	Non	Non	Non	Etude retrospective chez 100 patients opérés dont 22 ASI	Amélioration de l'angle de Cobb en post-opératoire (de 89° à 35°). Faible taux de complications.
Lenhart 2017 USA	Interet d'une chirurgie du rachis sur les fonctions respiratoires	Non	Non	Non	Etude retrospective chez 16 enfants ASI opérés du rachis	Amélioration de la déformation rachidienne et de l'obliquité du bassin, augmentation des fonctions pulmonaires.

Haaker G, Fujak A. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. *Appl Clin Genet*. 2013 Nov 14; 6(11):113–20.

Cunha MC, Oliveira AS, Labronici RH, Gabbai AA. Spinal muscular atrophy type II (intermediary) and III (Kugelberg-Welander). Evolution of 50 patients with physiotherapy and hydrotherapy in a swimming pool. *Arq Neuropsiquiatr*. 1996 Sep;54(3):402–6.

Zenios M, Sampath J, Cole C, Khan T, Galasko CSB. Operative treatment for hip subluxation in spinal muscular atrophy. *J Bone Joint Surg Br*. 2005 Nov; 87(11):1541–4.

Livingston K, Zurakowski D, Snyder B, Growing Spine Study Group, Children's Spine Study Group. Parasol Rib Deformity in Hypotonic Neuromuscular Scoliosis: A New Radiographical Definition and a Comparison of Short-term Treatment Outcomes with VEPTR and Growing Rods. *Spine*. 2015 Jul 1; 40(13):E780-786.

Merlini L, Granata C, Bonfiglioli S, Marini ML, Cervellati S, Savini R. Scoliosis in Spinal Muscular Atrophy: Natural history and management. *Dev Med and Child Neurol* 1989; 31(4):501-8.

Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J; MFM Collaborative Study Group. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord*. 2005 Jul; 15(7):463-70.

Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecochard R, Bérard C, MFM Spinal Muscular Atrophy Study Group. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Aug; 94(8):1555–61.

Dunaway S, Montes J, McDermott MP, Martens W, Neisen A, Glanzman AM, et al. Physical therapy services received by individuals with spinal muscular atrophy (SMA). *J Pediatr Rehabil Med*. 2016; 9(1):35–44.

Fujak A, Kopschina C, Forst R, Mueller LA, Forst J. Use of orthoses and orthopaedic technical devices in proximal spinal muscular atrophy. Results of survey in 194 SMA patients. *Disabil Rehabil Assist Technol*. 2011; 6(4):305–11.

Catteruccia M, Vuillerot C, Vaugier I, Leclair D, Azzi V, Viollet L, et al. Orthopedic Management of Scoliosis by Garches Brace and Spinal Fusion in SMA Type 2 Children. *J Neuromuscul Dis*. 2015 Nov 21; 2(4):453–62.

Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Qian Y, Sejersen T; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018 Feb; 28(2):103-115.

Dunaway S¹, Montes J, O'Hagen J, Sproule DM, Vivo DC, Kaufmann P. Independent mobility after early introduction of a power wheelchair in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2013 May;28(5):576-82.

Miladi L, Gaume M, Khouri N, Johnson M, Topouchian V, Glorion C. Minimally Invasive Surgery for Neuromuscular Scoliosis: Results and Complications in a Series of One Hundred Patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 2018.

Lenhart RL, Youlo S, Schroth MK, Noonan KJ, McCarthy J, Mann D, Hetzel S, Sund SA, Halanski MA. Radiographic and Respiratory Effects of Growing Rods in Children With Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Orthop*. 2017 Dec;37(8):e500-e504.

5 Suivi et prise en charge respiratoire

Suivi et prise en charge respiratoire						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Schroth MK 2009 USA	Description de la physiologie de l'atteinte respiratoire et recommandations de la prise en charge					Description de la physiopathologie respiratoire dans l'ASI et des complications respiratoires. Indications des supports respiratoires selon le type d'ASI et des recommandations en situations aiguës.
Loos C 2009 France	Description de l'évolution de l'atteinte respiratoire dans l'ASI type 1,2 et 3 et des besoins ventilatoires	non	non	non	Etude rétrospective respiratoire de 180 patient atteints d'ASI type 1,2 et 3 portant sur la clinique, EFR et prise en charge respiratoire	Dégradation progressive de la fonction respiratoire. Nécessité d'une prise en charge précoce pour diminuer les complications respiratoires et améliorer la qualité de vie selon le type d'ASI.
Fauroux B 2015 France	Description des techniques d'évaluation non invasive et invasive d'études de la fonction respiratoire chez des enfants atteints de maladies neuromusculaires	non	non	non	Avantages et difficultés des différentes techniques d'explorations d'exploration de la fonction respiratoire chez des patients atteints de maladies neuro-musculaires	L'analyse des différentes techniques montre les corrélations avec les atteintes des muscles inspiratoires et expiratoires, leur intérêt dans la meilleure compréhension de l'histoire naturelle des maladies et des paramètres les plus pertinents dans le suivi selon les maladies musculaires.

Schroth MK. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. Pediatrics. 2009; 123:S245.

