

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

AMYOTROPHIE SPINALE INFANTILE

Décembre 2020



Champs du PNDS :

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

Population étudiée : enfants et adultes de sexe masculin et féminin

Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière filmemus : <http://www.filmemus.fr>
et sur le site de la Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr

Table des matières

Liste des abréviations.....	6
1. Introduction	7
2. Résumé pour le médecin traitant	8
3. Diagnostic.....	9
3.1. Diagnostic clinique et différents phénotypes.....	9
3.2. Génétique.....	12
3.2.1. Diagnostic Génétique	12
3.2.2. Corrélation génotype-phénotype	16
3.2.3. Diagnostic prénatal et diagnostic pré-implantatoire	18
3.2.4. Dépistage néonatal	20
3.3. Annonce diagnostique.....	20
3.4. Diagnostics différentiels	21
4. Recommandations générales pour le suivi et la prise en charge.....	23
4.1. Liste des professionnels impliqués	23
5. Particularités du suivi et de la prise en charge des ASI types I précoces et sévères.....	25
6. Suivi et prise en charge neuro-orthopédique.....	29
6.1. Description.....	29
6.2. Echelles d'évaluation fonctionnelle motrice	31
6.3. Prise en charge en kinésithérapie motrice	32
6.4. Prise en charge MPR (Médecine Physique et Rééducation).....	34
6.4.1. Les appareillages et installations	34
6.4.2. Aides Techniques	37
6.5. Prise en charge orthopédique et chirurgicale	40
7. Suivi et prise en charge respiratoire.....	44
7.1. Facteurs responsables de l'insuffisance respiratoire.....	44

7.2.	Evaluation respiratoire.....	45
7.2.1.	Evaluation clinique	45
7.2.2.	Examens complémentaires	46
7.3.	Prise en charge respiratoire	48
7.3.1.	Kinésithérapie respiratoire.....	48
7.3.2.	ASI de type 1 précoces	48
7.3.3.	ASI de type 1c et type 2	48
7.3.4.	ASI de type 3	50
8.	Suivi et prise en charge digestive et nutritionnelle	51
8.1.	Suivi et évaluation	51
8.1.1.	Motricité bucco pharyngée.....	51
8.1.2.	Motricité intestinale	51
8.1.3.	Nutrition et masse corporelle.....	52
8.1.4.	Risque d'ostéopénie	52
8.1.5.	Métabolisme	52
8.1.6.	Evaluation.....	52
8.2.	Prise en charge nutritionnelle et digestive	53
8.2.1.	ASI de type 1 précoce.....	53
8.2.2.	ASI de type 1c & 2.....	53
8.2.3.	ASI de type 3	55
9.	Prise en charge et suivi des adultes	56
9.1.	Organisation de la transition enfant-adulte.....	56
9.2.	Besoins spécifiques du patient à l'âge adulte.....	57
9.3.	Participation : études, emploi, vie affective	61
10.	Urgences et Anesthésie.....	63
10.1.	Urgences.....	63
10.2.	Anesthésie	64
11.	Grossesse.....	66

11.1. Généralités et suivi de la grossesse	66
11.2. Suivi respiratoire spécifique.....	67
12. Autres suivis spécifiques	69
12.1. Suivi urologique	69
12.2. Suivi ORL et stomatologique.....	69
12.3. Suivi endocrinologique et gynécologique	69
13. Aspects psychologiques	70
14. Prise en charge sociale.....	71
14.1. Le nourrisson et le petit enfant	71
14.2. L'enfant d'âge scolaire.....	72
14.3. La vie d'adulte	73
15. Thérapies innovantes	75
15.1. Traitements modifiant le gène SMN2	76
15.2. Traitement modifiant le gène SMN1	77
16. Associations de famille.....	79
ANNEXES.....	80
Annexe 1. Bibliographie.....	80
Annexe 2. Recherche documentaire et sélection des articles	102
Annexe 3. Liste des participants	103
Annexe 4. Liste des centres de Référence et de Compétence.....	104
Annexe 5. Adresses et Sites internet utiles.....	107

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMS	Atrophie musculaire spinale
ARNm	Acide ribonucléique messenger
AS	Amyotrophie spinale
ASI	Amyotrophie spinale infantile
CHOP INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
CRF	Capacité résiduelle fonctionnelle
DEXA	Absorptiométrie à rayons X en double énergie
ESE	Exonic splicing enhancer element
EtCO ₂	CO ₂ en fin d'expiration
FRE	fauteuil roulant électrique
IMC	Indice de masse corporelle
MIM	Mendelian Inheritance in Man
MLPA	Amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation
MPR	Médecin Physique et de Réadaptation
NAIP	NLR family apoptosis inhibitory protein
PCR	Réaction en chaîne par polymérase
PLS3	Plastine 3
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPC-CPAP	ventilation spontanée en pression positive continue
qPCR	Réaction en chaîne par polymérase quantitative
SERF1A	Small EDRK-Rich Factor 1A
SMN1	Survival Motor Neuron 1 (Gène)
SMN2	Survival Motor Neuron 2 (Gène)
snRNP	petites ribonucléoprotéines nucléaires
TcCO ₂	CO ₂ transcutané
TOGD	Transito eso-gastro-duodéal
Vest®	Oscillation de la paroi thoracique d'haute fréquence
VNI	Ventilation non invasive
VRS	Virus respiratoire syncytial

1. Introduction

Méthode

Le PNDS sur 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 contenu du PNDS a été rédigé et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire (annexe 3). Les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture (annexe 3). Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire lors de plusieurs conférences téléphoniques.

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

Préambule

Avec une incidence de 1/6000 soit environ 120 nouveaux cas par an en France, l'amyotrophie spinale infantile (ASI ou en anglais Spinal Muscular Atrophy (SMA), ou encore amyotrophie spinale proximale) constitue la deuxième maladie de transmission autosomique récessive de l'enfant la plus fréquente après la mucoviscidose. L'ASI se caractérise par une dégénérescence des motoneurones alpha de la corne antérieure de la moelle épinière conduisant à une paralysie progressive touchant la partie proximale des membres et conduisant à une atrophie musculaire.

Werning est à l'origine de la première description de l'amyotrophie spinale infantile en 1890. Hoffman rapporta 7 nouveaux cas un an plus tard dans une forme connue de nos jours sous le terme ASI de type I. Kugelberg et Welander décrivent en 1956 une forme tardive, survenant après l'acquisition de la marche, maintenant appelée ASI de type III. Par la suite un débat s'est posé sur l'existence d'un seul ou de plusieurs gènes à l'origine des différentes formes cliniques selon l'âge. En 1990, l'équipe de Judith Melki localise les 3 sous types d'ASI dans la même région chromosomique sur le bras long du chromosome 5. Puis en 1995, elle identifie le gène *SMN1* en 5q11q13 et montre que les altérations de ce gène (délétions, mutations) sont à l'origine des ASI.

Les patients sont habituellement classés en cinq sous-types cliniques (ASI de type 0 à IV) en fonction de l'âge de début de l'affection, et de la dernière acquisition motrice. Cependant, il est maintenant évident qu'il existe un véritable continuum entre les sous-types définis.

2. Résumé pour le médecin traitant

L'amyotrophie spinale infantile est une maladie neurodégénérative d'origine génétique, autosomique récessive. De nouvelles thérapies ont montré leur efficacité et ce d'autant plus qu'elles sont administrées lorsque la maladie n'est pas trop évoluée. Un diagnostic précoce est donc fondamental.

Le diagnostic est avant tout clinique : atteinte motrice périphérique, se traduisant par une hypotonie ou une faiblesse musculaire qui prédomine à la racine des membres. Les réflexes ostéo-tendineux (ROT) sont abolis ou diminués.

Chez le petit enfant (types I et II) : hypotonie par déficit musculaire de l'axe et des 4 membres (symétrique, prédominant en proximal et aux membres inférieurs), réflexes ostéo-tendineux abolis, fasciculations de la langue et, dans les formes sévères, balancement thoraco-abdominal. Contrastant avec cette hypotonie, il existe une excellente interaction par la vivacité du regard et les qualités relationnelles.

Chez le plus grand enfant (type III) ou l'adulte la présentation est pseudo-myopathique : déficit des ceintures responsable d'une démarche dandinante, réflexes ostéo-tendineux diminués ou abolis, absence de troubles sensitifs.

Les CPK peuvent être modérément augmentées (jusque 5-6 fois la normale). L'EMG n'est pas systématiquement réalisé dans les formes précoces ou sévères. Lorsqu'il est fait, il montre un tracé neurogène (avec préservation des réponses sensitives et des vitesses de conduction motrice). La biopsie musculaire n'est pas indiquée. La certitude diagnostique est apportée par la mise en évidence en génétique moléculaire d'une anomalie du gène *SMN1* sur les deux allèles.

Le pronostic vital est souvent engagé dans les formes précoces.

La prise en charge est coordonnée par un centre de référence ou de compétence, en partage avec le médecin traitant, autour de différents axes : respiratoire, rééducative, orthopédique, nutritionnelle, etc.

En particulier, ces patients sont à risque plus grand d'infections respiratoires et d'encombrement, en raison de la faiblesse musculaire thoracique, de l'insuffisance de la toux et de la faible capacité respiratoire. Ces atteintes respiratoires sont à traiter rapidement : antibiothérapie, aide à la toux (manuelle ou mécanique).

L'apparition récente de thérapies innovantes tend à modifier l'histoire naturelle de cette pathologie lentement dégénérative, même s'il n'existe pas de traitement curatif à l'heure actuelle.

3. Diagnostic

3.1. Diagnostic clinique et différents phénotypes

Le diagnostic d'ASI est le plus souvent fortement évoqué dès l'étape clinique : il s'agit d'une atteinte motrice périphérique, se traduisant par une hypotonie ou une faiblesse musculaire qui prédomine à la racine des membres. Les réflexes ostéo-tendineux (ROT) sont abolis ou diminués.

Chez le petit enfant (types I et II) : hypotonie par déficit musculaire de l'axe et des 4 membres (symétrique, prédominant en proximal), réflexes ostéo-tendineux abolis, fasciculations de la langue et, dans les formes sévères, balancement thoraco-abdominal.

Chez le plus grand enfant (type III) ou l'adulte la présentation est pseudo-myopathique : déficit des ceintures responsable d'une démarche dandinante, réflexes ostéo-tendineux diminués ou abolis, absence de troubles sensitifs.

Les CPK modérément augmentées (jusque 5-6 fois la normale), pouvant alors en imposer pour une dystrophie musculaire. En cas de doute diagnostique la confirmation, avant l'étude génique, peut être apportée par l'électroneuromyogramme (ENMG) : tracé neurogène, vitesses de conduction motrices et sensitives normales ou légèrement diminuées.

La biopsie musculaire n'est pas indiquée. Si elle était réalisée, elle montrerait des altérations neurogènes : atrophie des fibres de type 1 et 2, hypertrophie des fibres de type 1, phénomène de grouping neurogène.

Le diagnostic de certitude est apportée par l'analyse génétique du gène *SMN1*.

Un consensus international a permis de dégager une classification définissant des groupes homogènes de patients à partir de critères cliniques. Celle retenue en 2007 par le consortium international de *standard care* dans l'amyotrophie spinale infantile pilotée par Wang définit 4 types d'amyotrophie spinale selon la dernière acquisition motrice consolidée (*tableau 1*).

Type d'amyotrophie spinale infantile	Capacité fonctionnelle motrice maximale atteinte
Type 1 (sévère)	Pas de tenue assise
Type 2 (intermédiaire)	Tenue assise stable seul
Type 3 (modérée)	Marche
Type 4 (adulte)	Marche à l'âge adulte

Tableau 1: Critères de classification clinique pour l'amyotrophie spinale infantile selon Wang.

Amyotrophie spinale de type I (Maladie de Werdnig-Hoffmann)

Cette forme est également appelée maladie de Werdnig-Hoffmann. Les toutes premières descriptions sont à attribuer à Sylvestre en 1899 et Beevor en 1903. L'amyotrophie spinale de type I représente la forme d'expression la plus sévère avec des signes cliniques apparaissant très précocément dans les premiers mois de la vie, voire dès la naissance avec très souvent la notion *a posteriori* d'une diminution des mouvements actifs fœtaux.

Les nourrissons atteints d'ASI type I ont une atteinte musculaire caractérisée par une hypotonie globale majeure: elle associe un mauvais contrôle de tenue de la tête, une quadriparésie flasque symétrique à prédominance proximale affectant préférentiellement les membres inférieurs (laissant donc les racines des membres sur le plan et permettant surtout des mouvements des mains et des avants bras, des pieds ou des orteils). En décubitus dorsal, ces enfants ont une attitude spontanée caractéristique « en batracien ». Des fasciculations des doigts sont visibles dans un tiers des cas. La station assise sans appui n'est jamais acquise. L'hypotonie du tronc montre dans les manœuvres du tiré assis un effondrement rachidien cyphotique à grand rayon de roue. L'atteinte respiratoire prédomine sur les muscles intercostaux tout en respectant initialement le diaphragme, créant ainsi une respiration abdominale paradoxale, et entraînant une déformation thoracique en cloche avec un coup de hache sous-mammelonnaire. L'atteinte faciale, souvent retardée, se manifeste par une hypomimie. En revanche les fasciculations linguales sont précoces et constantes. Les fonctions supérieures sont intègres comme en témoigne le regard expressif de ces enfants contrastant avec l'atteinte paralytique.

L'amyotrophie spinale de type I a été subdivisée en 4 groupes par certains auteurs :

- le type 0 décrit par Dubowitz en 1999, à début anténatal avec une absence ou une diminution des mouvements fœtaux, des rétractions articulaires et souvent une cardiopathie congénitale
- le type IA, dont les signes cliniques s'installent entre la naissance et 15 jours de vie par une atteinte motrice sévère subaiguë, des troubles de la succion-déglutition attestant d'une atteinte bulbaire, une détresse respiratoire.
- le type IB avec début de symptômes avant l'âge de 3 mois, ce qui implique une tenue de tête non acquise
- le type IC débutant entre 3 et 6 mois avec la possibilité de contrôle de la tenue de tête, souvent dénommé « I bis » par les praticiens français.

Les types I précoces (IA et IB) se caractérisent par la gravité et la progressivité de l'insuffisance respiratoire et par l'atteinte des fonctions tronculaires conduisant au décès de l'enfant. L'atteinte du tronc cérébral se manifeste par des troubles de la déglutition (à évoquer en cas de stase pharyngée, toux lors des repas, et sélection de l'alimentation), une dysphonie, une voix nasonnée, des fasciculations et une atrophie de la langue, une atteinte faciale, et des troubles vasomoteurs. Certains paramètres morphologiques comme une limitation de l'ouverture maximale de la bouche (définie par une distance inter-incisives inférieure à 35 mm) témoignent d'une atteinte bulbaire. On peut en rapprocher la micro-rétrognathie et un palais hyper-ogival fréquemment rencontré chez les patients de type I. La prévalence de l'atteinte tronculaire a été évaluée à 57% dans une étude rétrospective bicentrique française, plus fréquente dans les types I (84%) et II (57%) que dans les types III (24%). Les troubles dysautonomiques, fréquemment rencontrés chez les patients type I, sont également l'expression de l'implication du tronc cérébral : accès de bradycardie sévères et symptomatiques, fluctuations de la pression artérielle, troubles vasomoteurs marqués lors des variations thermiques, voire troubles vasculaires à l'origine de nécroses distales.

Amyotrophie spinale de type II (intermédiaire)

Rapportée pour la première fois dans cette forme appelée intermédiaire en 1893 par Thompson et Bruce. La première classification en 1961 par Byers et Banker a permis de le dénommer type II. Le développement psychomoteur de ces enfants est considéré comme normal jusqu'à l'âge de 6-8 mois avec une position assise stable sans aide parfois retardée. L'atteinte paralytique prédomine initialement sur les membres inférieurs avec une incapacité à effectuer un retournement dorso-ventral, se mettre en position quatre pattes, ou se tenir debout avec appui. Certains enfants peuvent, dans les cas extrêmes, acquérir une station debout avec aide, voire réaliser quelques pas avec soutien ou appareillage mais jamais de marche autonome, ces fonctions étant perdues par la suite.

Amyotrophie spinale de type III (modéré, ou maladie de Kugelberg-Welander-Wohlfart)

Elle est donc également appelée maladie de Kugelberg-Welander ou amyotrophie spinale juvénile.

Le type III rapporté par Kugelberg et Welander en 1956 décrit une forme « pseudomyopathique » d'amyotrophie spinale avec un âge de début entre 2 et 17 ans. Selon la classification, la maladie survient chez des enfants ayant acquis une marche autonome normale.

Le début des symptômes est variable, survenant après l'âge de 18 mois, mais dont le début est parfois difficile à préciser car insidieux. Il s'agit de difficultés à courir, monter les escaliers, sauter. Les réflexes ostéo-tendineux peuvent être conservés et les CPK plasmatiques élevées. La marche est dandinante et devient ensuite difficile avec une diminution du périmètre puis des chutes, pouvant conduire à la perte de marche. Le tremblement des mains est fréquent, les fasciculations de la langue rares.

Amyotrophie spinale de type IV

Une forme moins courante de la maladie est le type IV (forme adulte), dont les premiers signes apparaissent à l'âge adulte. Cette forme a été rapportée par Pearn en 1978. Elle se définit par un début de la maladie entre la deuxième et troisième décennie. Il s'agit d'une faiblesse initialement de la ceinture pelvienne se révélant par une faiblesse lors de la course, la montée et la descente des escaliers, la marche. La démarche est dandinante. Cette faiblesse affecte par la suite les quatre membres et le tronc.