Loos C, Leclair-Richard D, Mrad S, Barois A, Estournet-Mathiaud B. Respiratory capacity course in patients with infantile spinal muscular atrophy. Chest. 2004 Sep;126(3):831-7.

Fauroux B, Quijano-Roy S, Desguerre I, Khirani S. The value of respiratory muscle testing in children with neuromuscular disease. Chest. 2015 Feb; 147(2):552-559.

6 Suivi et prise en charge digestive

Suivi et prise en charge digestive						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Chen 2012 Taiwan	Etudier la prévalence et les facteurs de risque des problèmes de déglutition et d'alimentation	Non	Non	Non	Etude retrospective de 108 patients ASI type 2 et 3 âgés de 3 à 45 ans	Fréquence relativement élevée des sensations d'étouffement (30%), difficultés à s'alimenter seul et à mastiquer (20%).
Messina 2008 Italie	Evaluer la fréquence des difficultés d'alimentation et de prise de poids	Non	Non	Non	Questionnaire, 122 patients ASI type 2 âgés de 1 à 47 ans	Fréquence relative de l'hypotrophie (37%) par rapport au surpoids (5%), difficultés à mastiquer, à ouvrir la bouche et à déglutir.
Davis 2015 USA	Etude du jeun et de la tolérance glucidique chez les patients ASI	Non	Non	Non	Etude pilote prospective chez 6 enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'ASI	Augmentation de la masse grasse, tendance à l'hypersensibilisme et bonne résistance au jeun.
Poruk 2012 USA	Evaluation nutritionnelle des patients ASI	Non	Non	Non	Etude retrospective auprès de 47 patients atteints d'ASI 1	Augmentation de la masse grasse et faiblesse des apports caloriques rapportés.
Vai 2015 Italie	Etudier le métabolisme et la densité osseuse et le risque de fracture chez des patients atteints d'ASI type 2 et 3	Non	Non	Non	Etude retrospective chez 30 enfants atteints d'ASI type 2 et 3	Diminution de la densité osseuse et des taux de vitamine D, augmentation des marqueurs de résorption osseuse et fréquence des fractures vertébrales asymptomatiques suggérant un risque élevé d'ostéoporose.

Chen YS1, Shih HH, Chen TH, Kuo CH, Jong YJ. Prevalence and risk factors for feeding and swallowing difficulties in spinal muscular atrophy types II and III. J Pediatr. 2012 Mar;160(3):447-451.e1.

Messina S1, Pane M, De Rose P, Vasta I, Sorleti D, Aloysius A, Sciarra F, Mangiola F, Kinali M, Bertini E, Mercuri E. Feeding problems and malnutrition in spinal muscular atrophy type II. *Neuromuscul Disord*. 2008 May;18(5):389-93.

Davis RH, Miller EA, Zhang RZ, Swoboda KJ. Responses to Fasting and Glucose Loading in a Cohort of Well Children with Spinal Muscular Atrophy Type II. *J Pediatr*. 2015 Dec; 167(6):1362–1368.e1.

Poruk KE1, Davis RH, Smart AL, Chisum BS, Lasalle BA, Chan GM, Gill G, Reyna SP, Swoboda KJ. Observational study of caloric and nutrient intake, bone density, and body composition in infants and children with spinal muscular atrophy type I. *Neuromuscul Disord*. 2012 Nov;22(11):966-73.

Vai S, Bianchi ML, Moroni I, Mastella C, Broggi F, Morandi L, Arnoldi MT, Bussolino C, Baranello G. Bone and Spinal Muscular Atrophy. *Bone*. 2015 Oct; 79:116-20.

7 Suivi et prise en charge des adultes

Suivi et prise en charge des adultes						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
SOFMER 2012 France	Recommandations de bonne pratique					Passage de l'enfant à l'adulte, enjeux médico et médico-sociaux dans la période 15-25 ans.
Mongiovi P 2015 USA	Détermination des symptômes de l'ASI chez l'adulte et identifier ceux ayant un impact le plus élevé dans la vie quotidienne	non	non	oui	359 adultes atteints d'ASI issus d'un registre international de patients, répondant à un questionnaire concernant différents symptômes de la maladie et le vécu au quotidien	La perte de la marche ou la diminution de l'autonomie de déplacement sont les 2 symptômes les plus rapportés et ayant le plus d'impact sur la vie chez tous les patients. La prévalence des difficultés respiratoires, de déglutition et d'alimentation ou de communication diffère selon le type d'ASI.
Kruitwagen-van Reenen ET 2018 Pays Bas	Evaluation de la participation sociale	non	non	non	62 adultes atteints d'ASI de type 1C à 4, répondant à l'Echelle Utrecht d'évaluation de réhabilitation-participation	Les capacités motrices, la fatigue et le sentiment de dépression sont corrélés avec la participation sociale au quotidien. Ils doivent être dépistés afin d'améliorer la qualité de vie.

SOFMER. Handicaps moteurs et associés : le passage de l'enfant à l'adulte. Enjeux médicaux et médico-sociaux dans la période 15-25 ans. Recommandation de bonne pratique (SOFMER). https://www.has-sante.fr/jcms/c_1271613/fr/label-de-la-has-handicaps-moteurs-et-associes-le-passage-de-l-enfant-a-l-adulte-enjeux-medicaux-et-medico-sociaux-dans-la-periode-15-25-ans.

Mongiovi P, Dilek N, Garland C, Hunter M, Kissel JT, Luebke E, McDermott MP, Johnson N, Heatwole C. Patient Reported Impact of Symptoms in Spinal Muscular Atrophy (PRISM-SMA). *Neurology*. 2018 Sep 25; 91(13):e1206-e1214.

Kruitwagen-van Reenen ET, van der Pol L, Schröder C, Wadman RI, van den Berg LH, Visser-Meily JMA, Post MWM. Social participation of adult patients with spinal muscular atrophy: Frequency, restrictions, satisfaction, and correlates. *Muscle Nerve*. 2018 Dec; 58(6):805-811.

8 Urgences et Anesthésie

Urgences et Anesthésie						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Schroth 2009 USA	Synthèse sur la prise en charge respiratoire des patients ASI	Oui	Non	Non	Rapport d'une conférence d'experts	Détails de la prise en charge respiratoire chronique et en urgences des patients ASI.
Allington 2005 Belgique	Etude sur l'utilisation et l'effet du pamidronate chez les enfants porteurs de maladies neuromusculaires	Non	Non	Non	Patients porteurs de maladies neuromusculaires	Amélioration de la douleur et réduction de la fréquence des fractures chez les patients traités.
Islander 2013 Suède	Mise au point des conditions d'anesthésie pour les patients porteurs d'ASI	Oui	Non	Non	Revue d'articles	Les risques anesthésiques sont liés aux difficultés d'intubation éventuelles et à l'insuffisance respiratoire.
Graham 2010 USA	Etude sur les effets éventuels de l'anesthésie chez les patients ASI	Non	Non	Non	Etude rétrospective : 25 patients porteurs d'ASI avec 56 gestes d'anesthésie locale ou générale	Bonne tolérance de l'anesthésie générale chez les patients ASI, l'usage des opioïdes permet d'améliorer le confort.

Schroth MK. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. Pediatrics 2009; 123:S45-9.

Allington N, Vivegnis D, Gerard P. Cyclic administration of pamidronate to treat osteoporosis in children with cerebral palsy or a neuromuscular disorder: a clinical study. Acta Orthopaedica Belgica 2005; 71(1):91-7.

Islander G. Anesthesia and spinal muscular atrophy. Pediatr Anesth 2013; 23: 804– 816.

Graham RJ, Athiraman U, Laubach AE et al. Anesthesia and perioperative medical management of children with spinal muscular atrophy. Pediatr Anesth 2009; 19: 1054– 1063.

9 Suivi de la grossesse

Suivi de la grossesse						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Rudnik 1992 Allemagne	Evaluer les conditions de la grossesse pour les patients atteints d'ASI	Non	Non	Non	Etude rétrospective : 12 femmes atteintes d'ASI type 3	Fréquentes complications de la grossesse et de l'accouchement : travail prolongé, accouchement prématuré, césarienne et aggravation de la pathologie pendant la grossesse.
Norwood 2012 International	Mise au point sur la grossesse et les maladies neuromusculaires	Oui	Oui	Oui	Conférence d'experts médicaux et patients	Augmentation du risque de césarienne et d'accouchement prématuré pour les femmes ASI.
Elsheikh 2017 international	Etude des connaissances sur la grossesse et l'accouchement des femmes ASI	Non	Non	Non	Questionnaire envoyé à 58 femmes atteintes d'ASI	Augmentation de la fatigue pendant et après la grossesse, de la prématurité et de la fréquence des césariennes.

Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Ignatius J, Rietschel M. Pregnancy and spinal muscular atrophy. J Neurol. 1992 Jan; 239(1):26-30.

Norwood F, Rudnik-Schöneborn S. 179th ENMC international workshop: pregnancy in women with neuromuscular disorders 5-7 November 2010, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2012 Feb; 22(2):183-190.

Elsheikh BH, Zhang X, Swoboda KJ, Chelnick S, Reyna SP, Kolb SJ, et al. Pregnancy and delivery in women with spinal muscular atrophy. Int J Neurosci. 2017 Feb 5; 1-5.

10 Autres suivis

Autres suivis						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Polulations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Brener 2020 Israël	Etude rétrospective de patients atteints d'ASI	Non	Non	Non	62 patients atteints d'ASI	Existence d'une pubarche précoce chez 24%. Cryptorchidie bilatérale chez 60% des types 1 et 30% des types 2. Chez les femmes, le développement pubertaire est rapporté comme normal.
Roth 2020 USA	Etude des atteintes urologiques chez les patients neuromusculaires	Non	Non	Non	Etude rétrospective : 6 patients atteints d'ASI	Plus grande fréquence des lithiases et des rétentions urinaires chez l'adulte jeune.

Roth JD, Pariser JJ, Stout TE, Misseri R, Elliott SP. Presentation and Management Patterns of Lower Urinary Tract Symptoms in Adults Due to Rare Inherited Neuromuscular Diseases. Urology. 2020 Jan; 135:165-170.

Brener A, Lebenthal Y, Shtamler A, Levy S, Stein R, Fattal-Valevski A, Sagi L. The endocrine manifestations of spinal muscular atrophy, a real-life observational study. Neuromuscul Disord. 2020 Apr; 30(4):270-276.