3.2. Génétique

3.2.1. Diagnostic Génétique

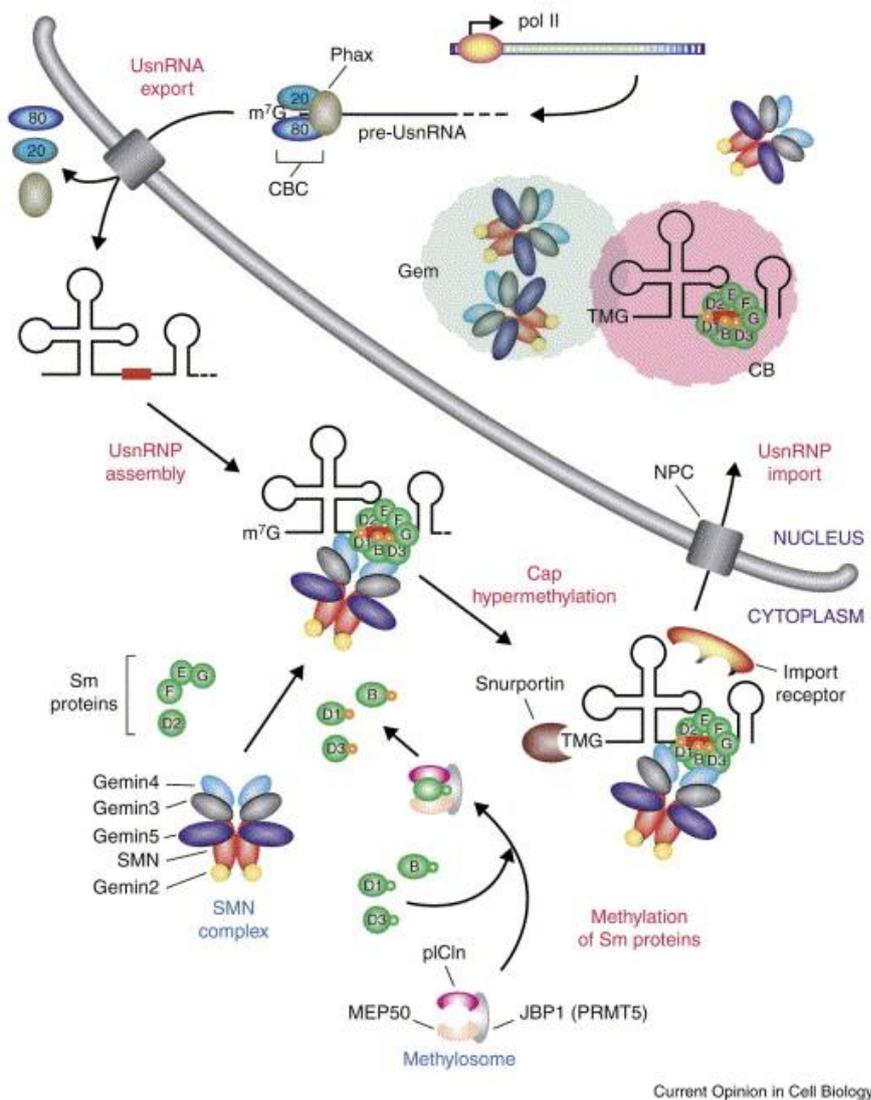
Avec une incidence de 1/6000 naissances soit environ 124 nouveaux cas par an en France, l'amyotrophie spinale infantile constitue la deuxième maladie autosomique récessive de l'enfant la plus fréquente après la mucoviscidose. La fréquence des hétérozygotes dans la population générale est estimée à 1/40 en France, 1/50 aux Etats-Unis, 1/60 en Asie et 1/70 en Afrique.

Le gène responsable de l'ASI a été identifié en 1995 : c'est le gène *SMN1* (*Survival of Motor Neuron*) qui est localisé en 5q11q13 dans une région de 500 Kb qui s'est dupliquée et inversée au cours de l'évolution. Le gène *SMN1*, situé dans l'élément dupliqué télomérique, possède donc un gène copie dans l'élément dupliqué centromérique, le gène *SMN2*, partiellement fonctionnel. Le gène *SMN1* code pour la protéine SMN (*Survival Motor Neuron*). L'ASI résulte d'une inactivation bi-allélique du gène *SMN1*. La sévérité de l'ASI est corrélée au taux de protéine SMN fonctionnelle produite, les formes les plus sévères étant associées à de faibles taux de protéine.

Compte-tenu de l'évolution phylogénétique, les gènes *SMN1* et *SMN2* sont extrêmement homologues et ne diffèrent que par 5 nucléotides. L'une de ces différences nucléotidiques, c.840C>T localisée dans l'exon 7, est une variation synonyme (p.Phe280Phe) qui modifie un site régulateur d'épissage : le gène *SMN1* produit un transcrit pleine longueur incluant l'exon

7 (transcrit FL : « full length », c'est-à-dire pleine longueur) tandis que le gène *SMN2* génère principalement un transcrit sans exon 7 (transcrit $\Delta 7$) mais également une faible proportion de transcrit FL. La protéine produite à partir du transcrit $\Delta 7$ est incapable de s'oligomériser et est instable. Ainsi, la protéine SMN est essentiellement produite par le gène *SMN1* mais également en faible proportion par le gène *SMN2*. L'absence totale de copies des gènes *SMN1* et *SMN2* (génotype 0 *SMN1*; 0 *SMN2*) n'est pas viable. Les patients présentent toujours au moins 1 copie du gène *SMN2* à partir de laquelle une petite quantité de transcrits FL est générée.

La protéine SMN est exprimée de manière ubiquitaire, aussi bien dans les cellules neuronales que non neuronales. Elle est présente dans le cytoplasme et le noyau des cellules. Dans le cytoplasme, la protéine SMN se lie aux protéines gemin pour former le complexe SMN. Ce complexe SMN permet d'assembler les 7 protéines Sm organisées en anneau sur un snRNA (*small nuclear RNA*) pour produire une particule snRNP (*small nuclear ribonucleoprotein*) active. Celle-ci est alors importée dans le noyau activement grâce à la protéine snuportine. Dans le noyau, les snRNP sont assemblés à partir de ces snRNA au sein des corps de Cajal en présence d'autres protéines dont la coïline. Les gems (*gemini of coiled bodies*) correspondent à des corps de Cajal sans coïline. Les snRNP jouent un rôle clé dans le mécanisme de l'épissage. Des anomalies de l'épissage de certains gènes ont été objectivées chez les patients atteints d'ASI. En dehors de son rôle dans la formation des complexes snRNP, la protéine SMN a de nombreuses autres fonctions cellulaires : régulation de la biogenèse de petits RNP nucléaires ou nucléolaires, des particules de reconnaissance du signal et de la télomérase, transport de certains ARNm, réparation de l'ADN, transcription, traduction, synthèse de sélénoprotéines, trafic macromoléculaire, formation de granules de stress, signalisation cellulaire et maintenance du cytosquelette. Chaque tissu a une exigence particulière en protéine SMN en fonction de la variété et l'abondance des partenaires avec lesquels SMN entre en interaction. Deux hypothèses ont été avancées pour expliquer l'atteinte neuromusculaire prédominante de l'ASI. La première suggère qu'en l'absence de protéine SMN, l'altération des complexes snRNP conduit à des anomalies de l'épissage de certains gènes spécifiques qui jouent un rôle clé dans les motoneurones et qui expliquent l'atteinte préférentielle de ces motoneurones. La seconde repose sur la perturbation du transport de certains ARNm dans les neurones, entraînant une réduction des taux de certains transcrits dans l'axone distal (*Figure 1*).



Current Opinion in Cell Biology

Figure 1 : Rôle de la protéine SMN dans la formation des complexes snRNP (d'après Paushkin et al., Curr Opin Cell Biol 2002).

La confirmation du diagnostic d'ASI chez les patients repose sur l'identification des deux évènements mutationnels chez le patient (Tableau 2). Ainsi, 95 % des patients atteints d'ASI présentent une délétion à l'état homozygote du gène *SMN1* ou une conversion génique partielle de *SMN1* par *SMN2* qui correspond au remplacement d'une séquence du gène *SMN1* par celle du gène *SMN2*. Chez 5% des patients, une mutation ponctuelle intragénique sur un allèle est associée à une délétion ou une conversion génique sur le second allèle. Enfin, d'exceptionnels cas de mutations ponctuelles à l'état homozygote ont été décrits dans des familles consanguines.

Génotype <i>SMN1</i> observé	Fréquence estimée
<i>Délétion homozygote</i>	95 %
<i>Délétion hétérozygote + mutation ponctuelle</i>	5 %
<i>Mutation ponctuelle + mutation ponctuelle</i>	<<1 %

Tableau 2 : Génotypes au locus *SMN1* des sujets atteints d'ASI

Sur le plan technique, la duplication de cette région en 5q11q13 complique les approches techniques. Les différences nucléotidiques qui existent entre les gènes *SMN1* et *SMN2* sont mises à profit pour distinguer ces deux gènes pour le diagnostic moléculaire de l'ASI. Les méthodes qualitatives permettent uniquement la détection des délétions à l'état homozygote du gène *SMN1* (et sont, en particulier, utilisées pour le diagnostic prénatal) tandis que les méthodes quantitatives permettent de déterminer le nombre de copies des gènes *SMN1* (délétion à l'état homozygote ou hétérozygote pour le conseil génétique) et *SMN2* (pour les patients). Aucune des méthodes actuellement disponibles ne peut préciser si les copies du gène *SMN1* sont localisées en *cis* (sur le même chromosome) ou en *trans* (sur chaque chromosome). Par ailleurs, les méthodes qui déterminent le nombre de copies de ces gènes ne sont pas les mêmes que celles qui identifient les mutations ponctuelles.

La structure génomique particulière de cette région génomique en 5q11q13, caractérisée par cet élément répété inversé, favorise la survenue de délétions et duplications, expliquant 1) la fréquence des délétions *de novo* du gène *SMN1* et 2) le nombre variable de copies des gènes *SMN1* et *SMN2*. De fait, une délétion *de novo* est mise en évidence chez 2% des patients. Par ailleurs, le nombre de copies des gènes *SMN1* et *SMN2* est très variable d'un individu à l'autre. Ainsi, 10% des sujets dans la population générale ont une délétion à l'état homozygote du gène *SMN2* sans aucune expression phénotypique. Le mécanisme de conversion génique de *SMN1* par *SMN2* explique l'augmentation du nombre de copies du gène *SMN2* chez certains patients. Cette augmentation du nombre de copies du gène *SMN2* permet la production d'une plus grande quantité de transcrit FL et est donc associée à une atténuation du phénotype. Le gène *SMN2* constitue donc le principal gène modificateur de l'ASI (voir paragraphe corrélation génotype-phénotype). Ceci sous-tend les nouvelles stratégies thérapeutiques récemment développées qui visent à augmenter la production de la protéine SMN à partir du gène *SMN2* (par modulation de l'épissage au moyen d'oligonucléotides antisens ou de molécules apparentées) ou par administration du gène *SMN1* sauvage (par thérapie génique)(voir paragraphe essais thérapeutiques). Ceci explique aussi pourquoi, au sein de fratries, les enfants auront le même type d'ASI, dans l'immense majorité des cas.

En pratique :

- Chaque patient doit être en possession d'un compte-rendu d'analyse qui confirme le diagnostic d'ASI sur des bases moléculaires par l'inactivation bi-allélique du gène *SMN1*. Notamment, en cas d'absence de délétion à l'état homozygote du gène *SMN1*, des techniques spécifiques doivent être déployées pour caractériser les mutations ponctuelles du gène *SMN1*.
- Chaque patient doit être en possession d'un compte-rendu d'analyse qui précise le nombre de copies du gène *SMN2*
- Si le patient est décédé, il reste possible de confirmer indirectement le diagnostic d'ASI sur des bases moléculaires par la caractérisation d'une délétion à l'état hétérozygote du gène *SMN1* chez ses deux parents.

Ce nombre variable de copies des gènes *SMN1* a également un impact pour la prise en charge des apparentés dans le cadre du conseil génétique. En effet, l'existence de 3 copies du gène *SMN1* signifie l'existence d'une duplication en *cis* du gène *SMN1*. La fréquence des duplications en *cis* du gène *SMN1* peut varier en fonction de l'origine ethnique. Elle est notamment plus importante en Afrique. Dans les familles ASI, une duplication en *cis* du gène *SMN1* peut masquer une délétion hétérozygote du gène *SMN1*. En effet, si l'apparenté est porteur de 2 copies du gène *SMN1*, il ne peut être exclu qu'il ait hérité de la délétion familiale du gène *SMN1* sur un allèle et d'une duplication en *cis* du gène *SMN1* sur le second allèle (génotype 2+0). L'analyse moléculaire est totalement incapable de détecter ce génotype qui constitue un piège pour le conseil génétique des familles (voir le paragraphe conseil génétique).

3.2.2. Corrélation génotype-phénotype

Il existe une très grande variabilité dans la sévérité des différents tableaux cliniques associés aux mutations du gène *SMN1*. Cette variabilité est expliquée en grande partie par la présence d'un gène modificateur, le gène *SMN2*. Les gènes modificateurs représentent des cibles thérapeutiques potentielles et la connaissance de ces gènes et de leurs rôles est un enjeu important pour l'élaboration de stratégies thérapeutiques dans l'ASI.

Le gène *SMN2*, principal gène modificateur de l'ASI

Le nombre de copies du gène *SMN2* est variable d'un individu à un autre, allant de 0 à 4, plus rarement 5 copies. La présence d'un grand nombre de copies du gène *SMN2* chez des individus porteurs d'une délétion du gène *SMN1* est expliquée par un phénomène de conversion génique par lequel le gène *SMN2* sur l'élément centromérique remplace le gène *SMN1* sur l'élément télomérique. Le gène *SMN2* permet la production d'une faible quantité

de protéine SMN fonctionnelle. Chez les patients atteints d'ASI, ce faible taux ne compense que partiellement l'absence du gène *SMN1*. Plus le nombre de copies du gène *SMN2* est élevé, plus la production de protéine SMN fonctionnelle est importante et moins le phénotype est sévère. De fait, il existe une certaine corrélation entre le nombre de copies du gène *SMN2* et le type d'ASI. Ainsi, 73% des patients atteints d'ASI type I ont 2 copies du gène *SMN2*, 78% des patients atteints d'ASI type II ont 3 copies du gène *SMN2* et parmi les patients atteints d'ASI type III, 49% ont 3 copies du gène *SMN2* et 44% ont 4 copies du gène *SMN2*. Il n'est pas décrit de patient porteur d'une délétion homozygote du gène *SMN1* associée à une délétion homozygote du gène *SMN2*, suggérant que ce génotype n'est pas viable.

Parce qu'il correspond au principal gène modificateur, le gène *SMN2* représente l'une des principales cibles thérapeutiques dans l'ASI. Les stratégies thérapeutiques ciblant le gène *SMN2* visent à moduler l'expression du gène *SMN2* ou à modifier l'épissage du gène pour générer des transcrits plein longueur incluant l'exon 7 et augmenter la production de protéine SMN.

Plusieurs observations cliniques confirment la pertinence de ces stratégies thérapeutiques : 1) identification d'une variation du gène *SMN2*, c.859G>C, qui augmente l'inclusion de l'exon 7 dans le transcrit issu du gène *SMN2* par modification d'un site régulateur d'épissage et qui est associé à une atténuation du phénotype ; 2) identification d'une variation d'épissage du gène *SMN1* qui autorise la production d'une petite quantité de transcrit FL à l'origine d'un phénotype atténué.

Toutefois, la corrélation entre le nombre de copies du gène *SMN2* et la sévérité de la maladie n'est pas absolue. En effet, de rares cas de discordance phénotypique intrafamiliale ont été rapportés. D'autres auteurs décrivent, au sein d'une même fratrie de patients atteints d'ASI et porteurs d'un nombre identique de copies du gène *SMN2*, une évolution variable de la maladie. Ces observations suggèrent l'existence d'autres facteurs modificateurs dans l'ASI.

Autres gènes modificateurs de l'ASI

Le rôle, dans la sévérité de l'ASI, de gènes localisés à proximité immédiate du gène *SMN1*, comme le gène codant pour la protéine NAIP (*Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein*) ou le gène *GTF2H2* codant pour le facteur de transcription p44 n'a pas été démontré.

En 2008, des analyses transcriptomiques réalisées chez des femmes asymptomatiques porteuses d'une délétion homozygote du gène *SMN1* et du même nombre de copies (3 ou 4 copies) du gène *SMN2* que leurs frères ou sœurs atteints, ont mis en évidence une surexpression du gène *PLS3* par rapport à leurs apparentés atteints. Le gène *PLS3* code

pour la plastine 3 qui est impliquée dans la dynamique du cytosquelette d'actine et joue un rôle important dans l'axonogenèse. La surexpression de *PSL3* dans des modèles animaux (souris et zebrafish) corrige le défaut de croissance axonale, confirmant le statut de gène modificateur vis-à-vis de l'ASI pour le gène *PLS3*. Cependant, ces résultats sont controversés. Selon les études, la surexpression de *Pls3* améliore ou n'améliore pas la survie dans des modèles murins d'ASI.

D'autres gènes modificateurs ont été publiés : *CORO1C*, *NCALD*, *CHP1*; mais chacun de ces gènes n'a pas encore fait l'objet de travaux de répliation pour asseoir leur implication dans la modulation du phénotype.

3.2.3. Diagnostic prénatal et diagnostic pré-implantatoire

Diagnostic prénatal et diagnostic pré-implantatoire pour antécédent familial d'ASI

Pour cette maladie de transmission autosomique récessive, le risque de récurrence est de $\frac{1}{4}$ à chaque grossesse justifiant une consultation de génétique. Compte tenu de la fréquence de la délétion à l'état hétérozygote du gène *SMN1* dans la population générale, une consultation de conseil génétique est indiquée chez les apparentés d'une personne atteinte d'ASI. L'objectif est de préciser le risque qu'ont ces apparentés d'avoir un enfant atteint d'ASI.

Pendant cette consultation, à cette étape d'information en amont de toute grossesse seront expliqués le déroulement d'un diagnostic prénatal, d'un diagnostic pré-implantatoire, d'une procédure d'adoption.

En pratique, pour le diagnostic prénatal, une biopsie de trophoblaste est réalisée entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée. Le diagnostic direct consistant à rechercher la délétion à l'état homozygote du gène *SMN1* est couplée au diagnostic indirect qui explore la ségrégation des allèles morbides dans la famille au moyen de marqueurs microsatellites. Parallèlement, l'analyse des marqueurs microsatellites permet d'exclure toute contamination maternelle du prélèvement foetal. Pour un diagnostic préimplantatoire, le contact est pris avec l'un des 5 centres agréés pour le diagnostic préimplantatoire (Paris, Strasbourg, Montpellier, Nantes et Grenoble).