11 Troubles psychologiques

Troubles psychologiques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Von Gontard 2020 Allemagne	Etude des fonctions cognitives chez les enfants et adolescents atteints d'ASI	Non	Non	Non	96 enfants atteints d'ASI comparés à 45 enfants de fratrie et 59 d'un groupe contrôle	Test des fonctions cognitives chez les enfants ASI : pas de différence chez les enfants jeunes. Mais chez les adolescents QIT et QIV plus élevé.
Laufersweiler 2003 Allemagne	Etude des troubles du comportement et du profil psychologique d'un groupe d'enfants atteints d'ASI	Non	Non	Non	96 enfants et adolescents avec ASI	Etude des troubles psychiatriques : pas de différence avec le groupe contrôle. Augmentation des troubles du comportement dans les fratries d'enfants atteints d'ASI (2 à 3 fois plus).
Begony 2005 France	Etude du langage chez des enfants atteints d'ASI	Non	Non	Non	12 enfants ASI âgés de 3 à 4 ans	Les enfants atteints d'ASI ont un niveau plus élevé de développement lexical et sémantique que les sujets contrôles.

Von Gontard A, Zerres K, Backes M, Laufersweiler-Plass C, Wendland C, Melchers P, et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2002 Feb; 12(2):130–6.

Laufersweiler-Plass C, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Backes M, Lehmkuhl G, von Gontard A. Behavioural problems in children and adolescents with spinal muscular atrophy and their siblings. *Dev Med Child Neurol*. 2003 Jan; 45(1):44-9.

Bénony C, Bénony H. Precocity of the acquisition of language and type II spinal muscular atrophy in 3-4-year-old children: a study of 12 cases. *Eur J Paediatr Neurol*. 2005; 9(2):71-6.

12 Thérapies innovantes

Thérapies innovantes						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Finkel RS 2017 USA	Efficacité et tolérance du Nusinersen dans l'ASI de type 1	Etude randomisée en double aveugle, de phase 2, en ouvert, avec escalade de dose, contrôlée	122 patients dont la maladie a débuté avant l'âge de 6 mois	administration du produit par voie intrathécale versus procédure d'injection factice	2 Principaux : Patients répondeurs sur l'amélioration de la fonction motrice HINE 2 et survie sans ventilation c'est-à-dire jusqu'au décès ou ventilation continue	Résultats statistiquement significatifs sur les 2 critères principaux à la dose de 12 mg.
De Vivo DC 2019 USA	Efficacité et tolérance du Nusinersen dans l'ASI en présymptomatique	Etude de phase 2, multisite, en ouvert, 1 seul bras, dose de 12 mg, contrôlée	25 enfants présymptomatiques avec 2 ou 3 copies du gène SMN2 considérés à risque de développer une ASI de type 1 ou 2	administration du produit par voie intrathécale dont la première avant l'âge de 6 semaines, sur une durée de traitement de 5 ans	Critère principal : survie sans ventilation c'est-à-dire jusqu'au décès ou ventilation continue Critère secondaire : Patients répondeurs sur l'amélioration de la fonction motrice CHOP INTEND et HINE 2	Analyse intermédiaire : Résultats statistiquement significatifs sur le critère principal et le premier des critères secondaires. Développement moteur normal.

Mercuri E 2018 Italie	Efficacité et tolérance du Nusinersen dans l'ASI après l'âge de 6 mois	Etude randomisée (2 :1) en double aveugle, contrôlée	Patients dont les symptômes de la maladie sont apparus au-delà de l'âge de 6 mois, avec station assise seule mas sans acquisition de marche autonome	administration du produit par voie intrathécale versus procédure d'injection factice	Critère principal : Evolution du score HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded) lors de la visite à 15 mois (J 456) par rapport aux valeurs à l'inclusion	Analyse intermédiaire : résultat statistiquement significatif sur le critère de jugement principal.
Mendell JR 2017 USA	Évaluer la tolérance l'efficacité de l'onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) administré en dose unique chez des patients atteints de SMA de type 1	Etude clinique de phase III, d'efficacité, ouverte, non randomisée, comparative (vs comparateur externe), multicentrique, nationale, faible et forte doses	15 patients symptomatiques ou pré-symptomatiques atteints d'ASI de type 1, âge < 6 mois, sans trouble de la déglutition.	perfusion unique IV de 30 à 60 minutes d'un virus AAV-9 contenant le gène SMN 1. 3 recevant la faible dose et 12 le forte dose.	- tolérance - acquisition de la fonction assise indépendante ≥ 30 s à l'âge de 18 mois -survie sans ventilation permanente à l'âge de 14 mois.	- Bonne tolérance -Résultat significatif sur les 2critères principaux.
Sturm S 2019 Suisse	Evaluation de la tolérance et pharmacocinétique de Risdiplam	Etude clinique de phase I, randomisée, double aveugle	25 hommes volontaires sains	18 ont reçu le produit par voie orale (en escalade de dose) et 7 un placebo de janvier à	Tolérance Pharmacocinétique Expression de ARN de SMN2	Bonne tolérance pris à jeun ou au cours d'un repas La dose testée la plus élevée (18 mg de risdiplam) est celle qui a conduit à la plus forte augmentation d'ARN messenger de SMN2 incluant l'exon 7.

Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2; 377(18):1723-1732.

De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, Kirschner J, Kuntz NL, Parsons JA, Ryan MM, Butterfield RJ, Topaloglu H, Ben-Omran T, Sansone VA, Jong YJ, Shu F, Staropoli JF, Kerr D, Sandroock AW, Stebbins C, Petrillo M, Braley G, Johnson K, Foster R, Gheuens S, Bhan I, Reyna SP, Fradette S, Farwell W; NURTURE Study Group. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. 2019 Nov; 29(11):842-856.

Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, Mazzone ES, Montes J, Bishop KM, Yang Q, Foster R, Gheuens S, Bennett CF, Farwell W, Schneider E, De Vivo DC, Finkel RS; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15; 378(7):625-635.

Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, Lowes L, Alfano L, Berry K, Church K, Kissel JT, Nagendran S, L'Italien J, Sproule DM, Wells C, Cardenas JA, Heitzer MD, Kaspar A, Corcoran S, Braun L, Likhite S, Miranda C, Meyer K, Foust KD, Burghes AHM, Kaspar BK. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2; 377(18):1713-1722.

Sturm S, Günther A, Jaber B, Jordan P, Al Kotbi N, Parkar N, Cleary Y, Frances N, Bergauer T, Heinig K, Kletzl H, Marquet A, Ratni H, Poirier A, Müller L, Czech C, Khwaja O. Sturm S, et al. A phase 1 healthy male volunteer single escalating dose study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of risdiplam (RG7916, RO7034067), a SMN2 splicing modifier. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Jan; 85(1):181-193.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Pubmed/NCBI Sites internet : Pubmed, Orphanet, Cochrane
Période de recherche	1989-2020
Langues retenues	Français, anglais
Mots clés utilisés	Spinal muscular atrophy, SMN

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Jean-Marie Cuisset, Centre de référence de Lille (du centre de référence de la région Paris-Nord-Est).

Dr Jean-Marie Cuisset

Neuropédiatre du centre de référence des maladies neuromusculaires de la région Paris-Nord-Est

Hôpital Salengro – Pôle Enfant

CHU de Lille

Avenue du Professeur Emile Laine

59037 Lille Cedex

France

Liste des participants au PNDS

Groupe des rédacteurs :

Dr Jean-Marie Cuisset, neuropédiatre, CHU Lille

Dr Christine Barnérias, neuropédiatre, CHU Necker Enfants Malades, Paris

Dr Caroline Espil-Taris, neuropédiatre, CHU Bordeaux

Pr Susana Quijano-Roy, neuropédiatre, CHU Raymond Poincaré, Garches

Dr Pascale Saugier-Weber, généticienne, CHU Rouen

Dr Céline Tard, neurologue, CHU Lille

Dr Carole Vuillerot, neuropédiatre, CHU Lyon

Mme Virginie Leloup-Germa, ergothérapeute, CHU Necker Enfants Malades, Paris

Mme Elodie Deladrière, ergothérapeute, CHU Necker Enfants Malades, Paris

Mme Camille Compte, assistante sociale, CHU Necker Enfants Malades, Paris

Groupe des relecteurs :

Dr Cécile Laroche, neuropédiatre, CHU Limoges

Dr Claude Cances, neuropédiatre, CHU Toulouse

Dr Pascale Saugier-Weber, généticienne, CHU Rouen

Dr Pierre Maillet, médecin généraliste, Gradignan

Association AFM-Téléthon

Association ECLAS

Association Familles SMA France

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur l'amyotrophie spinale infantile ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur demandes aux secrétariats auprès des centres de référence des Maladies Neuromusculaires.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