Le compte rendu doit répondre exclusivement à la question posée : le fœtus est-il sain ou atteint ? Il n'est pas souhaitable d'exprimer clairement dans les commentaires si le fœtus est homozygote pour l'allèle normal ou hétérozygote sain.

De façon intrigante, le nombre de fœtus sains est plus important que ce qui est attendu. Ainsi, dans une étude italienne, sur 314 fœtus analysés, 95 étaient homozygotes pour l'allèle normal (30,3% au lieu des 25% attendus), 154 étaient hétérozygotes (49%) et 65 étaient homozygotes pour l'allèle délété (20,7% au lieu des 25% attendus). Cette observation est

également observée par l'Agence de la Biomédecine sur la base des bilans annuels d'activité de diagnostic prénatal pour l'ASI en France.

Diagnostic prénatal sur signes d'appel échographiques

L'ASI de type 0 correspond à une forme rare (3,5% de l'ensemble des types d'ASI) et qui débute constamment en période anténatale. Les signes qui peuvent être notés en anténatal sont :

- une hypomobilité fœtale au troisième trimestre de la grossesse (56%)
- parfois associée un hydramnios (rare)
- dans le contexte d'une nuque épaisse (50%) à caryotype normal détectée au 1^{er} trimestre
- une malformation cardiaque (difficile à détecter en anténatal mais présente chez 75% des enfants de type 0 à la naissance)
- des rétractions articulaires au 3^{ème} trimestre (difficiles à détecter en prénatal mais présentes chez quasiment tous les enfants à la naissance). Les malpositions des extrémités découvertes au 2^{ème} trimestre de la grossesse ne correspondent pas à une ASI liée au gène *SMN1*

Aucun signe n'est suffisamment sensible et spécifique pour définir un arbre décisionnel permettant d'améliorer le diagnostic de l'ASI de type 0. Mais l'association d'une diminution des mouvements fœtaux actifs en fin de troisième trimestre à au moins un des signes cités précédemment, en particulier une cardiopathie malformative, peut justifier la recherche d'une ASI de type 0. La chronologie de l'ASI type 0, à savoir la fin du troisième trimestre de grossesse, rend en pratique délicate la réalisation d'une interruption thérapeutique de grossesse, de facto très tardive, d'autant qu'aucun des signes d'appel prénatal n'est spécifique.

En pratique, il est possible soit de rechercher la délétion à l'état homozygote du gène *SMN1* chez le fœtus, soit de rechercher la délétion à l'état hétérozygote du gène *SMN1* chez ses deux parents.

Diagnostic prénatal non invasif

Les premiers essais de diagnostic prénatal non invasif remontent à 2003 et reposaient sur l'isolement de cellules fœtales circulantes dans le sang maternel suivi d'une analyse sur cellule unique. Mais depuis l'émergence du séquençage à haut débit, d'autres technologies semblent plus prometteuses. Récemment, des résultats intéressants ont été publiés sur une petite cohorte de 6 femmes enceintes avec antécédent familial d'ASI et 10 femmes contrôle sans antécédent familial d'ASI . Après extraction de l'ADN fœtal circulant dans le sang

maternel, enrichissement par capture des variants localisés dans un intervalle de 6 Mb autour du gène *SMN1* et séquençage massif en parallèle, les haplotypes chez le fœtus sont reconstitués par comparaison avec les résultats obtenus chez les parents et le cas index. D'autres approches reposant sur la détection de l'altération génétique causale (diagnostic direct) seront vraisemblablement rapidement disponibles et offriront une alternative au diagnostic prénatal invasif aux couples ayant un antécédent familial d'ASI.

3.2.4. Dépistage néonatal

Jusqu'à l'émergence d'une thérapie à effet partiellement curatif pour l'ASI, il apparaissait non éthique de proposer un dépistage néonatal. Depuis l'apparition de thérapies innovantes, cette position est rediscutée. Ce dépistage néonatal n'est pas organisé en France en 2020. Des études pilotes ont lieu dans différents pays pour évaluer l'acceptation du test sur le plan psychologique et éthique aussi bien que son impact économique. Ainsi, dans l'état de New-York, sur une cohorte de 3826 individus sans antécédent familial d'ASI, 93% ont accepté le dépistage néonatal. Les parents qui ont accepté ont pris en considération l'intérêt de ce diagnostic présymptomatique pour améliorer la prise en charge de leur enfant mais également la possibilité de prendre en compte cette information pour les prochaines grossesses. Ceux qui ont refusé ont mis en avant l'impact négatif potentiel sur la cohésion de la famille.

3.3. Annonce diagnostique

Elle est nécessairement préparée, préalablement réfléchie, et sera réalisée par un médecin aguerri à cette pathologie (au sein d'un centre de compétence ou de référence). Elle réclame de la part du médecin du temps et une certaine neutralité bienveillante.

L'annonce diagnostique doit pouvoir apporter le diagnostic et en préciser la gravité, son évolutivité prévisible telle qu'elle est connue dans l'histoire naturelle, et être associée à un projet de prise en charge, quel qu'il soit. Les différentes options thérapeutiques seront abordées, et mises en réflexion avec les parents et avec d'autres professionnels (dont le comité d'évaluation pour les thérapies innovantes).

On proposera des consultations rapprochées pour fractionner les informations et reprendre les explications. L'annonce diagnostique sera faite aussi à l'enfant avec des mots appropriés à son âge.

Il est utile de proposer un soutien psychologique à la famille, pour favoriser un espace de parole et lui permettre d'exprimer ses émotions.

3.4. Diagnostics différentiels

Les caractéristiques cliniques sont primordiales pour l'orientation diagnostique et l'aide au diagnostic différentiel. Il est important de retenir pour l'amyotrophie spinale infantile:

- l'hypotonie est globale
- la préservation de la vivacité du regard ce qui exclut l'origine neurologique centrale
- la présence de fasciculations linguales et d'un tremblement des extrémités
- un balancement thoraco abdominal pour le type 1 témoignant de l'atteinte des muscles intercostaux et respect du diaphragme

Les principaux diagnostics différentiels de l'amyotrophie spinale infantile de type 1 à évoquer sont

- Spinal Muscular Atrophy and Respiratory Distress 1 (SMARD-1 lié aux mutations du gène *IGHMBP2*): le déficit moteur ici est à prédominance distale et surtout au niveau des membres supérieurs, il existe une insuffisance respiratoire précoce liée à une paralysie diaphragmatique entre 6 semaines et 6 mois de vie. Sur le plan paraclinique, on note une surélévation de la coupole diaphragmatique à la radiographie pulmonaire et, à l'EMG, une absence d'atteinte sensitive.
- Myopathie congénitale, dystrophie musculaire congénitale: l'hypotonie est globale mais, là encore, l'absence de fasciculations linguales, de tremblement des extrémités et la préservation de l'atteinte diaphragmatique redressent le diagnostic. Dans certaines dystrophies musculaires congénitales, il existe une atteinte cérébrale et oculaire, sur le plan biologique une élévation marquée des CPK dans les formes précoces par déficit en mérosine.
- Syndrome de Prader Willi : l'hypotonie est profonde précoce mais associée à une dysmorphie faciale caractéristique (front haut et étroit, rétraction bitemporale, yeux en amandes, bouche en chapeau de gendarme) et absence de fasciculations linguales.
- Maladie de Steinert congénitale : l'hypotonie est à prédominance axiale associée à une atteinte sévère de la face avec hypomimie et chute de la mâchoire.
- Maladie de Pompe : l'hypotonie est globale mais la radiographie pulmonaire révèle une cardiomégalie et le bilan biologique une élévation des CK.
- Syndrome myasthénique congénital : défaillance respiratoire et bulbaire, en particulier troubles de la déglutition, sur une hypotonie globale de fond. Le ptosis et l'ophtalmoplogie, inconstants, peuvent compléter le tableau. Absence de fasciculations linguales.

Les diagnostics différentiels de l'amyotrophie spinale infantile de type 2 sont

- Myopathie congénitale, dystrophie musculaire congénitale mais qui sont écartées sur les mêmes arguments cliniques que le type 1, l'absence d'atteinte diaphragmatique également. Dans la dystrophie musculaire congénitale, on note la présence d'une hyperlaxité et d'une raideur rachidienne.
- La neuropathie motrice distale héréditaire également dénommée amyotrophie spinale distale ou CMT spinal : il s'agit là d'une faiblesse motrice avec amyotrophie distales prédominantes aux membres inférieurs, une aréflexie le plus souvent achilléenne. Il n'y a pas de fasciculation linguale ni de tremblement fin des extrémités. Sur le plan électrophysiologique, il y a une absence d'atteinte des voies sensibles.

Concernant l'amyotrophie spinale infantile de type 3

- une dystrophie musculaire des ceintures peut être discutée : l'atteinte des ceintures à prédominance pelvienne associée à une aréflexie achilléenne avec conservation des rotuliens et l'élévation modérée des CK peut alors prêter à confusion. L'EMG redresse rapidement le diagnostic.

4. Recommandations générales pour le suivi et la prise en charge

Les progrès techniques et thérapeutiques réalisés dans la limitation des conséquences de la maladie ont permis d'améliorer son pronostic. Il tient à un accompagnement en équipe pluridisciplinaire qui doit être débuté le plus précocément possible, personnalisé et adapté en fonction de la sévérité et de l'âge du patient. Une prise en charge **en équipe multidisciplinaire** est indispensable. La **coordination par un pédiatre ou neurologue** référent permet de mieux définir le projet thérapeutique et facilite la mise en place et l'articulation des interventions thérapeutiques. Les équipes soignantes ou les familles peuvent bénéficier de la **collaboration et assistance d'associations de malades** sur des aspects spécifiques.

Un **suivi régulier** est nécessaire pour repérer précocement les atteintes (respiratoires, neuro-orthopédiques, digestives et nutritionnelles) et réaliser des **interventions préventives** ou thérapeutiques avant que les complications ne soient fixées ou irréversibles. Une **surveillance de la tolérance et confort des appareillages** est aussi nécessaire.

Un projet thérapeutique doit être défini le plus rapidement possible, **personnalisé** et **adapté** en fonction de la sévérité, l'âge et l'évolution du patient.

Il sera réajusté en fonction de l'évolution.

Des registres nationaux et internationaux colligent les informations médicales de patients atteints d'ASI. Leur analyse sera fondamentale pour améliorer nos connaissances et nos pratiques en terme de bénéfices pour les patients : épidémiologie, outils de suivi, facteurs pronostiques cliniques et génétiques, critères de mise en place et d'arrêt des traitements innovants, tolérance et efficacité de différentes interventions thérapeutiques.

4.1. Liste des professionnels impliqués

Ce travail d'équipe est réalisé au sein des centres de compétence ou de référence pour les maladies neuromusculaires. Il implique différents professionnels médicaux et paramédicaux, en fonction des besoins du patient : neuropédiatre ou neurologue, médecin de rééducation fonctionnelle, pneumologues ou pneumopédiatres, chirurgien orthopédiques, stomatologues et orthodontistes, gastro-entérologues, ORL, anesthésistes-réanimateurs, généticien clinicien, orthoprothésistes, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, psychomotriciens, psychologues, diététiciens, orthoptistes, infirmiers, podologues, assistants de vie scolaires et assistants de vie à domicile, prestataires de service (ventilation, nutrition entérale, traitements intercurrents, infirmier à domicile), associations de patients.

Egalement des équipes support peuvent relayer à certains moments la prise en charge : service de soins et de rééducation, hospitalisation à domicile, équipes mobiles de soins palliatifs.

Le suivi est avant tout clinique : il permet de repérer les atteintes orthopédiques, respiratoires et nutritionnelles, de surveiller l'efficacité et l'acceptabilité des appareillages. Chez l'enfant il prend en compte de façon systématique les mensurations et paramètres de croissance (poids, taille, PC et périmètre thoracique au niveau des mamelons).

5. Particularités du suivi et de la prise en charge des ASI types I précoces et sévères

Les formes précoces sont marquées par la gravité et la progressivité de l'insuffisance respiratoire et par l'atteinte des fonctions du tronc cérébral (suction, déglutition, phonation et malaise grave), conduisant au décès de l'enfant. Il est important que des praticiens familiers de cette maladie soient référents dans la conduite de cette prise en charge, tout en composant avec l'offre de soins proche du domicile parental.

Une enquête rétrospective multicentrique française avant l'arrivée des nouvelles thérapies avait repris l'évolution de 222 enfants sur 20 ans : alors que l'âge moyen des premiers signes était de 2.1 mois, l'âge moyen au décès était de 8.1 mois. Dans cette série, 10% des enfants étaient décédés de mort subite, probablement du fait d'une dysfonction aiguë du tronc cérébral.

Ce chapitre s'attache à décrire la prise en charge des enfants dont la précocité et la sévérité clinique de la maladie au moment du diagnostic ne retient pas l'indication de l'utilisation des thérapies innovantes.

La prise en charge respiratoire associe le drainage des voies aériennes, le traitement des infections, et les aides techniques à la ventilation.

Le drainage manuel des voies aériennes est privilégié chez les petits nourrissons. Il est réalisé par un kinésithérapeute et nécessite aussi des aspirations nasopharyngées. La fréquence des séances peut être plurihebdomadaire selon les besoins et elles peuvent être réalisées de façon préventive. Les parents peuvent être formés à l'utilisation d'un aspirateur à sécrétions au domicile, afin de l'utiliser autant que nécessaire. L'utilisation d'appareils de pression positive (cough-assist, alpha 200 ou 300) pour le désencombrement est difficile voire peu adapté chez les tout petits en raison de leur impossibilité de collaboration, de leur fatigabilité ou par le risque accru de complications cardiorespiratoires du fait de l'instabilité bulbaire. La prévention et le traitement des infections respiratoires reposent sur l'utilisation d'une antibiothérapie précoce en cas d'infection respiratoire ou d'encombrement. L'efficacité d'une antibiothérapie continue préventive n'a pas fait l'objet d'études spécifiques. On veillera à ce que les vaccinations soient à jour (haemophilus, coqueluche, pneumocoque et grippe). L'utilisation du palivizumab (Synagis®) en prévention des infections à virus respiratoire syncytial (VRS) pourra être discutée mais n'est pas d'usage systématique.

L'oxygénothérapie sera utilisée pour pallier l'hypoxie et éviter l'apparition d'une cyanose, à faible débit (afin d'éviter d'augmenter l'hypercapnie par carbonarcose) : en hospitalisation lors des décompensations respiratoires quand le support ventilatoire n'est pas suffisant, à

domicile pour des soins palliatifs en fin de vie. L'oxygène au long cours peut provoquer un dessèchement des voies aériennes.

L'utilisation de la ventilation non invasive (VNI) est à discuter au cas par cas : elle peut permettre de prendre en charge une atteinte respiratoire aiguë pour « passer un cap ». Elle est à rediscuter en cas d'évolution vers une dépendance ventilatoire chronique. La VNI n'est pas utile et est contre-indiquée en cas de dysfonction bulbaire et n'empêche pas le décès de l'enfant. En France, elle reste peu utilisée dans un cadre palliatif (7%).

La ventilation invasive de long terme (par trachéotomie) n'est pas appropriée aux formes sévères d'amyotrophie spinale de type 1, du fait de la paralysie extrême et progressive de leurs différentes fonctions (motrices, faciale, phonation) selon une position consensuelle sur le plan international.

Sur le plan digestif et nutritionnel, il conviendra de dépister les troubles de la déglutition (par l'interrogatoire et l'observation) et de veiller à ce que l'enfant reçoive des apports alimentaires suffisants. On veillera en particulier au risque de fausse-routes et d'inhalation (alimentaire, salivaire). Une adaptation des textures et un épaississement des liquides favorisera la déglutition. Lorsque les rations alimentaires deviennent insuffisantes, on pourra utiliser une sonde naso-gastrique en relai ou en complément d'une alimentation orale. Dans ce cas, l'adaptation du type de lait dépendra des besoins caloriques et de la tolérance digestive propre à chaque enfant. Les préparations infantiles de lait 1^{er} et 2^{eme} âge peuvent être maintenues en lien avec un diététicien. L'utilisation d'une gastrostomie dans un contexte palliatif reste rare en France (environ 3,4 %). La scopolamine (en patch, ou éventuellement solution IV donnée per os) peut être utilisée en cas d'hypersalivation. Etant donné le poids de l'enfant, on utilise le plus souvent ¼ ou ½ patch (patch à plier, à ne jamais couper), à renouveler toutes les 72h. Avec la scopolamine, on veillera à ce que les sécrétions salivaires ne deviennent pas trop épaisses ou collantes, rendant dans ce cas les aspirations des voies aériennes supérieures et bronchiques plus difficiles. Le traitement de l'hypersalivation par injections de toxine botulique est contre-indiqué car il risque d'aggraver d'avantage la dénervation bulbaire existante et la déglutition.

L'atteinte dysautonomique peut aussi, en cas de virose intercurrente, lors d'un décubitus dorsal prolongé, ou d'un autre stress, être à l'origine d'une dilatation aiguë gastrique : elle se manifeste par des douleurs abdominales intenses, des vomissements répétés à l'origine en quelques heures d'une déshydratation sévère, corrélée à une acidose métabolique avec hypoglycémie. Cette complication survient quel que soit l'âge et la trophicité de l'enfant et impose une réhydratation intra-veineuse en urgence.

La prise en charge de la douleur et le souci d'un confort permanent sont également des objectifs prioritaires. Les enfants présentant un type I précoce développent des signes d'inconfort, probablement d'origine multifactorielle, secondaire à l'immobilisation, aux fausses-routes, à l'encombrement et à la dyspnée progressive. L'inconfort peut se traduire par un geignement, intermittent au départ puis quasi permanent. L'alternance des positionnements et les traitements antalgiques soulagent ces symptômes : en raison de l'efficacité faible du paracétamol, on préférera l'utilisation de l'amitriptyline (0.5 à 1 mg/kg/jour, 1 goutte = 1 mg) et/ou des morphiniques.