L'argumentaire a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon le guide méthodologique établissant la méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins (HAS 2012). Le PNDS et l'argumentaire ont été rédigés et validés par un groupe de travail multidisciplinaire. Les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture. Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire lors de téléphoniques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Allington N, Vivegnis D, Gerard P. Cyclic administration of pamidronate to treat osteoporosis in children with cerebral palsy or a neuromuscular disorder: a clinical study. *Acta Orthopaedica Belgica* 2005; 71(1):91-7.
- Barnérias C, Quijano S, Mayer M, Estournet B, Cuisset JM, Sukno S, Peudener S, Laroche C, Chabrier S, Sabouraud P, Vuillerot C, Chabrol B, Halbert C, Cancès C, Beze-Beyrie P, Ledivenah A, Viallard ML, Desguerre I.: Multicentric study of medical care and practices in spinal muscular atrophy type 1 over two 10-year periods. *Arch Pediatr*. 2014 Apr;21(4):347-54.
- Barois A, Mayer M, Desguerre I, Chabrol B, Berard C, Cuisset JM et al. Spinal muscular atrophy. A 4-year prospective, multicenter, longitudinal study (168 cases) Amyotrophie spinale infantile. Etude multicentrique prospective longitudinale de 168 cas suivis 4 ans. *Bull Acad Nat Med* 2005 ; 198 :1181-99.
- Bénony C, Bénony H. Precocity of the acquisition of language and type II spinal muscular atrophy in 3-4-year-old children: a study of 12 cases. *Eur J Paediatr Neurol*. 2005; 9(2):71-6.
- Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J; MFM Collaborative Study Group. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord*. 2005 Jul; 15(7):463-70.
- Botta A, Tacconelli A, Bagni I, Giardina E, Bonifazi E, Pietropolli A, Clementi M, Novelli G. Transmission ratio distortion in the spinal muscular atrophy locus: data from 314 prenatal tests. *Neurology*. 2005 Nov 22; 65(10):1631-5.
- Brener A, Lebenthal Y, Shtamler A, Levy S, Stein R, Fattal-Valevski A, Sagi L. The endocrine manifestations of spinal muscular atrophy, a real-life observational study. *Neuromuscul Disord*. 2020 Apr; 30(4):270-276.
- Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, Aller E, Fernández RM, Borrego S, Millán JM, Hernández-Chico C, Cuscó I, Fuentes-Prior P, Tizzano EF. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord*. 2018 Mar; 28(3):208-215.
- Cartegni L, Krainer AR. Disruption of an SF2/ASF-dependent exonic splicing enhancer in SMN2 causes spinal muscular atrophy in the absence of SMN1. *Nat Genet*. 2002 Apr;30(4):377-84.
- Castiglioni C, Levicán J, Rodillo E, Garmendia MA, Díaz A, Pizarro L, Contreras L. Atrofia muscular espinal: caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes [Clinical, electrophysiological and molecular study of 26 Chilean patients with spinal muscular atrophy]. *Rev Med Chil*. 2011 Feb; 139(2):197-204. Spanish. Epub 2011 Jul 11. PMID: 21773657.
- Catteruccia M, Vuillerot C, Vaugier I, Leclair D, Azzi V, Viollet L, et al. Orthopedic Management of Scoliosis by Garches Brace and Spinal Fusion in SMA Type 2 Children. *J Neuromuscul Dis*. 2015 Nov 21; 2(4):453–62.
- Chen YS1, Shih HH, Chen TH, Kuo CH, Jong YJ. Prevalence and risk factors for feeding and swallowing difficulties in spinal muscular atrophy types II and III. *J Pediatr*. 2012 Mar;160(3):447-451.e1.
- Cunha MC, Oliveira AS, Labronici RH, Gabbai AA. Spinal muscular atrophy type II (intermediary) and III (Kugelberg-Welander). Evolution of 50 patients with physiotherapy and hydrotherapy in a swimming pool. *Arq Neuropsiquiatr*. 1996 Sep; 54(3):402–6.
- Davis RH, Miller EA, Zhang RZ, Swoboda KJ. Responses to Fasting and Glucose Loading in a Cohort of Well Children with Spinal Muscular Atrophy Type II. *J Pediatr*. 2015 Dec; 167(6):1362–1368.e1.

De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, Kirschner J, Kuntz NL, Parsons JA, Ryan MM, Butterfield RJ, Topaloglu H, Ben-Omran T, Sansone VA, Jong YJ, Shu F, Staropoli JF, Kerr D, Sandrock AW, Stebbins C, Petrillo M, Braley G, Johnson K, Foster R, Gheuens S, Bhan I, Reyna SP, Fradette S, Farwell W; NURTURE Study Group. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. 2019 Nov; 29(11):842-856.

Di Pede C, Agosto C, De Tommasi V, De Gregorio A, Benini F. Symptom management and psychological support for families are the cornerstones of end-of-life care for children with spinal muscular atrophy type 1. *Acta Paediatr*. 2018 Jan; 107(1).

Dubowitz V. Ramblings in the history of spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2009 Jan;19(1):69-73. doi: 10.1016/j.nmd.2008.10.004. Epub 2008 Oct 31. PMID: 18951794.

Dunaway S¹, Montes J, O'Hagen J, Sproule DM, Vivo DC, Kaufmann P. Independent mobility after early introduction of a power wheelchair in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2013 May; 28(5):576-82.

Dunaway S, Montes J, McDermott MP, Martens W, Neisen A, Glanzman AM, et al. Physical therapy services received by individuals with spinal muscular atrophy (SMA). *J Pediatr Rehabil Med*. 2016; 9(1):35–44.

Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet*. 2002 Feb; 70(2):358-68.

García-Salido A, de Paso-Mora MG, Monleón-Luque M, Martino-Alba R. Palliative care in children with spinal muscular atrophy type I: What do they need? *Palliat Support Care*. 2015 Apr; 13(2):313-7. Lövgren M, Sejersen T, Kreicbergs U.

Grotto S, Cuisset JM, Marret S, Drunat S, Faure P, Audebert-Bellanger S, Desguerre I, Flurin V, Grebille AG, Guerrot AM, Journel H, Morin G, Plessis G, Renolleau S, Roume J, Simon-Bouy B, Touraine R, Willems M, Frébourg T, Verspyck E, Saugier-Verber P. Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients. *J Neuromuscul Dis*. 2016 Nov 29; 3(4):487-495.

Elsheikh BH, Zhang X, Swoboda KJ, Chelnick S, Reyna SP, Kolb SJ, et al. Pregnancy and delivery in women with spinal muscular atrophy. *Int J Neurosci*. 2017 Feb 5; 1-5.

Fauroux B, Quijano-Roy S, Desguerre I, Khirani S. The value of respiratory muscle testing in children with neuromuscular disease. *Chest*. 2015 Feb; 147(2):552-559.

Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2; 377(18):1723-1732.

Fujak A, Kopschina C, Forst R, Mueller LA, Forst J. Use of orthoses and orthopaedic technical devices in proximal spinal muscular atrophy. Results of survey in 194 SMA patients. *Disabil Rehabil Assist Technol*. 2011; 6(4):305–11.

Graham RJ, Athiraman U, Laubach AE et al. Anesthesia and perioperative medical management of children with spinal muscular atrophy. *Pediatr Anesth* 2009; 19: 1054– 1063.

Haaker G, Fujak A. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. *Appl Clin Genet*. 2013 Nov 14; 6(11):113–20.

Islander G. Anesthesia and spinal muscular atrophy. *Pediatr Anesth* 2013; 23: 804– 816.

Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, Koval C, Haser B, Ortiz V, Albertorio A, Cohen LL, Jain R, Andrew SP, Young SD, LaMarca NM, De Vivo DC, Caggana M, Chung WK. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med*. 2018 Jun; 20(6):608-613.

Kruitwagen-van Reenen ET, van der Pol L, Schröder C, Wadman RI, van den Berg LH, Visser-Meily JMA, Post MWM. Social participation of adult patients with spinal muscular atrophy: Frequency, restrictions, satisfaction, and correlates. *Muscle Nerve*. 2018 Dec; 58(6):805-811.

Laufersweiler-Plass C, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Backes M, Lehmkuhl G, von Gontard A. Behavioural problems in children and adolescents with spinal muscular atrophy and their siblings. *Dev Med Child Neurol*. 2003 Jan; 45(1):44-9.

Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, Benichou B, Cruaud C, Millasseau P, Zeviani M, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995 Jan 13;80(1):155-65.

Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, Bertrand S, Clermont O, Munnich A, Dreyfuss G, Melki J. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nat Genet*. 1997 Jul; 16(3):265-9.

Lenhart RL, Youlo S, Schroth MK, Noonan KJ, McCarthy J, Mann D, Hetzel S, Sund SA, Halanski MA. Radiographic and Respiratory Effects of Growing Rods in Children With Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Orthop*. 2017 Dec;37(8):e500-e504.

Livingston K, Zurakowski D, Snyder B, Growing Spine Study Group, Children's Spine Study Group. Parasol Rib Deformity in Hypotonic Neuromuscular Scoliosis: A New Radiographical Definition and a Comparison of Short-term Treatment Outcomes With VEPTR and Growing Rods. *Spine*. 2015 Jul 1; 40(13):E780-786.

Loos C, Leclair-Richard D, Mrad S, Barois A, Estournet-Mathiaud B. Respiratory capacity course in patients with infantile spinal muscular atrophy. *Chest*. 2004 Sep;126(3):831-7.

Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 May 25; 96(11):6307-11.

Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, Lowes L, Alfano L, Berry K, Church K, Kissel JT, Nagendran S, L'Italien J, Sproule DM, Wells C, Cardenas JA, Heitzer MD, Kaspar A, Corcoran S, Braun L, Likhite S, Miranda C, Meyer K, Foust KD, Burghes AHM, Kaspar BK. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2; 377(18):1713-1722.

Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, Mazzone ES, Montes J, Bishop KM, Yang Q, Foster R, Gheuens S, Bennett CF, Farwell W, Schneider E, De Vivo DC, Finkel RS; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15; 378(7):625-635.

Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Qian Y, Sejersen T; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018 Feb; 28(2):103-115.

Merlini L, Granata C, Bonfiglioli S, Marini ML, Cervellati S, Savini R. Scoliosis in Spinal Muscular Atrophy: Natural history and management. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31(4):501-8).

Messina S1, Pane M, De Rose P, Vasta I, Sorleti D, Aloysius A, Sciarra F, Mangiola F, Kinali M, Bertini E, Mercuri E. Feeding problems and malnutrition in spinal muscular atrophy type II. *Neuromuscul Disord*. 2008 May;18(5):389-93.

Miladi L, Gaume M, Khouri N, Johnson M, Topouchian V, Glorion C. Minimally Invasive Surgery for Neuromuscular Scoliosis: Results and Complications in a Series of One Hundred Patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018.

Mongiovi P, Dilek N, Garland C, Hunter M, Kissel JT, Luebke E, McDermott MP, Johnson N, Heatwole C. Patient Reported Impact of Symptoms in Spinal Muscular Atrophy (PRISM-SMA). *Neurology*. 2018 Sep 25; 91(13):e1206-e1214.

Norwood F, Rudnik-Schöneborn S. 179th ENMC international workshop: pregnancy in women with neuromuscular disorders 5-7 November 2010, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2012 Feb; 22(2):183-190.

Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *European Journal of Human Genetics*. 2004 Dec; 12(12):1015–23.

Oprea GE, Kröber S, McWhorter ML, Rossoll W, Müller S, Krawczak M, Bassell GJ, Beattie CE, Wirth B. Platin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Science*. 2008 Apr 25; 320(5875):524-7.