Une installation confortable de l'enfant sera recherchée avec l'aide des médecins rééducateurs, ergothérapeutes, psychomotriciens ou kinésithérapeutes : installation dans un cosy ou un transat avec des mousses sur mesure, utilisation de matelas gel ou à mémoire de forme, transat de bain, techniques de portage adaptées. Au fur et à mesure de l'évolution de la pathologie et du fait de la paralysie progressive des muscles intercostaux, la position allongée (dos ou côté) est la mieux supportée et doit être privilégiée afin de diminuer la fatigue du diaphragme qui est le muscle respiratoire le plus respecté.

La prise en charge de la fin de vie doit être évoquée assez tôt afin de convenir avec les familles, lorsque cela est possible, de directives anticipées à ce sujet. Une étude questionnant le souhait des familles sur le lieu souhaité du décès de leur enfant a montré que la moitié des parents étaient en faveur d'un décès au domicile de leur enfant. Les signes d'inconfort et les douleurs seront soulagés par des morphiniques, utilisables per os, en patch transcutané. La morphine pouvant occasionner une constipation et/ou des épisodes de rétention d'urines, un traitement régulateur du transit lui sera associé.

La dyspnée pourra être soulagée par du midazolam, que l'on peut donner per os (en continu sur une sonde naso-gastrique), ou par perfusion sous-cutanée. Les signes d'anxiété liés à l'asphyxie seront soulagés par de préférence par des benzodiazépines : midazolam ou autre anxiolytique (bromazepam, alprazolam) +/- morphine per os.

La voie d'abord utilisée pour délivrer les thérapeutiques médicamenteuses sera la plus simple et la moins invasive possible : la voie per os sera préférée aux voies sous cutanée ou intraveineuse. Il est également possible d'utiliser la voie intra-rectale (midazolam) en cas d'iléus majeur.

L'accompagnement des familles doit être planifié, plusieurs études ayant démontré l'importance du soutien accordé aux familles dans la prise en charge de ces patients. Dans une étude australienne, les parents rapportent l'expérience traumatique du diagnostic, les sentiments de pertes et d'impuissance mais aussi le sentiment de responsabilité et le contrôle retrouvé en prenant des décisions concernant la vie et la mort de leur enfant. Un

soutien émotionnel et psychologique sera proposé dès l'annonce diagnostique aux parents et à la fratrie de l'enfant atteint.

6. Suivi et prise en charge neuro-orthopédique

Comme dans toutes les affections caractérisées par une hypomobilité et une faiblesse musculaire, il existe dans l'amyotrophie spinale infantile des conséquences orthopédiques lors de la croissance avec l'installation de déformations articulaires progressives atteignant l'axe et les membres. Les déformations sont d'autant plus importantes qu'il s'agit d'une forme sévère de la maladie, à début précoce.

Ces déformations orthopédiques sont également à l'origine d'inconfort voire de douleurs qui sont très fréquentes dans cette population, jusqu'à 60% des patients et aggravées lors des transferts, soins de *nursing* ou prises en charge rééducatives.

6.1. Description

Déformations articulaires et rétractions

Les rétractions articulaires sont fréquentes chez les patients atteints d'ASI en raison d'une hypomobilité avec diminution de l'amplitude des mouvements, d'un positionnement statique prolongé et d'un déséquilibre musculaire agoniste-antagoniste. Il s'agit classiquement pour les membres supérieurs des attitudes spontanées en inclinaison ulnaire responsables à terme de rétractions et de gêne fonctionnelle en particulier pour la conduite du fauteuil roulant électrique (FRE) ou le contrôle de l'environnement. Des flessum de coudes peuvent également s'installer. Au niveau des membres inférieurs, les déformations en équin au niveau des chevilles sont les plus fréquentes, plus ou moins associées à des déformations dans le plan frontal (valgus > varus), ainsi que l'apparition de flessum de genoux et de hanches rendant difficile la verticalisation orthopédique.

Excentration et luxation de hanche

L'instabilité de la hanche avec excentration de la tête fémorale progressive puis luxation est fréquente, principalement chez les patients non marchants. Elle pose rarement des problèmes d'installation. Les déformations les plus classiques en lien avec la position « batracôïde » sont la rotation externe de hanche et la rétraction des tenseurs des fascias lata. Le flessum de hanche et la limitation d'adduction sont fréquents avec des conséquences sur les installations en position assise, debout et couchée.

Déformation de la cage thoracique

L'insuffisance musculaire thoracique entraîne une déformation progressive des côtes, de type verticalisation progressive (semblable à la fermeture d'un parapluie), qui peut être majoré par la scoliose.

Déformations du rachis

La faiblesse des muscles paravertébraux est responsable d'une scoliose hypotonique, avec une évolution continue tout au long de l'enfance. Les troubles dans le plan sagittal, en particulier la cyphose thoracique, se développent également chez la plupart des patients à un degré variable. Les déformations du rachis doivent être appréhendées de façon conjointe aux déformations du bassin et des hanches (du fait du risque majeur d'obliquité pelvienne parfois associée aux luxations de hanches).

60 à 90% des patients atteints d'ASI de type I et II développeront une scoliose contre environ 50% pour les patients de types III. Chez les enfants types II, la scoliose commence habituellement aux alentours de 3 ans. Chez les patients de type III, les déformations rachidiennes surviennent plus volontiers après la perte de marche.

L'inspection de la colonne vertébrale doit être effectuée lors de chaque examen. Lorsque la cyphoscoliose est détectée (examen en posture assise ou debout, le tronc fléchi en avant) les radiographies de la colonne vertébrale doivent être réalisées dans la position correspondant au meilleur niveau moteur réalisé par l'enfant seul (debout chez un marchant, assis chez un enfant capable de tenir assis, sinon couché). Ces radiographies permettent de quantifier et de suivre par la mesure de l'angle de Cobb (*Figure 2*) l'étendue de la déformation vertébrale. L'angle de Cobb obtenu en position assise en corset peut être utilisé dans le suivi pour mesurer l'efficacité du corset sur la déformation.

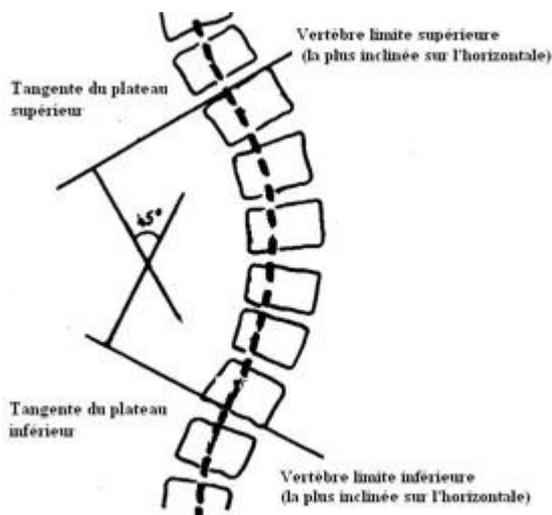


Figure 2 : Mesure de l'angle de Cobb pour le suivi des scolioses

Fragilité osseuse et fractures

L'immobilisation est responsable d'une ostéoporose, à l'origine de douleurs ou de fractures. Les fractures sont fréquentes chez les enfants atteints d'ASI de type I et II mais également chez les patients atteints d'ASI de type III ambulatoires (à l'adolescence), ces fractures étant parfois responsables de la perte de marche en cas d'immobilisation consécutive prolongée. La surveillance de la masse osseuse est réalisée par la mesure de densité osseuse (MDO) dont la fréquence dépendra des symptômes cliniques et des facteurs de risque. La technique d'ostéodensitométrie de référence est l'absorptiométrie biphotonique aux rayons X. Une première MDO est généralement réalisée lors de la première fracture spontanée. Elle peut être aussi discutée en cas de douleurs diffuses à l'habillage ou lors des manipulations quotidiennes.

6.2. Echelles d'évaluation fonctionnelle motrice

Les capacités motrices peuvent être évaluées plus précisément par des échelles d'évaluation motrice : celles-ci sont adaptées à l'âge, au type d'ASI et au statut fonctionnel des patients. Elles reflètent plus volontiers les conséquences de la maladie sur la participation des patients aux activités de la vie quotidienne.

Certaines échelles sont spécifiques de l'ASI c'est-à-dire développées dans cette affection :

- The Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND)
- the Hammersmith motor function scale (HFMS)
- Upper Limb Module (ULM)
- Revised Uppel Limb module (RULM)

D'autres sont plus « génériques » mais validées également dans l'ASI :

- Mesure de la Fonction Motrice MFM appliquée dans d'autres maladies neuromusculaires
- Hammersmith Infant Neurological Exam HINE appliquée dans des affections non neuromusculaires

Les tests chronométrés dont le test de marche de 6 minutes (6 MWT) sont maintenant identifiés comme une mesure précise et fiable de la fatigue dans cette affection.

La figure 3 représente les échelles et tests utilisables en clinique comme en recherche pour une évaluation longitudinale des patients, fonction du type d'ASI.

Ces évaluations peuvent être effectuées tous les ans, ou de façon plus rapprochée en cas de questionnement autour d'une thérapie.

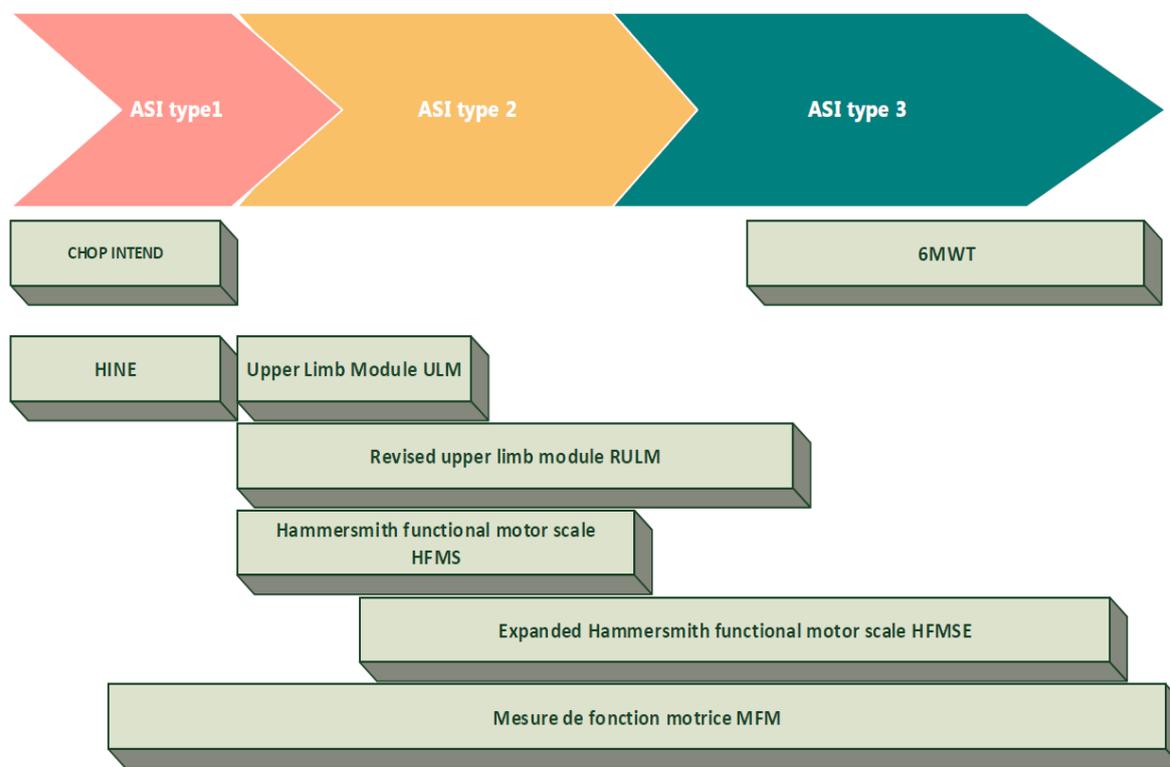


Figure 3 : Echelles d'évaluation motrice utilisables en fonction du type d'amyotrophie spinale

6.3. Prise en charge en kinésithérapie motrice

La prise en charge kinésithérapique est essentielle et s'intègre pleinement dans la prise en charge globale des ASI. La durée des séances doit prendre en compte les temps liés aux transferts, à l'installation, à la diminution de l'autonomie pour les patients non marchants et aux besoins spécifiques liés à cette pathologie.

La kinésithérapie motrice permet de prévenir au maximum les conséquences neuro-orthopédiques de la maladie, de limiter les douleurs et d'optimiser la fonction et le confort dans l'installation assise, couchée et debout.

Les séances de kinésithérapie peuvent s'effectuer « à sec », c'est dire de façon classique sur table ou bien en balnéothérapie (en piscine). La balnéothérapie, par un travail en eau chaude, permet un travail actif en apesanteur et améliore la relaxation musculaire ainsi que les phénomènes douloureux.

Une séance de rééducation motrice se compose de différentes étapes : massages, mobilisations et étirements. Le massage peut être utilisé pour prendre contact avec le patient, diminuer les rétractions éventuelles (massage décontractant), améliorer l'état circulatoire (massage circulatoire) et son transit intestinal (massage abdominal). Ceci peut être aussi un moyen pour l'enfant de prendre conscience de son corps. Enfin, il peut être à visée de confort et antalgique.

Les mobilisations passives et activo-passives, ainsi que les étirements, préviennent les attitudes vicieuses, les douleurs qu'elles peuvent engendrer et ainsi permettent le maintien d'un schéma moteur. Les rétractions communément rencontrées doivent être prévenues par des actions spécifiques selon les articulations concernées :

- Au niveau des hanches : prévention du fessum et de l'enraidissement en attitude dite en « batracien ». Étirement des fléchisseurs de hanches, des rotateurs externes et des adducteurs de hanches.
- Au niveau des genoux : prévention du fessum par étirement des ischio-jambiers.
- Au niveau des chevilles : prévention du varus et de l'équin, étirement des triceps suraux et des jambiers postérieurs.
- Au niveau des membres supérieurs : prévention du fessum de coude (étirement du biceps brachial et du brachial antérieur), de la déviation ulnaire du poignet (étirement du fléchisseur ulnaire du carpe), de la limitation de la supination (étirement du rond pronateur) et des rétractions des fléchisseurs profonds des doigts.
- Au niveau du rachis cervical : prévention de l'enraidissement de l'inclinaison latérale et de la rotation, prévention de la rétraction du splenius capitis.

La nécessité d'un renforcement musculaire justifie que les patients bénéficient d'une activité physique régulière. Celle-ci permet d'améliorer les capacités à répondre à l'effort (sur les plans musculaire, cardiorespiratoire et métabolique). La littérature montre que la pratique d'une activité physique améliore l'autonomie et maintient voire augmente les aptitudes fonctionnelles (en diminuant la fatigue et en augmentant la résistance à l'effort).

L'objectif est de lutter contre le déconditionnement lié à la sédentarité. Ce travail doit être fait en aérobie, c'est à dire en deçà de 70% de la fréquence cardiaque maximale, et en concentrique, c'est à dire d'intensité moyenne voire faible pour les muscles distaux ou en isométrique pour les muscles du tronc et du cou. Il faut diversifier les pratiques qui doivent rester adaptées aux caractéristiques physiques du patient et à son contexte de vie, prioriser les muscles des fonctions dominantes (retournements, transferts, marche, équilibre, etc...) et respecter la fatigue et le confort (caractère non douloureux indispensable).

Cela peut prendre la forme de programme d'exercices analytiques prenant en compte les muscles des membres mais aussi du tronc et de la tête comme par exemple demander un

étirement axial actif de la colonne vertébrale ou demander un redressement du tronc à partir d'une position penchée en avant.

- Pour les patients non marchants : Les programmes d'exercices qui encouragent l'activité musculaire sont recommandés s'ils ont un effet sur le maintien et l'amélioration de la fonction, de la force, des amplitudes articulaires, de l'endurance, de l'équilibre, des activités de la vie quotidienne et plus largement de la participation sociale. Les exercices recommandés pour les patients capables de tenir assis sont la balnéothérapie, l'hippothérapie, les exercices concentriques et excentriques en conditions aérobie avec ou sans résistance.
- Pour les patients marchants :
Comme pour les patients non marchants, les programmes d'exercices qui encouragent l'activité musculaire sont recommandés en associant également des exercices permettant de travailler l'équilibre en statique et dynamique. Ces programmes d'exercices incluent la marche, le vélo, la natation, l'hippothérapie, le yoga, le travail elliptique.

Ces programmes d'exercices doivent être encadrés par des professionnels de la pathologie (kinésithérapeute ou ergothérapeute) ou des moniteurs d'activités physiques adaptées dans l'idéal.

L'accompagnement en kinésithérapie prend en compte l'état clinique du patient, son évolution et les critères de faisabilité : la durée de chaque séance individuelle recommandée est de 30 minutes, la fréquence des séances allant de 1 à 5 fois/semaine.

Certaines études ont pu montrer que des programmes avec un entraînement physique à sec ou en piscine plus intensif peut influencer positivement la trajectoire naturelle de ces maladies.

6.4. Prise en charge MPR (Médecine Physique et Rééducation)

6.4.1. Les appareillages et installations

A la prise en charge en kinésithérapie, s'associe l'appareillage orthopédique. Celui-ci a pour but de prévenir les enraidissements, d'aider au maintien du squelette, d'améliorer le confort, la mobilité et la fonction et ce, aux différentes positions : assis, couché, debout.

Le port des appareillages (attelles et corset) doit être quotidien.

Une surveillance régulière est de mise pour surveiller les points d'appui.

Prévention et prise en charge des rétractions articulaires

Membres inférieurs

L'utilisation d'orthèses suro-pédieuses limitant l'équin et/ou le varus est quasi systématique.

Les orthèses cruro-pédieuses limitant le flectum de genou et le varus équin du pied sont surtout faisables chez l'enfant petit lorsqu'il n'a pas encore de trop grandes rétractions.

Pour aider au chaussage lors d'une déformation importante des pieds, la réalisation de chaussures orthopédiques est conseillée.