Parks M, Court S, Bowns B, Cleary S, Clokie S, Hewitt J, Williams D, Cole T, MacDonald F, Griffiths M, Allen S. Non-invasive prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy by relative haplotype dosage. *Eur J Hum Genet*. 2017 Apr; 25(4):416-422.

Paushkin S, Gubitz AK, Massenet S, Dreyfuss G. The SMN complex, an assemblyosome of ribonucleoproteins. *Curr Opin Cell Biol*. 2002 Jun; 14(3):305-12.

Petit F, Cuisset JM, Rouaix-Emery N, Cancés C, Sablonnière B, Bieth E, Moerman A, Sukno S, Hardy N, Holder-Espinasse M, Manouvrier-Hanu S and Vallée L. Insight into genotype-phenotype correlations in spinal muscular atrophy : a retrospective study of 103 patients. *Muscle Nerve*. 2011 Jan ; 43(1) :26-30. DOI : 10.1002/mus.21932.

Poruk KE1, Davis RH, Smart AL, Chisum BS, Lasalle BA, Chan GM, Gill G, Reyna SP, Swoboda KJ. Observational study of caloric and nutrient intake, bone density, and body composition in infants and children with spinal muscular atrophy type I. *Neuromuscul Disord*. 2012 Nov;22(11):966-73.

Prior TW, Krainer AR, Hua Y, Swoboda KJ, Snyder PC, Bridgeman SJ, Burghes AH, Kissel JT. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the SMN2 gene. *Am J Hum Genet*. 2009 Sep; 85(3):408-13.

Roper H, Quinlivan R; Workshop Participants. Implementation of "the consensus statement for the standard of care in spinal muscular atrophy" when applied to infants with severe type 1 SMA in the UK. *Arch Dis Child*. 2010; 95(10):845-9. Doi: 10.1136/adc.2009.166512. Epub 2009 Oct 8. Review.

Roth JD, Pariser JJ, Stout TE, Misseri R, Elliott SP. Presentation and Management Patterns of Lower Urinary Tract Symptoms in Adults Due to Rare Inherited Neuromuscular Diseases. *Urology*. 2020 Jan; 135:165-170.

Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Ignatius J, Rietschel M. Pregnancy and spinal muscular atrophy. *J Neurol*. 1992 Jan; 239(1):26-30.

Scheffer H, Cobben JM, Matthijs G, Wirth B. Best practice guidelines for molecular analysis in spinal muscular atrophy. *Eur J Hum Genet*. 2001 Jul; 9(7):484-91.

Schroth MK. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. *Pediatrics*. 2009; 123:S245.

SOFMER. Handicaps moteurs et associés : le passage de l'enfant à l'adulte. Enjeux médicaux et médico-sociaux dans la période 15-25 ans. Recommandation de bonne pratique SOFMER). https://www.has-sante.fr/jcms/c_1271613/fr/label-de-la-has-handicaps-moteurs-et-associes-le-passage-de-l-enfant-a-l-adulte-enjeux-medicaux-et-medico-sociaux-dans-la-periode-15-25-ans.

Sturm S, Günther A, Jaber B, Jordan P, Al Kotbi N, Parkar N, Cleary Y, Frances N, Bergauer T, Heinig K, Kletzl H, Marquet A, Ratni H, Poirier A, Müller L, Czech C, Khwaja O. Sturm S, et al. A phase 1 healthy male volunteer single escalating dose study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of risdiplam (RG7916, RO7034067), a SMN2 splicing modifier. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Jan; 85(1):181-193.

Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlf EM, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet*. 2012 Jan; 20(1):27–32.

Vai S, Bianchi ML, Moroni I, Mastella C, Broggi F, Morandi L, Arnoldi MT, Bussolino C, Baranello G. Bone and Spinal Muscular Atrophy. *Bone*. 2015 Oct; 79:116-20.

Vezain M, Saugier-veber P, Goina E, Touraine R, Manel V, Toutain A, Fehrenbach S, Frébourg T, Pagani F, Tosi M, Martins A. A rare SMN2 variant in a previously unrecognized composite splicing regulatory element induces exon 7 inclusion and reduces the clinical severity of spinal muscular atrophy. *Hum Mutat*. 2010 Jan; 31(1):E1110-25.

Vezain M, Gérard B, Drunat S, Funalot B, Fehrenbach S, N'Guyen-Viet V, Vallat JM, Frébourg T, Tosi M, Martins A, Saugier-veber P. A leaky splicing mutation affecting SMN1 exon 7 inclusion explains an unexpected mild case of spinal muscular atrophy. *Hum Mutat*. 2011 Sep; 32(9):989-94.

Von Gontard A, Zerres K, Backes M, Laufersweiler-Plass C, Wendland C, Melchers P, et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2002 Feb; 12(2):130–6.

Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecochard R, Bérard C, MFM Spinal Muscular Atrophy Study Group. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Aug; 94(8):1555–61.

Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Child Neurology*. 2007 Aug; 22(8):1027–49.

Zenios M, Sampath J, Cole C, Khan T, Galasko CSB. Operative treatment for hip subluxation in spinal muscular atrophy. *J Bone Joint Surg Br*. 2005 Nov; 87(11):1541–4.

Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 1997 Feb; 146(1):67–72.