Hanches

Il n'y a pas d'orthèses spécifiques pour les hanches mais on veillera à leur bonne posture : maintien dans l'axe des fémurs et préservation de l'abduction, en position couchée et assise.

Membres supérieurs

Des orthèses pour maintenir en bonne position les poignets et les mains sont réalisables sur mesure ou, dans certains cas, disponibles dans le commerce. Elles sont portées essentiellement la nuit.

Prévention et prise en charge de la scoliose et station assise

Chez le nourrisson, les installations sont principalement tournées vers le confort avec du matériel du commerce ou sur mesure, à visée fonctionnelle et orthopédique : coussins à bille, à mémoire de forme, transat de confort, orthèses de maintien en position horizontale (mousse sculptée ou moulée par exemple). A l'âge théorique de l'acquisition de la station assise, on propose l'installation dans un corset siège avec tablette amovible sur support roulant.

La mise en place d'un corset est recommandée pour posturer le tronc en évitant son effondrement et/ou contenir l'évolutivité de la scoliose chez un enfant en pleine croissance. Il est la plupart du temps nécessaire d'y adjoindre une tétière et une mentonnière pour aider au contrôle de la tête souvent absent ou incomplet. Il n'y a pas de consensus sur le type de corset à utiliser au niveau international, les recommandations françaises vont dans le sens du corset Garchois car il permet un contrôle satisfaisant de la scoliose (corset correcteur) en respectant la fonction respiratoire (*Figure 4*). Il peut être mis en place chez le jeune enfant à partir de l'âge d'un an.

Le corset doit être porté au quotidien, sur un temps indiqué par l'équipe médicale référente.

Les corsets ne sont généralement pas utilisés chez les patients marchants, la scoliose débutant classiquement après la perte de marche dans cette pathologie d'autant qu'ils

peuvent gêner la fonction et limiter les stratégies compensatoires. Ils peuvent au besoin être utilisés pour favoriser la posture assise la journée, ou comme posture orthopédique la nuit.



Figure 4 : le corset Garchois (d'après Catterucia et al 2015). A : corset de type garchois avec pince taille, tétière et mentonnière. B : Mentonnière. C : Tétière.

Le corset seul n'est pas toujours suffisant pour stabiliser la station assise. Il est parfois nécessaire d'y adjoindre différents systèmes adaptés ou sur mesure de type aides techniques de positionnement. Ces installations peuvent être mise en place sur tous les supports de l'enfant (poussette, fauteuil roulant, chaise haute...). Afin de promouvoir la mobilité, on choisira des aides techniques offrant des possibilités de changement de position (bascule d'assise, dossier inclinable) afin de varier les points d'appui.

Installation couchée

L'installation couchée doit aussi être contrôlée avec des installations modulaires (coussins triangulaires, à billes, à mémoire de forme) ou façonnées directement sur le patient, sur mesure ou sur moulage. Elle permet d'allier la posture orthopédique au confort de l'installation couchée compatible avec un sommeil de qualité.

Verticalisation et déambulation

A partir de 18 mois - 2 ans, la verticalisation peut être envisagée même si aucune recommandation internationale n'est disponible à ce sujet.

La verticalisation peut être réalisée dans des appareils fixes, aidée éventuellement d'orthèses de membres inférieurs longues ou courtes. Elle peut parfois être associée à une aide à la déambulation (corset-selle sur châssis roulant ou flèche). Cette verticalisation peut également être envisagée sur le fauteuil roulant électrique (FRE) lorsque l'âge et l'état orthopédique de l'enfant le permet. La verticalisation est recommandée au moins 1 heure 3 fois par semaine avec une fréquence optimale à 1h/jour. Elle permet de (i) faciliter la bonne posture des membres inférieurs, de (ii) favoriser la fonction respiratoire, digestive et circulatoire, (iii) de limiter l'ostéoporose et (iv) promouvoir une bonne posture du tronc. Par ailleurs, elle promeut le développement des relations sociales de l'enfant.

Les recommandations internationales font état de l'utilisation d'attelles longues de fonction pour favoriser la déambulation pour les patients les moins déficitaires (*Knee Ankle Foot Ortheses*), cette pratique étant variable en fonction des centres.

6.4.2. Aides Techniques

Fauteuil roulant

La prescription d'un fauteuil roulant suit les indications neuro-orthopédiques. Le choix d'un fauteuil roulant doit être conduit entre le patient (et/ou sa famille) et des professionnels spécialisés (ergothérapeutes, MPR, neuropédiatre, kinésithérapeute) selon un cahier des charges déterminé en amont. Des essais validés en intérieur et en extérieur sont indispensables avant tout achat.

Les patients non marchants peuvent prétendre à l'utilisation d'un fauteuil roulant (FR) pour leurs déplacements, fauteuil qui sera le plus souvent à propulsion électrique. En effet, la conduite autonome du fauteuil roulant reste un objectif fonctionnel fort pour ces patients. L'utilisation d'un FRE peut être envisagée dès l'âge de 18 mois-2 ans, si le niveau attentionnel et cognitif de l'enfant le permet.

Pour les patients ayant une bonne capacité motrice aux membres supérieures, l'utilisation d'un FR manuel (avec ou sans motorisation amovible) est à proposer, tout en restant attentif

à la fatigabilité provoquée par ce type de propulsion et aux compensations qui peuvent être nécessaires. Le FR manuel est parfois utilisé en complément d'un FRE.

Avant le choix d'un fauteuil, on abordera plusieurs questions : accessibilité et contraintes liées au domicile, à l'école, au lieu de travail et autres lieux de vie, possibilité ou non d'un transport dans un véhicule adapté ou usage des transports en commun, contexte d'utilisation (intérieur/extérieur, occasionnel/ intensif) et le financement.

Pour le positionnement au fauteuil, une bonne stabilité de la station assise est indispensable. L'usage d'un corset pour les enfants ou l'instrumentation du rachis pour les plus grands y contribue largement, avec l'adjonction d'un harnais et de cale-troncs amovibles (pour permettre les transferts). Cependant, cela peut ne pas être suffisant et il sera parfois nécessaire de prévoir un dossier ergonomique et/ou une assise personnalisée. On veillera à ce que la station assise dans le fauteuil ne soit pas douloureuse et ne majore pas certaines difficultés (instabilité du tronc, ajustement visuel). Il peut être nécessaire de réaliser au préalable un bilan de positionnement (MCP2A, ...).

Concernant la conduite du FR, il faudra veiller à la bonne fonction des membres supérieurs, pour laquelle peuvent être proposées des orthèses de fonction ou de posture des membres supérieurs. Le type de commande et sa localisation sont déterminés suivant le bilan fonctionnel (force, position, amplitude).

Certains fauteuils électriques peuvent assurer d'autres fonctions que celles du déplacement : multiposition, verticalisation, lift, aide pour se lever.

Pour les patients marchants : des fauteuils roulants manuels légers ou avec adjonction de motorisation sont recommandés lorsque l'endurance est limitée et afin d'assurer une indépendance fonctionnelle. De même, des fauteuils roulants électriques ou des scooters électriques peuvent également être envisagés pour permettre les déplacements sur de plus longues distances.

Pour les jeunes enfants, une poussette canne médicalisée peut être utilisée comme première aide ou en complément d'un FR au quotidien.

A noter qu'il existe des fauteuils spécifiques, en particulier pour des activités de loisir : sable, montagne, foot-fauteuil...

Aides techniques pour la prise des repas

L'utilisation de ces aides nécessite le plus souvent l'assistance d'une tierce personne :

- Cale sous le coude
- Couverts légers à formes et poignée adaptées, assiettes avec rebord, paille, ...
- Aide au repas à l'aide d'un robot mécanique ou électrique (exemple : le Neater Eater®)

Supports de bras

Chez les personnes très faibles aux membres supérieurs, on pourra discuter de l'utilisation de suspension : supports de bras mécaniques ou électriques, exosquelette.

Aides techniques à la préhension

Lorsque la main est peu ou pas fonctionnelle, l'utilisation d'aide technique facilite la conduite du fauteuil roulant, l'écriture et les activités manuelles : chauffe-main, bracelet métacarpien, gant d'aide à la préhension et pince motorisée.

L'écriture peut également être facilitée par un outil informatique nécessitant un apprentissage du clavier et l'utilisation de logiciels adaptés (dont la reconnaissance vocale), palliant aussi la fatigabilité.

Aide technique à la saisie à distance

Un bras de préhension robotisé permet de saisir un objet à distance, techniquement difficile et malgré tout onéreux

Aménagements du domicile

Une visite à domicile préalable est nécessaire pour vérifier les contraintes du logement, l'accessibilité et la faisabilité des aménagements.

- Aménagements de la salle de bain : transat de bain sur une baignoire, siège de douche pour douche à l'italienne, chaise percée, siège WC adapté Siège pivotant, bascule d'assise
- Lève-personne électrique, lit électrique avec matériel adapté (matelas à mémoire de forme, à air, matelas avec aide au retournements)
- Table adaptée et inclinable
- Accessibilité : rampe, ascenseur, monte-escalier électrique ou élévateur
- Domotique : commande à distance ouverture de portes, volets et de fenêtres, télévision et ordinateur, lumières, lit ...

Aménagements du véhicule :

- Aménagements pour recevoir un FR : rampe mécanique ou électrique, rail pour ancrage et système d'arrimage.
- Adaptation du poste de conduite pour les personnes en capacité à conduire.

Aide animalière

Les chiens d'assistance pour personne à mobilité réduite facilitent la vie au domicile pour accomplir des tâches, les déplacements, l'utilisation des transports en commun.

Un dossier de demande de financement doit être déposé auprès de la MDPH si le coût de l'aide technique dépasse le financement de la Sécurité sociale et de la mutuelle ou si l'aide technique n'est pas inscrite à la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR). Ce dossier est élaboré de façon conjointe avec l'ergothérapeute, le médecin et l'assistante sociale. Il se compose d'une prescription, de devis et d'un avis technique.

6.5. Prise en charge orthopédique et chirurgicale

Rétractions articulaires

La gestion conservatrice non chirurgicale des rétractions articulaires est de loin la plus développée avec une approche basée sur la prévention par l'utilisation d'appareillages de posture, déjà développée dans le chapitre précédent. L'utilisation de plâtres de postures progressifs de chevilles peut être envisagée dans le cas de déformations orthopédiques mettant en péril le pronostic de marche, des résultats encourageants sont rapportés dans d'autres pathologies neuromusculaires. La prise en charge chirurgicale des rétractions des extrémités inférieures doit être envisagée en cas d'altération fonctionnelle.

Les hanches et le bassin

Plusieurs études anciennes rapportent que les hanches traitées chirurgicalement ont tendance à se luxer de nouveau dans ce contexte d'hypotonie. L'instabilité unilatérale et bilatérale de la hanche doit être prise en charge chirurgicalement uniquement chez les patients présentant une douleur importante et durable.

L'intérêt de l'utilisation dans cette population d'autres techniques chirurgicales (prothèse de hanche) reste à démontrer.

Le thorax

L'étude rétrospective des enfants atteints de scoliose hypotonique traités avec des systèmes d'instrumentation favorables à la croissance des côtes ou de la colonne vertébrale a montré une efficacité dans l'amélioration de la déformation des côtes en parasol ou l'augmentation du volume thoracique et dans l'amélioration des volumes pulmonaires.

Le rachis

Une scoliose de plus de 20 ° doit être surveillée tous les 6 mois jusqu'à la maturité squelettique et une fois par an après la maturité squelettique. L'appareillage limite la progression de la déformation rachidienne et maintient la souplesse de la scoliose.

L'instrumentation chirurgicale de la colonne vertébrale est souvent indiquée pour préserver l'équilibre du tronc en position assise, réaligner le thorax déformé ce qui facilite la fonction respiratoire et améliorer la qualité de vie globale.

La décision d'instrumentation chirurgicale de la colonne vertébrale est basée principalement sur l'amplitude de la courbe (c'est-à-dire l'angle de Cobb de la courbe majeure dépassant 40-50°) et sur le taux de progression supérieur à 10° par an. D'autres facteurs, tels que l'absence de tenue du tronc sans corset après la maturité osseuse, l'aggravation de la fonction respiratoire, la déformation des côtes en parasol, l'hypercyphose, la mauvaise tolérance du corset et les effets de la déformation en termes fonctionnels sur l'installation (obliquité pelvienne et déséquilibre du tronc) doivent également être pris en compte dans la décision chirurgicale (*Figure 5*).

Chez les patients squelettiquement immatures âgés de moins de 8-10 ans, l'instrumentation spécifique sans arthrodèse qui stabilise et améliore la déformation de la colonne vertébrale, tout en lui permettant une croissance continue, est dénommée classiquement « Tiges de croissance » (*Growing rods*). Dans la plupart des séries, l'âge moyen d'implantation est entre 7 et 8 ans ; elle doit être retardée au moins jusqu'à l'âge de 5 ans.

Grâce au groupe d'étude français sur la scoliose une technique dite mini-invasive de tiges de croissance a été développée, donnant des résultats très intéressants chez des patients atteints d'amyotrophie spinale infantile. Néanmoins ce type de tiges nécessitent des ré-interventions pour allongement des tiges tous les deux à trois ans.

Pour réduire ce besoin de chirurgie répétée deux alternatives ont été mises au point :

- des tiges de croissance magnétiques (MAGEC MCGR magnetic controlled growing rods) nécessitant des allongements répétés à l'aide d'un aimant extérieur
- des tiges de croissance à crémaillère, auto-extensibles (tiges NEMOST) permettant un autograndissement du matériel orthopédique sans manipulation extérieure

Le système VEPTR (Vertebral Expandable Prosthetic Titanium Ribs) est une variété de tiges de croissance et n'est plus recommandée en particulier pour les enfants de faible poids car le matériel est très encombrant et nombreuses sont les complications décrites.

Pour les enfants âgés de 8 à 12 ans, l'approche chirurgicale dépend de variables cliniques, en particulier la maturité squelettique et la croissance du rachis restant.

Chez les patients matures, la fusion définitive de la colonne vertébrale postérieure (arthrodèse) peut être réalisée à l'aide de deux tiges fixées à la colonne vertébrale de façon multisegmentaire. Cette chirurgie peut être réalisée avec ou sans extension au bassin, selon que le bassin fait partie de la courbe scoliothique ou non.

Cependant, la technique mini-invasive se montre souvent stable et efficace chez les patients squelettiquement matures à la place de l'arthrodèse.

Bien qu'aucune étude n'ait été publiée sur la façon de permettre l'accès intrathécal chez les patients arthrodésés, un ou deux niveaux lombaires médullaires pourraient être laissés non fusionnés pour permettre la réalisation d'injections intrathécales à visée thérapeutique (cf chapitre thérapies innovantes).

Lorsqu'un enfant était opéré par tiges de croissance, il était classiquement recommandé au cours de la puberté de convertir ce montage en arthrodèse définitive. Nombreuses sont les équipes qui, aujourd'hui, laissent ce montage en arrêtant les allongements successifs, espérant une fusion spontanée de la colonne vertébrale afin d'éviter la lourdeur de l'arthrodèse.

Dans les cas de déformations très sévères et enraidies, il peut être indiqué une préparation orthopédique de plusieurs semaines par plâtres de détraction ou par des systèmes de traction par halo-céphalique. Ces traitements permettent d'assouplir et de rectifier partiellement la déformation pour obtenir de meilleurs résultats dans l'instrumentation chirurgicale.

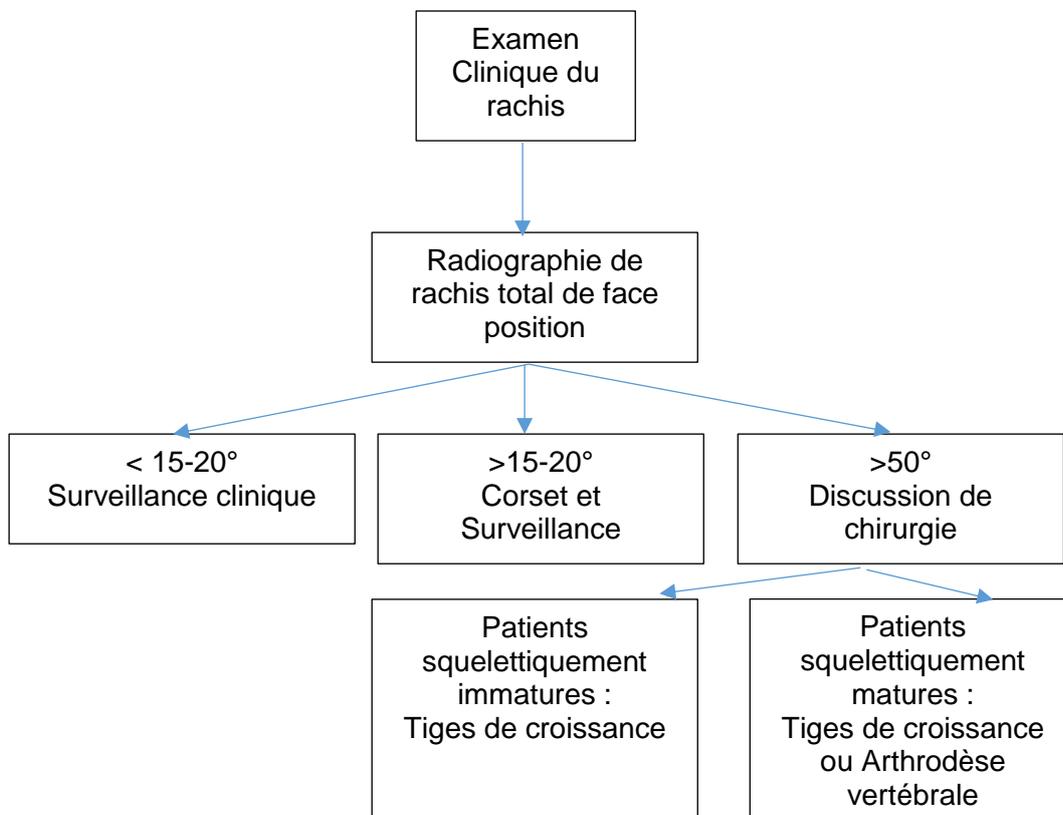


Figure 5 : Arbre décisionnel pour le suivi et la prise en charge des déformations du rachis

Les fractures

En cas de fracture, l'immobilisation par plâtre est généralement recommandée chez les patients non ambulatoires, mais l'immobilisation prolongée (plus de 4 semaines) aggravant l'atrophie musculaire et l'ostéoporose devrait être évitée. Les patients ambulatoires présentant des fractures des os longs des membres inférieurs ainsi que les patients non ambulatoires atteints de fractures du col fémoral doivent bénéficier d'une stabilisation chirurgicale pour restaurer la stabilité osseuse immédiate afin de permettre une mobilité précoce des fractures et de favoriser la remise en charge rapide accélérée.

Un traitement par Biphosphonates sera envisagé en cas de fractures spontanées en lien avec une ostéopénie.

7. Suivi et prise en charge respiratoire

7.1. Facteurs responsables de l'insuffisance respiratoire

L'ASI conduit à une insuffisance respiratoire, précoce et parfois très sévère, d'autant plus sévère chez les patients de types 1 et 2. L'installation de l'insuffisance respiratoire est insidieuse ou peut survenir sous forme de décompensation aiguë à l'occasion d'une infection intercurrente. Les symptômes respiratoires sont la conséquence directe de la faiblesse et de la fatigabilité progressive des muscles respiratoires, en particulier des muscles intercostaux (inspiratoires) et abdominaux (expiratoires). De plus, on observe des complications respiratoires secondaires liées au déficit de la toux et aux troubles de déglutition et digestifs (reflux gastro-œsophagien), qui favorisent l'encombrement bronchique et les infections pulmonaires à répétition (pneumopathies d'inhalation). Dans l'évolution, l'hypoventilation alvéolaire pulmonaire, la déformation rachidienne (scoliose), et l'insuffisance de développement et l'enraidissement de la cage thoracique, contribuent à l'insuffisance respiratoire restrictive chronique et à la fatigue des muscles respiratoires, favorisant à leur tour les atélectasies et pneumopathies. La prescription d'appareillages, les traitements orthopédiques des déformations du rachis (corsets, plâtres, traction-halo) et la décision de prise en charge chirurgicale de la scoliose (arthrodèse vertébrale) devront tenir compte de cette fonction respiratoire précaire.

L'atteinte des muscles respiratoires

L'atteinte des muscles respiratoires est plus évidente dans les formes plus sévères sans acquisition de la marche (types 1 et 2). L'insuffisance respiratoire restrictive progressive est responsable d'une importante morbi-mortalité. Le profil d'atteinte de muscles respiratoires dans l'ASI est sélectif, avec déficit des muscles intercostaux et abdominaux et respect du diaphragme, ce qui conduit à des mouvements respiratoires paradoxaux à l'origine du balancement thoraco-abdominal, caractéristique dans les formes précoces (type 1). Toute atteinte paralytique des muscles respiratoires avant 4 ans sera responsable d'une hypoplasie pulmonaire par diminution de la formation des alvéoles. A partir de 4 ans, l'augmentation du volume pulmonaire est obtenue essentiellement par augmentation de la taille des voies respiratoires. La faiblesse des muscles respiratoires inspiratoires conduit donc chez les enfants présentant une ASI type I et II à un défaut de développement de la cage thoracique et à une déformation progressive très reconnaissable, avec rétrécissement de la partie haute du thorax et verticalisation des côtes (aspect « en carène » en médio-thoracique, et aspect évasé « en cloche » à la partie inférieure). Cette insuffisance est aggravée par le déficit des muscles expiratoires (abdominaux en particulier), qui empêchent

une toux efficace. Ainsi, chez les nourrissons les plus sévèrement atteints (type I) le pronostic vital peut être engagé dès la première année de vie.

Chez les enfants avec type II, l'insuffisance respiratoire est plus tardive mais constante avant l'âge adulte.

La fatigabilité musculaire

La fatigabilité musculaire accroît le risque de décompensation respiratoire brutale, en cas d'infection respiratoire intercurrente ou de vomissements répétés (par exemple en complication d'une constipation ou d'une occlusion intestinale). La toux est souvent peu efficace car la faiblesse et la fatigabilité des muscles inspiratoires diminuent le volume d'air mobilisable et le déficit des muscles expiratoires empêche une montée en pression suffisante lors de la fermeture glottique. Il en résulte la diminution de la clairance des sécrétions bronchiques et l'augmentation des infections pulmonaires.

L'obstruction mécanique des voies aériennes supérieures

Il est fréquemment noté une rétrognathie surtout dans les types I, qui entraîne une obstruction des voies aériennes supérieures. Le port prolongé du masque de VNI dans les types Ibis et II entraîne une hypoplasie du massif facial et donc une obstruction haute des voies aériennes supérieures.

7.2. Evaluation respiratoire

7.2.1. Evaluation clinique

L'évaluation respiratoire est intégrée dans l'évaluation multidisciplinaire et est avant tout clinique :

- interrogatoire détaillé et systématique à la recherche de signes d'alerte :
 - fausses routes (toux pendant les repas, sélection de l'alimentation), d'une toux nocturne (peut révéler une insuffisance musculaire respiratoire ou un RGO)
 - hypercapnie nocturne : sommeil agité, hypersudation, céphalées et fatigue dès le réveil.
 - Infections respiratoires à répétition
 - Stagnation voire infléchissement pondéral
- observation de la respiration (fréquence, aspect de balancement thoraco-abdominal, signes d'insuffisance des muscles intercostaux)
- observation corporelle : pâleur cutanéomuqueuse, cyanose
- évaluation du cri, de la voix, de l'intensité de la toux

- auscultation : auscultation asymétrique ou perte du murmure (atelectasie ?)
- suivi de la croissance thoracique et suivi, pour les nourrissons, du rapport Périmètre Thoracique (au niveau de la ligne mamellonnaire) / Périmètre Crânien

L'avis d'un pneumopédiatre ou d'un réanimateur pédiatrique est recommandé.

7.2.2. Examens complémentaires

Les examens complémentaires sont à adapter fonction de l'âge et la coopération de l'enfant :

- 1) Nourrissons : La surveillance sera possible par gazométrie capillaire et oxycapnographie nocturne ou de sieste. Le rythme d'évaluation sera imposé par la sévérité de l'évolution clinique, les interventions et/ou traitements mis en place.
- 2) Enfants : seront réalisés annuellement ou bi-annuellement :
 - La spirométrie
 - Capacité Vitale Forcée (CVF) : meilleure en position couchée qu'assise en raison du déficit majeur des muscles intercostaux. Elle est fiable dès 4 ou 5 ans.
 - Pressions inspiratoires : SNIP (Sniff nasal inspiratory pressure) et pression maximale inspiratoire (MIP). Le SNIP est particulièrement utile car permet d'évaluer la force des muscles inspiratoires (en particulier le diaphragme) et peut être réalisé chez des jeunes enfants.
 - Pressions expiratoires (reflètent la capacité à tousser) : Peak flow, Pression maximale expiratoire (MEP)
 - La gazométrie capillaire est recommandée en cas de CVF inférieure à 60% ou tout autre signe évocateur d'une hypoventilation diurne ou nocturne.
 - Des explorations invasives par sonde gastro-oesophagienne (pressions trans-diaphragmatique) peuvent être utiles et complémentaires mais ne sont pas une pratique habituelle chez l'enfant en dehors des services très spécialisés.
 - L'oxycapnographie et la polysomnographie sont des études non invasives et permettent de diagnostiquer une hypoventilation lors du sommeil.

- L'oxycapnographie est plus simple et physiologique puis qu'elle peut être réalisée à domicile par le prestataire de ventilation à domicile du secteur : elle recherche une hypercapnie qui est le témoin d'une hypoventilation nocturne.
- Une gazométrie capillaire le matin avant réveil est également une méthode simple pour détecter une hypercapnie nocturne.
- La polysomnographie respiratoire est plus complexe et nécessite un milieu hospitalier spécialisé. Elle permet de mieux explorer les anomalies de sommeil par étapes et de différencier les apnées obstructives des apnées centrales (non obstructives). Il est important de noter que la grande fatigabilité potentielle de ces enfants peut expliquer une normalité de ces explorations en situation basale, alors qu'ils seront très altérés voire non réalisables en situation de décompensation aiguë, par exemple lors d'une infection.

Dans tous les cas, le port d'appareillage rachidien (corset) ou l'instauration de traitements orthopédiques rachidiens nécessitera une surveillance respiratoire et l'évaluation de la tolérance respiratoire (spirométrie avec et sans corset).

- La place de la radiologie : il est important de diminuer l'irradiation chez ces enfants. Les bilans radiologiques rachidiens suffisent pour le suivi radiologique pulmonaire (une fois par an). Néanmoins, les infections ou la suspicion d'atélectasies pulmonaires, ainsi qu'une aggravation clinique brutale non expliquée, peuvent nécessiter des clichés supplémentaires et même la réalisation d'un scanner thoraco-pulmonaire pour rechercher une éventuelle compression bronchique par les corps vertébraux, un foyer chronique et des bronchectasies en cas de déformation rachidienne et de complications respiratoires récurrentes.

Dans le cas particulier d'une ASI de type 3, la plupart des patients ont une fonction pulmonaire normale ou peu altérée. Ces examens ne seront réalisés qu'en cas de signes présents à l'interrogatoire ou à l'examen physique.

Les tests de la fonction respiratoire doivent être réalisés de façon systématique dans le cadre de l'évaluation préopératoire afin de déterminer le risque chirurgical et la prise en charge respiratoire pré- per et postopératoire.

7.3. Prise en charge respiratoire

La prise en charge respiratoire est indispensable, permettant de favoriser la croissance pulmonaire, d'aider au désencombrement et de limiter l'insuffisance respiratoire restrictive.

7.3.1. Kinésithérapie respiratoire

L'ouverture thoracique est importante pour le développement du poumon et des muscles respiratoires et pour maintenir leurs propriétés mécaniques. Il est donc nécessaire de la travailler en kinésithérapie, en proposant des exercices dédiés : posture en décubitus dorsal sur un ballon par exemple avec les membres supérieurs en élévation complète. Il faut absolument lutter contre l'attitude cyphotique. Il est intéressant aussi de faire des exercices de ventilation dirigée et de spirométrie incitative lors de ces postures.

Au cours de ces séances peut être associé le travail d'hyperinsufflation à l'aide du relaxateur de pression, en cas de difficultés de compliance ou d'observance de celui-ci au domicile.

La kinésithérapie respiratoire a également pour but de traiter l'encombrement bronchique, les infections broncho-pulmonaires et les atélectasies : manœuvres de désencombrement manuelles ou aidées d'un cough-assist®. Par ailleurs, pour les patients qui en sont capables, les séances peuvent être complétées avec du drainage autogène et/ou des exercices à pression expiratoire positive comme le bullot ou *flutter*.

7.3.2. ASI de type 1 précoces

Dans les formes sévères, une prise en charge palliative recherchant le confort respiratoire de l'enfant est préconisée : aspirations buccales des mucosités à la demande et non traumatisantes, kinésithérapie respiratoire douce de confort pour désencombrement en respectant la fatigue de l'enfant, oxygénothérapie nasale à faible débit (lunettes) avec mise à disposition d'un obus d'oxygène à domicile, installation en décubitus dorsal sans proclive pour favoriser le travail diaphragmatique.

7.3.3. ASI de type 1c et type 2

La kinésithérapie respiratoire pour favoriser la croissance thoracique et aider au désencombrement respiratoire garde toute sa place.

L'instauration d'une ventilation non invasive (VNI) a pour but de favoriser une bonne croissance pulmonaire, un développement de la cage thoracique, de diminuer les complications respiratoires (pneumopathies, atelectasies) et d'éviter l'installation d'une insuffisance respiratoire chronique. L'initiation d'une VNI se fait sur des critères cliniques et

paracliniques. Il est important de ne pas attendre l'installation de signes cliniques d'une insuffisance respiratoire patente et d'être le plus préventif possible : l'instauration d'une VNI peut aussi s'appuyer sur la réalisation d'une polysomnographie pour rechercher des critères d'insuffisance respiratoire paraclinique.

D'une façon générale, l'utilisation au long cours d'une CPAP n'est pas recommandée chez les patients ayant une amyotrophie spinale.

Pour favoriser la croissance de la cage thoracique, un travail d'hyperinsufflation peut être proposé à partir de l'âge de 2 ans : soit avec une machine de VNI, soit avec un relaxateur de pression (Alpha300®), pendant des séances pluri-hebdomadaires (3 à 5/ semaine), voire quotidienne, et d'une durée de 15 à 20 minutes. Ces séances augmentent la mobilisation du thorax en recrutant un maximum d'alvéoles : envoi mécanique d'un volume d'air supérieur à la capacité inspiratoire spontanée du patient. Ces séances doivent se faire en décubitus dorsal avec une sangle abdominale adaptée à l'enfant. Elles peuvent être arrêtées si des signes d'hyperventilation apparaissent et ne doivent pas être pratiquées si l'enfant a des signes de dysfonction bulbaire important.

Une aide à la toux pour favoriser le désencombrement, avec une machine de type « cough assist », pourra être proposée assez tôt (à partir de l'âge de 1 an), fonction de la tolérance de l'enfant.

Le percussionnaire peut venir compléter des manœuvres de désencombrement, lorsque celui-ci s'avère difficile. Cette technique est utilisable chez des patients avec troubles bulbaires et encombrements chroniques ou en cas d'atélectasie. Elle est généralement bien tolérée, ne nécessite pas la coopération du patient et peut être réalisée sur sonde d'intubation, canule de trachéotomie ou masque facial. L'apprentissage de cette technique nécessite une formation par un kinésithérapeute aguerri. L'utilisation peut être réalisée par les parents au domicile de façon quotidienne ou à la demande.

La question d'une trachéotomie se pose parfois en cas d'autonomie respiratoire contrainte au cours de la croissance ou au cours d'une chirurgie (type chirurgie de scoliose) ; elle sera discutée au cas par cas et en pluridisciplinarité. Cette question devra être confrontée à celle de la qualité de vie de l'enfant et en ayant le souci d'éviter une obstination déraisonnable.

Les mucolytiques sont contre-indiqués. Les solutions hypertoniques nébulisées doivent être utilisés avec une très grande prudence et en l'absence de dégradation clinique après leur usage.

La vaccination contre la grippe doit être administrée annuellement après l'âge de 1 an.

La vaccination contre le pneumocoque doit être administrée conformément aux recommandations pédiatriques standards pour les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique. Le calendrier vaccinal doit par ailleurs être respecté selon les recommandations émises par la Haute Autorité de Santé.

Le palivizumab peut être administré pendant la saison du VRS, pendant les 2 premières années de vie, en particulier pour les enfants en collectivité.

7.3.4. ASI de type 3

Les indications des vaccinations sont les mêmes que pour les types 2.

8. Suivi et prise en charge digestive et nutritionnelle

Les conséquences digestives de l'ASI regroupent les atteintes de la motricité bucco-pharyngée et gastro-intestinale ainsi que les problèmes nutritionnels.

8.1. Suivi et évaluation

8.1.1. Motricité bucco pharyngée

Les atteintes de la motricité bucco pharyngée, secondaires à la dysfonction bulbaire (par atteinte des noyaux des nerfs mixtes) et à la dysmorphie faciale contingente (micro-rétrognathie, palais ogival), sont fréquentes, en particulier dans les formes précoces.

Les patients de type I ont les risques les plus importants de développer des troubles de la déglutition, avec un risque de fausse-route et d'inhalation important associé au risque de dénutrition par défaut d'apport calorique.

Chez les patients de type II, les troubles de la mastication sont également rapportés (entre 20% et 28%), ainsi que des difficultés de déglutition avec risque de fausses routes (entre 25% et 30 %). Il existe également une limitation progressive de l'ouverture buccale (30%), secondaire à la paralysie des muscles du visage et à la rétraction des masseters, dont le risque est parallèle à la sévérité de l'atteinte musculaire. Cette limitation de l'ouverture buccale peut poser à la fois des problèmes d'alimentation, mais aussi des difficultés d'accès pour les soins bucco-dentaires et pour la réalisation de gestes comme l'intubation trachéale. Ces atteintes sont peu fréquentes chez les patients de type 3.

8.1.2. Motricité intestinale

Les troubles de la motricité intestinale sont fréquents : constipation, reflux gastro-oesophagien, gastroparésie avec retard à la vidange gastrique. Des formes extrêmes de pseudo-obstruction intestinale chronique existent.

Chez les patients très maigres avec vomissements persistants, et pour lesquels une constipation aura été exclue, un syndrome de la pince mésentérique (écrasement du 3^{ème} duodénum entre l'artère mésentérique et l'aorte du fait d'un amaigrissement majeur) sera évoqué de principe.

Les vomissements récurrents doivent faire évoquer soit des troubles de la motricité digestive, soit des vomissements d'origine métabolique (risque plus important d'acidocétose, qui est régulièrement retrouvée dans les épisodes de gastroparésie).

8.1.3. Nutrition et masse corporelle

Les problèmes nutritionnels sont fréquents : le risque d'insuffisance pondérale est le plus marqué (37% des ASI type 2 avec poids <-2DS), alors que le risque d'obésité est plus rare (5% des ASI type 2 avec poids > +2DS).

Des modifications de la masse corporelle sont rapportées dans cette population : augmentation de la masse grasse et diminution de la masse maigre. L'augmentation de la masse grasse est corrélée avec de bonnes fonctions motrices ; le risque de surpoids et d'obésité est significatif chez les patients ASI de type II avec bonnes fonctions motrices et les patients ASI de type III.

8.1.4. Risque d'ostéopénie

Il a été reconnu que la protéine SMN joue un rôle spécifique dans le métabolisme de l'os interagissant avec le facteur stimulant les ostéoclastes. Par conséquent, l'incidence élevée de l'ostéopénie et des fractures pathologiques chez les patients atteints d'amyotrod'ASI peut ne pas être simplement attribuée à la faiblesse musculaire et au manque d'exercice.

8.1.5. Métabolisme

Des anomalies du fonctionnement métabolique sont rapportées chez les patients atteints d'amyotrophie spinale, comme l'acidose métabolique, un métabolisme anormal des acides gras, des risque d'hyperlipidémie, d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie. En particulier, le jeûne augmente le risque d'hypoglycémie avec cétose. Plusieurs études ont mis en évidence des anomalies du fonctionnement mitochondrial. Des perturbations du métabolisme du glucose et du développement pancréatique ont été rapportées chez les souris ASI et confirmées plus tard chez certains patients obèses atteints d'ASI.

8.1.6. Evaluation

L'évaluation est avant tout clinique : interrogatoire détaillé et systématique, recherche de fausses-routes, et de tri alimentaire (très évocateur de fausses routes chez l'enfant ASI) ; observation de la déglutition, palpation digestive, suivi de la croissance staturo-pondérale, sachant qu'aucune courbe spécifique de l'amyotrophie spinale n'est disponible.

Un nutritionniste ou un diététicien peut être impliqué, pour évaluer les apports caloriques, de nutriments et calcium.

Les examens complémentaires seront réalisés au cas par cas et en fonction des signes clinique: TOGD, fibroscopie œsophagienne et gastrique.

Une analyse périodique d'absorptiométrie à rayons X à double énergie (DEXA) pour surveiller la densité osseuse, les dosages sanguins de vitamine D et de calcium (et/ou le rapport Ca/Créatinine Urinaire) peuvent être réalisés en fonction des signes cliniques.

8.2. Prise en charge nutritionnelle et digestive

8.2.1. ASI de type 1 précoce

La prise en charge des ASI type 1 est axée sur la gestion des difficultés de déglutition et de mastication. En premier lieu, on propose des textures adaptées (épaissir les liquides, eau gélifiée). La pose d'une sonde naso-gastrique (ou plus rarement naso-jejunale) est recommandée en première intention. La pose d'une gastrostomie dans les formes précoces est rarement réalisée en France (3 %, étude multicentrique française). Dans d'autres pays, la mise en place précoce d'une gastrostomie associée à une fundoplicature de Nissen est réalisée. On utilise un traitement anti-secrétoire (inhibiteurs de la pompe à protons) en cas de reflux gastro-oesophagien important, associés à des pansements digestifs en rappelant la contre-indication des prokinétiques (dompéridone).

Concernant la prise en charge nutritionnelle, aucun consensus ne se dégage. Le type de régime utilisé et l'administration sera basée sur la tolérance individuelle. Une hydratation adéquate, ainsi que des agents régulateurs du transit sont recommandés. Aucune recommandation précise n'existe concernant les apports en micronutriments mais certaines études suggèrent de donner des apports suffisants en calcium (> 1000 mg/j), en vitamine D (800 – 1200 UI/j) et en magnésium, pour lutter contre l'ostéopénie.

8.2.2. ASI de type 1c & 2

Nutrition

Elle repose sur la prise en charge des difficultés de déglutition et de mastication : adaptation des aliments, alimentation mixée, textures adaptées (épaissir les liquides). Il faut également promouvoir un équilibre des apports nutritionnels suffisants, à adapter au poids et à l'amyotrophie, l'amyotrophie entraînant une insuffisance pondérale relative. Aucun modèle de courbes staturo-pondéral spécifique n'existe à ce jour. On sera attentifs aux apports de calcium quotidiens et à donner régulièrement de la vitamine D (autour de 1000 UI/j), afin de limiter l'ostéoporose

En cas de dénutrition importante malgré des apports caloriques paraissant corrects, il faudra questionner la possibilité d'une ventilation non invasive nocturne pour pallier le défaut ventilatoire a minima, même en l'absence d'anomalie enregistrée à la polysomnographie.

Transit et constipation

Le traitement de la constipation est prioritaire: alimentation variée avec apports en fibres, hydratation suffisante et régulière massages abdominaux et, au besoin, traitements médicamenteux régulateurs du transit (macrogol, dont la posologie efficace varie d'une personne à l'autre), mise aux WC à heures régulières (pour entretenir le réflexe gastro-colique). D'autres thérapies sont parfois utilisées pour l'amélioration du transit : le Bisacodyl est un laxatif stimulant l'augmentation des sécrétions et de la motricité intestinale. Il est parfois donné en cures courtes (5 à 10 jours). Certains produits ou médicaments sont utilisés pour leurs effets secondaires sur le transit comme la spiruline (algue utilisée comme complément alimentaire pouvant occasionner une accélération du transit), ou bien encore la L-Carnitine. La L-Carnitine (50 à 100 mg/kg/j en 3 prises) est utilisée dans les déficits primaires en carnitine ou dans certaines maladies de l'oxydation des acides gras et il a été montré qu'il pouvait exister des troubles de l'oxydation des acides gras chez les patients porteurs d'amyotrophie spinale.

La pyridostigmine à faible doses (1 mg/kg toutes les 8h à 12h), en tant qu'agent luttant contre l'atonie intestinale peut aussi être proposée. Son utilisation peut se faire en phase aiguë ou de façon chronique.

En cas de reflux gastro-oesophagien, on utilise un traitement anti-secrétoire (inhibiteurs de la pompe à protons), associé si besoin à des pansements digestifs.

Gastroparésie

Le traitement de la gastroparésie reste difficile. Dans les formes aiguës de gastroparésie (très souvent associées à des troubles métaboliques) : usage de la pyridostigmine par voie IV (1mg/kg toutes les 8 à 12h), associé à une perfusion. Dans les formes chroniques, les anticholinestérasiques (mestinon) pourront être testés.

En 2^{ème} intention, il est possible de recourir à l'érythromycine (agonistes de la motiline), qui exerce un effet «motilin-like» sur la musculature gastrique mais qui est rarement utilisé en raison du risque d'allongement du QT. L'effet de l'érythromycine est dose dépendant. Par voie orale, la dose habituelle est de 250 mg toutes les 6 à 12 heures chez l'adulte. L'emploi de l'érythromycine nécessite une vigilance particulière de ses interactions médicamenteuses (substrat et un inhibiteur du cytochrome P450 3A4). Les prokinétiques (type dompéridone ou métoclopramide) ne sont plus utilisés compte-tenu de leur risque cardiaque.

Dans les cas extrêmes de gastroparésie, l'utilisation d'une sonde duodénale pour l'alimentation est possible, mais doit être réservée aux formes particulièrement sévères.

Décompensations métaboliques

Le traitement des décompensations dites « métaboliques » (acidose ou acido-cétose) doit aussi être réalisé le cas échéant : hydratation et perfusion de glucosé, éviction ou limitation des périodes de jeûne. Ces décompensations métaboliques sont le corollaire biologique constant des épisodes de gastroparésie.

Syndrome de la pince mésentérique

Le syndrome de pince mésentérique survient chez des personnes dénutries et est lié à une obstruction duodénale secondaire à une pince anatomiquement acquise (résultant de la compression du troisième duodénum, entre l'artère mésentérique supérieure en avant et l'aorte en arrière, suite à la disparition du tissu graisseux périvasculaire). Cela se traduit par des vomissements post-prandiaux précoces, ou une sensation de plénitude post-prandiale répétée, douleurs abdominales et sensation de satiété. La prise en charge repose sur la renutrition qui peut, au besoin, être basée sur une renutrition parentérale dans les cas très sévères.

8.2.3. ASI de type 3

De manière générale, les patients ne présente pas de symptômes particulier. Il convient cependant de rester vigilant sur l'état nutritionnel et le transit.

9. Prise en charge et suivi des adultes

Il n'existe pas de chiffres précis sur l'espérance de vie. Il est reconnu que les formes tardives se rapprochent de la population normale. Compte-tenu des progrès médico-techniques des dernières décennies, et de l'application plus rigoureuse des standards de soins, beaucoup d'enfants atteignent une espérance de vie de l'adulte.

A l'instar des enfants, ces adultes nécessitent une prise en charge médicale spécialisée, pluridisciplinaire et coordonnée par les centres de références/compétences en collaboration avec les acteurs de proximité afin de faciliter l'insertion sociale et professionnelle.

9.1. Organisation de la transition enfant-adulte

Le passage de relais du suivi d'un jeune patient neuromusculaire entre secteur pédiatrique et adulte relève d'un processus dit de transition : « *La préparation de ce passage vers le médecin adulte est une nécessité qui doit être bien réalisée par le pédiatre dans le cadre de la prise en charge globale de l'adolescent* ».

La transition oblige à la mise en place de procédures spécifiques et à un travail en réseau pour obtenir un consensus implicite entre l'équipe pédiatrique, le jeune, sa famille et l'équipe adulte et ainsi parvenir à accomplir ce passage.

Une équipe australienne s'est interrogée sur la perception qu'ont les patients ASI et leur entourage sur cette période charnière et met en avant l'importance de l'accessibilité à des équipes pluridisciplinaires et la prise en compte des besoins psychiques.

Grace au maillage territorial des centres de références et des centres de compétence, chaque site propose un processus de transition selon des modalités qui lui sont propres.

De façon plus générale, un travail national français a permis en 2012 d'émettre des recommandations pour les jeunes avec un handicap moteur et des troubles associés. On peut en retenir :

- *Aborder précocement la notion de transition autour de l'adolescence voire à la préadolescence (10-13 ans).*
- *Effectuer le transfert en période de stabilité clinique (croissance et puberté terminées, programme médico-chirurgical pédiatrique au moins établi, au mieux réalisé).*
- *Ne pas opposer un seuil d'âge légal : le seuil de 18 ans est recommandé mais ne doit pas être opposable aux soignants, l'intérêt du patient est prioritaire*
- *Définir par écrit, en collaboration avec le secteur adulte un « programme de transition » sous forme d'un livret personnalisé contenant les modalités pratiques, les coordonnées nécessaires, le calendrier,...*
- *Proposer un bilan social systématique avant la majorité*

- *Transformer progressivement le jeune en interlocuteur principal et aider les parents à se mettre au second plan*
- *Développer la pairémulation (transmission d'expérience) en favorisant les rencontres entre les jeunes concernés par la transition : forums d'échange, blogs, ...*
- *Proposer au jeune patient, à différentes étapes de son suivi, de réaborder l'origine de son handicap ainsi que les conséquences de celui-ci sur sa vie actuelle et future*
- *Choisir/identifier un médecin traitant adulte qui assurera ce suivi généraliste en lien avec l'équipe spécialisée*
- *Transmettre l'information médicale au secteur adulte avec l'accord du patient ou de son représentant légal*
- *Solliciter, améliorer la visibilité des services d'accompagnement et des associations de malades dans l'accès à la vie adulte ainsi que les droits MDPH.*

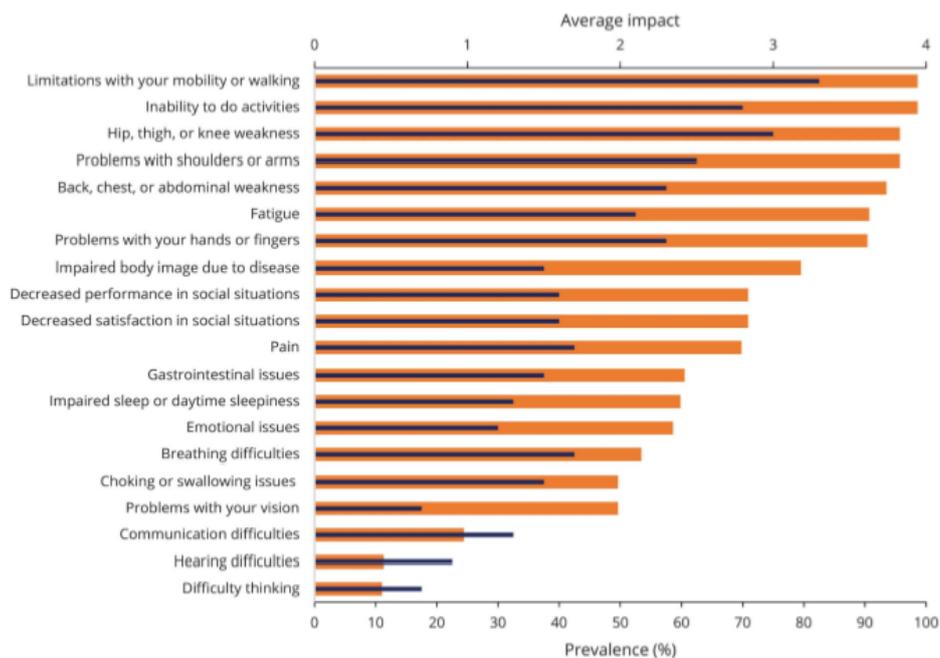
9.2. Besoins spécifiques du patient à l'âge adulte

L'évaluation par un questionnaire de patients ASI adultes (359 patients) des difficultés en lien avec leur maladie et de leur impact dans la vie quotidienne révèle différents types de plaintes (figure 6) :

Une plainte générale : 98% des patients se plaignent de la limitation de leur mobilité et de leur incapacité à faire certaines activités. La faiblesse des membres inférieurs et des membres supérieurs pour 96 %, et pour les personnes marchantes se relever du sol ou monter les marches. La fatigue est une plainte fréquemment rapportée quel que soit le type, autour de 70%

Des plaintes plus spécifiques fonctions du type d'ASI : Les ASI de type 1 et 2 rapportent beaucoup plus fréquemment des troubles bulbaires : difficultés respiratoires (100% et 79%), difficultés pour avaler (100% et 76%), ainsi que des difficultés de communication (80% et 32%)

Figure Prevalence and average impact of symptomatic themes, with prevalence (%) on the lower x-axis (wide bars) and average impact ranging from 0 to 4 on the upper x-axis (thin bars)



Themes are listed in order of their prevalence.

Figure 6 : Prévalence des symptômes rapportés à l'âge adulte, d'après Mongiovi et al. 2018

La douleur

La douleur chez les sujets vieillissant avec une amyotrophie spinale est bien plus élevée que dans la population normale, et ce quel que soit le type. Il est donc important de la dépister, l'expliquer et la traiter. L'équipe de Jeppesen confirme 1/3 de douleurs dans sa population d'ASI type 2 (en général dû à une position assise inconfortable). Et de façon plus générale, Mongiovi rapporte une prévalence importante de la douleur, y compris chez les patients ASI de type 4 (63%).

La fatigue

La fatigue est un symptôme plus significatif dans l'ASI que dans les autres pathologies neuromusculaires, notamment chez les ASI type 3 et 4. Elle n'est pas corrélée à la fatigabilité ni à la fonction et met probablement en jeu d'autres mécanismes de type cognitif, psychologique.

La fonction motrice

Elle continue à se dégrader quel que soit le type d'ASI et quel que soit l'âge. Elle est plus « visible » chez les types 3 qui vont perdre la marche mais est tout aussi significative chez les sujets type 2 qui vont perdre de la fonction au niveau des membres supérieurs avec un retentissement sur leur autonomie.

A l'instar des enfants, les sujets adultes nécessitent d'être évalués avec des outils adaptés. Des échelles validées pour les patients de plus de 18 ans peuvent être utilisées :

- La MFM-32 : capacité motrices de l'axe, proximale et distale.
- Abilhand for NMD : Performance dans les activités manuelles
- Activlim : performance dans les activités quotidiennes
- La MIF (Mesure d'indépendance fonctionnelle) : performances motrices, performance activités quotidiennes et cognition.
- La RULM (Revised Upper Limb Module).

Les déformations orthopédiques

Elles apparaissent et s'aggravent en parallèle de l'atteinte paralytique.

Ainsi, il convient de rester vigilant quant aux amplitudes articulaires qui aident au maintien d'une fonction (en particulier poignets, mains, doigts, coudes, nuque). Dans cette idée, un travail régulier sera fait en kinésithérapie, éventuellement associé à un appareillage de posture. Le geste chirurgical reste exceptionnel et après avis dans un centre de référence.

Les luxations et subluxations de hanches sont fréquentes dès l'enfance dans l'ASI et généralement bien tolérées. Elles peuvent cependant devenir douloureuses à l'âge adulte, nécessitant en priorité un aménagement ou modifications de l'installation assise, et un éventuel traitement médical adapté (antalgiques I, II, III, AINS). Si les douleurs perdurent, un avis en centre de référence ou de compétence est nécessaire.

Pour les patients avec scoliose ayant été opérés (arthrodèse ou instrumentation sans greffe), la surveillance est nécessaire jusque 18-20 ans. Elle peut être ensuite arrêtée.

Dans un contexte de scoliose opérée ou non, on retrouve fréquemment des radiculalgies (vraies ou pseudo-irradiation). Elles nécessitent une prise en charge classique mais l'arthrodèse peut freiner le recours à certains examens (IRM) et thérapeutique (infiltrations).

Ostéoporose et fractures

La moindre mobilité des patients atteints d'une ASI, quel qu'en soit le type, les prédisposent à une ostéoporose et augmente le risque de fracture. Chez les ASI de type 3, la fracture des membres inférieurs est un risque de perte de marche. La surveillance de la survenue d'une ostéoporose suit les mêmes règles que celles édictées en pédiatrie.

Prise en charge rééducative

La prise en charge rééducative (kinésithérapie/ergothérapie/orthophonie,...) suit les mêmes principes qu'en pédiatrie; elle sera à la fois de l'ordre de :

- la rééducation active/passive : Entretenir les amplitudes articulaires disponibles, travail de la fonction respiratoire (souffle, toux,...), travail des praxies bucco-faciales. Mais aussi

entretenir/renforcer certains groupes musculaires. En effet, depuis quelques années, des travaux se sont intéressés au renforcement musculaire chez les patients ASI type 3. Il n'existe pas de validation scientifique de son efficacité mais il a été prouvé la faisabilité de ces programmes (aérobie, mode concentrique, 3 fois/semaine, augmentation progressive de l'intensité, sur au moins 12 semaines).

- la réadaptation : proposer des aides techniques de déplacement, de compensation du membre supérieur. Permettre une installation assise confortable et facilitant la motricité résiduelle (Consultation de positionnement) et tenant compte du matériel de ventilation.

Fonction respiratoire

La fonction respiratoire (hypoventilation nocturne avec hypercapnie et hypoxémie, réduction de la capacité vitale) variera selon le degré d'atteinte motrice et le début de la pathologie. Son évolution au fil du temps, en lien avec l'évolution de l'atteinte motrice, impose le recours à la ventilation nocturne non-invasive puis parfois à la trachéotomie avec ventilation assistée dans les formes les plus sévères (type 2).

La parésie des muscles expiratoires rend la toux inefficace et les infections pulmonaires d'autant plus graves et fréquentes, responsables de la majorité des hospitalisations. Les techniques d'assistance à la toux deviennent alors indispensables et sont complémentaires de la ventilation non invasive. L'interrogatoire s'attachera à rechercher des signes d'hypoventilation nocturne : céphalées matinales, infléchissement pondéral, sueurs nocturnes, somnolence diurne, troubles de l'humeur.

Le suivi sera variable selon l'atteinte respiratoire : tous les 6 mois à 1 an pour les patients trachéotomisés ou en VNI. Pour les patients marchants sans signes fonctionnels respiratoires, suivi tous les 2 à 5 ans.

Troubles digestifs et nutritionnels

Lorsque la pathologie évolue, malabsorption et dénutrition peuvent justifier une alimentation entérale par gastrostomie. Cette carence nutritionnelle peut être secondaire à la faiblesse musculaire oropharyngée (fatigabilité à la mastication, troubles de la déglutition) et aussi à une insuffisance respiratoire restrictive évoluée.

Les troubles de la déglutition sont une des principales plaintes des types 1, 2 et 3 avec des sensations d'étouffement et des fausses-routes, une limitation pour porter les aliments à la bouche, une lenteur des repas rendant l'apport calorique insuffisant et des difficultés à la mastication. Les patients adultes atteints d'une ASI de type 3 et de forme sévère, rapportent une augmentation des troubles bulbaires après l'âge de 30 ans.

Aspects psychologiques

Une étude de patients adultes hollandais a mis en évidence une corrélation inverse entre la gravité de l'atteinte physique et un sentiment de bien-être mental. En effet, les formes tardives de la maladie présentent plus de sentiments de stress et d'anxiété associés à une qualité de vie moins bonne que les formes précoces (types 1, 2 et 3 sévères). Cette étude suggère donc une surveillance psychologique particulière pour les formes modérées de l'adulte.

Les patients adultes recherchent un meilleur accompagnement psychologique pour affronter certaines étapes de leur maladie comme la perte de la marche.

Par ailleurs, ils expriment le souhait qu'on puisse stabiliser leur statut clinique (moteur, respiratoire) afin de garder leur autonomie en vie quotidienne.

9.3. Participation : études, emploi, vie affective ...

La participation signifie le fait de prendre part à une situation de la vie réelle : avoir une activité professionnelle, vivre dans son domicile, être amoureux, voter, voyager,...

Ce sont les compétences motrices, la fatigue et les symptômes de dépression qui semblent impacter ce défaut de participation dans les activités quotidiennes.

Les patients ventilés depuis de nombreuses années (incluant ceux avec des pathologies neuromusculaires progressives) gardent un regard positif sur leur qualité et projet de vie.

La notion de bien-être dans cette population adulte est fortement corrélée au niveau de participation, d'autonomie, de compétences et de lien social et pas aux caractéristiques de la maladie.

Il paraît donc indispensable du point de vue médical de préserver, optimiser la fonction motrice mais aussi de tenir compte de la fatigue et de l'humeur pour améliorer le bien-vivre de ces patients.

Le peu de travaux disponibles soulignent que les patients ont un niveau d'éducation élevé. Dans l'étude PRISM-SMA, 75 % ont fait des études supérieures après le baccalauréat, dont 23 % jusqu'au niveau Master ou doctorat.

Dans la cohorte rhodanienne, près de 50% des patients ASI de type 2 et 3 ont une activité professionnelle et un certain nombre sont encore étudiants (post-bac).

Sur le plan social, toujours dans cette cohorte rhodanienne, plus de 90% des sujets vivent dans leur propre logement. Seul 1 sujet sur 52 réside en structure médico-sociale, les autres sont encore étudiants et logent chez leurs parents.

Soixante pour cent des patients ASI de type 3 vivent en couple et seulement 30% des patient de type 2 et 3 sévères. Ces chiffres sont assez proches de ceux décrits dans une cohorte danoise où 24 % des ASI de type 2 vivent en couple.

10. Urgences et Anesthésie

10.1. Urgences

L'amyotrophie spinale typique peut être responsable de complications nécessitant une prise en charge en urgence. Nous évoquerons notamment les complications suivantes :

- encombrement respiratoire
- décompensation respiratoire aiguë
- dilatation aiguë gastrique
- syndrome algique subaigu, essentiellement douleurs corrélées à l'ostéoporose

L'encombrement respiratoire est facilement décelé cliniquement. L'hypoxie doit être dépistée par la mesure de la saturation et authentifiée si celle-ci est inférieure à 94 %. En cas d'inefficacité ou d'insuffisance de l'aide manuelle à la toux (kiné, drainage, air-stacking), on pourra avoir recours à un appareil de type Cough-Assist® selon le protocole suivant : pressions inspiratoires et expiratoires de 30 cm d'H₂O, série de 4 cycles de 5 « inspirations-expirations » entrecoupées de pauses de 30 secondes, avec aspirations des sécrétions pendant les pauses. Si l'état clinique de l'enfant le nécessite, il peut être réalisé jusqu'à une séance toutes les 2 heures, en s'assurant d'une bonne tolérance par le patient. Dans ce cadre, l'antibiothérapie sera discutée fonction de l'état infectieux du patient et de la durée de l'encombrement. Les critères d'instauration d'une VNI chez ces patients sont : l'hypoxie ou l'hypercapnie, la fatigue respiratoire, l'incapacité à parler.

La décompensation respiratoire aiguë nécessite le plus souvent le recours à une ventilation non invasive. Une ventilation assistée conventionnelle sera réalisée en cas de contre-indication à la ventilation non invasive (troubles majeurs de la déglutition), de dégradation malgré l'instauration de la VNI, ou chez un enfant préalablement trachéotomisé. Les objectifs à court terme de l'instauration d'une ventilation sont : l'amélioration de la symptomatologie respiratoire, une diminution des efforts ventilatoires, une amélioration de l'hématose (évaluée par l'oxymètre de pouls), une correction de l'hypercapnie, et une optimisation du confort de l'enfant.

La dilatation aiguë gastrique survient souvent à l'occasion d'une virose intercurrente, lors d'un décubitus prolongé, du fait des troubles dysautonomiques liés à l'amyotrophie spinale, et plus rarement en lien avec des facteurs émotionnels : elle se manifeste par des vomissements brutaux, répétés, responsables d'une déshydratation grave en quelques heures dans un contexte de douleurs abdominales intenses. La radiographie d'abdomen

sans préparation révèle une aérogastrie majeure, les examens biologiques d'urgence une acidose métabolique avec hypoglycémie. En cas d'échec de l'administration de solutés oraux au-delà d'une heure, une réhydratation intra-veineuse en urgence est indiquée. La mise en décubitus ventral peut également améliorer les vomissements itératifs.

Le syndrome algique diffus corrélé à l'ostéoporose peut être responsable de douleurs osseuses diffuses, très incommodantes, perturbant le sommeil de façon majeure, jusqu'à une altération marquée de l'état général avec un véritable syndrome de glissement. Elles répondent le plus souvent spectaculairement à l'administration de biphosphonates en intra-veineux : soit Pamidronate : 0,5 mg/kg en perfusion IV de 4 heures 2 jours de suite, tous les 4 mois ; soit Zonidronate : 0,5 mg par 10 kg de poids (sans dépasser 4 mg) en perfusion IV de 15 minutes, tous les 6 mois. Il convient de vérifier préalablement à l'injection la calcémie, et 25 OH D3 sérique. Deux à trois jours après l'injection, on vérifie de principe calcémie et zincémie. Vis-à-vis d'une éventuelle intervention orthopédique, il faut respecter une période réfractaire de 3 mois avant et 3 mois après l'injection de biphosphonates.

10.2. Anesthésie

Toute anesthésie doit être considérée avec minutie et par des anesthésistes habitués à la pathologie neuromusculaire. Tous les modes anesthésiques ont été employés chez des patients porteurs d'ASI et aucun n'est formellement contre-indiqué.

Plusieurs aspects doivent être pris en compte :

- L'anesthésie au masque est utilisée avec succès pour les chirurgies mineures.
- La capacité d'intubation trachéale peut être rendue difficile du fait des conditions locales, en particulier lorsqu'il existe une limitation de l'ouverture buccale ou un enraidissement de la nuque. L'intubation peut requérir un guidage par vidéo laryngoscopie dans les situations difficiles une fibroscopie.
- Dans de rares situations, en particulier pour des chirurgies lourdes programmées, on peut être amené à pratiquer une trachéotomie. Elle doit être discutée au cas par cas avec une équipe pluridisciplinaire. Elle peut être réalisée soit en pré-opératoire si les conditions mécaniques d'intubation sont défavorables, soit en post-opératoire en cas de déventilation impossible.
- Le support ventilatoire en per et post opératoire est fréquent et d'autant plus nécessaire que la forme est sévère. Un relai en VNI suite à une extubation précoce est préconisé.
- Concernant l'usage des médicaments :

- Utilisation des agents de blocage neuromusculaire (curares)
 - Succinylcholine (Curare dépolarisant) : Il est recommandé d'éviter son utilisation pour toutes les pathologies neuromusculaires, du fait du risque d'hyperkaliémie. Cependant, aucun effet secondaire de la succinylcholine n'a été rapporté chez des patients porteurs d'ASI.
 - Curares non dépolarisants : des effets prolongés de l'utilisation des Agents de blocages neuromusculaires ont été rapportés, y compris après l'arrêt des drogues. L'usage de molécules à demi-vie courte sera privilégié et associée à un monitoring de la curarisation.
 - L'intubation sans agents de blocage doit être envisagée.
- Agents halogénés: ils semblent pouvoir être utilisés. Aucun cas d'hyperthermie maligne n'a été rapporté chez des patients porteurs d'ASI ou dans les atteintes du motoneurone.
- Opioïdes : tous les opioïdes peuvent être utilisés . Les opioïdes d'action courte sont bien tolérés, à condition d'être titrés et monitorés de façon méticuleuse.
- La faiblesse musculaire des doigts peut empêcher de se servir d'une pompe PCA.

- L'anesthésie loco-régionale peut être également pratiquée. Cependant, une scoliose sévère (ou opérée) peut rendre difficile voire impossible la réalisation d'une anesthésie péri-médullaire (péridurale, rachi-anesthésie)

Il n'y a pas de contre-indication à réaliser une anesthésie locale.

- Les problèmes circulatoires au cours d'une anesthésie sont rares. Des cas de malformations congénitales cardiaques existent dans des formes précoces et sévères d'ASI (types 0 et 1). En dehors de ces situations, le risque cardiaque paraît mineur et l'échographie pré-opératoire n'est pas systématique.

11. Grossesse

Plusieurs questions doivent être évoquées avec la patiente et le père : la fertilité, le risque de transmission au fœtus, la capacité à mener à terme une grossesse et les complications possibles, les modalités de l'accouchement. L'impact sur le cours évolutif de la maladie doit aussi être abordé. L'accouchement doit s'effectuer en maternité de niveau 2 ou 3.

11.1. Généralités et suivi de la grossesse

Sur la fertilité, il n'y a pas de données spécifiques dans l'amyotrophie spinale.

Concernant le risque de transmission au fœtus, un conseil génétique doit être systématiquement proposé.

Il faut informer les patientes qu'une aggravation motrice est fréquente (65-75% des cas environ, surtout au deuxième trimestre) mais ne persiste en post-partum que dans environ un tiers des cas. Cette aggravation ne semble pas corrélée avec l'âge de début de la maladie mais plutôt avec la rapidité de progression antérieure. Cette aggravation est plus fréquente chez les types 2 que chez les types 3 dont l'état clinique est stabilisé. Les facteurs aggravant doivent être surveillés régulièrement : prise de poids importante, modifications métaboliques (diabète gestationnel par exemple), contraintes mécaniques (élévation diaphragmatique)... Le maintien d'une activité physique et le contrôle pondéral doivent absolument être inclus dans le suivi de grossesse.

Le risque d'accouchement prématuré est plus fréquent que dans la population générale (un peu moins d'un tiers des grossesses), probablement plus importante pour les types 2. Les césariennes (20 à 42% des cas) et les accouchements instrumentaux (18% des cas) sont aussi plus fréquents que dans la population générale. Par contre, les présentations non céphaliques sont équivalentes à la population générale (18% environ). Il ne semble pas non plus y avoir de sur-risque global de souffrance cérébrale. La tendance est actuellement de planifier une césarienne.

La prise en charge anesthésique peut s'avérer difficile et doit être discutée en amont. On privilégiera une analgésie épidurale précoce et de faibles doses d'opiacés. Cependant, une anesthésie loco-régionale ou générale est envisageable au cas par cas.

Le mode de délivrance devra être discuté de manière collégiale. Le capnogramme sera enregistré en continu, et la surveillance poursuivie en post-partum. La ventilation invasive ou non invasive préalable sera maintenue.

Après la délivrance, l'élévation de la température corporelle, les troubles de l'alimentation, la dépression du post-partum et les modifications hormonales peuvent également contribuer à pérenniser l'aggravation de la faiblesse musculaire.

Globalement, la grossesse reste bien vécue par les patientes qui en souhaitent d'autres.

Consultation pré-conceptionnelle

Compte-tenu de la chronicité de la pathologie, toute grossesse devrait idéalement être planifiée. Une consultation pré-conceptionnelle doit systématiquement être proposée, idéalement pluridisciplinaire comprenant nécessairement une évaluation respiratoire avec EFR. En plus d'une information claire, cette consultation doit permettre d'évaluer précisément l'évolutivité de la maladie sur les 5 dernières années et son état .

Elle sera aussi l'occasion de supplémenter la patiente en acide folique (hautes doses), et en vitamine D si besoin.

Elle permet enfin de réévaluer l'adaptation du domicile et des aides médico-sociales en anticipant l'arrivée de l'enfant. Le médecin traitant doit être informé rapidement du projet et du suivi spécifique.

Suivi de la grossesse

Au premier trimestre, il faudra discuter d'une prophylaxie thromboembolique, surtout chez les patientes en fauteuil roulant, revoir la liste de traitements pour supprimer les tératogènes et programmer le suivi. Un traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien pourra être proposé au deuxième trimestre.

11.2. Suivi respiratoire spécifique

Un suivi trimestriel doit être proposé avec examen clinique, CVF, PI, fonction de toux et GDS.

La fonction respiratoire doit être évaluée avec soin car elle constitue le principal facteur limitant de la grossesse chez ces patientes. Lorsque l'atteinte respiratoire est sévère (CV<20%), elle est à haut risque de décompensation, notamment au deuxième trimestre avec des cas rapportés de coma hypercapnique à 25 semaines d'aménorrhée nécessitant une intubation et une délivrance.

Concernant les maladies neuromusculaires toutes confondues, chez les patientes ayant une CV inférieure à 1 litre, la grossesse est contre-indiquée. S'il existe une hypoxémie < 85%, le taux de survie des enfants n'est que de 12%. Il faudra alerter la patiente sur le risque accru de fausses couches et d'enfants mort-nés.

Cependant, il ne peut s'agir d'une contre-indication absolue car des succès de grossesses ont été rapportés chez des patientes atteintes d'une ASI avec une CV à 11% théorique.

On peut définir un groupe de patientes à haut risque : CVF < 50% théorique (ou < 1 litre), P_{lmax} < 60 cmH₂O, peak-flow < 160L/min. Ces situations nécessitent un GDS et un enregistrement du sommeil.

Le risque de pneumopathie d'inhalation est majoré, surtout au troisième trimestre: augmentation de la pression abdominale, diminution de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage, insufflation gastrique avec la VNI.

Le risque de détresse respiratoire est également majoré lors de la délivrance par les contractions isométriques du diaphragme lors des mouvements expulsifs. L'analgésie opioïde diminue aussi les capacités respiratoires et devrait être considérée au cas par cas, avec une titration la plus faible possible.

12. Autres suivis spécifiques

12.1. Suivi urologique

Très peu de publications concernent les troubles urologiques chez les patients avec ASI. Sont rapportés des phénomènes de lithiase urinaire, sensation de vidange incomplète de la vessie, essentiellement chez des adolescents et adultes jeunes. Chez les rares personnes ayant eu un bilan vesico-sphinctérien la vessie est retrouvée compliante et de large capacité. De très rares cas d'incontinence urinaire ont été rapportés, spécialement dans des formes sévères d'ASI.

La prise en charge n'est pas spécifique et est propre à l'atteinte urologique : Sondage urinaire en cas de rétention et utilisation de beta-agoniste pour traiter une incontinence

12.2. Suivi ORL et stomatologique

Une surveillance odontologique régulière est préconisée dès les plus jeune âge pour permettre une mastication efficace et confortable : surveillance du risque carieux, de l'articulé dentaire et de la croissance maxillaire. Cette surveillance prendra en compte les contraintes multiples : déficit de la force des muscles masticateurs, rétractions musculaires (en particulier de l'articulation temporo-maxillaire), difficultés de brossage, conséquences de la pression exercée par le masque de VNI (risque d'enfoncement de l'étage moyen).

Le traitement d'un reflux gastro-oesophagien aide à protéger l'émail dentaire en diminuant l'acidité buccale.

12.3. Suivi endocrinologique et gynécologique

Ce chapitre est restreint par le manque de publications à ce sujet.

L'incidence de la cryptorchidie est plus élevée, en particulier pour les ASI de type 1 et 2 (environ 1/3 des garçons) sans aucune anomalie du bilan hormonal par ailleurs.

Chez les filles, le développement pubertaire (stade de Tanner) et la ménarche apparaissent dans la tranche d'âge attendue.

En revanche, les pubarches précoces sont plus fréquemment décrits (24%) concernant les garçons et les filles atteints d'une ASI de type 1 et 2 et exceptionnellement en lien avec une hyperandrogénie. Ces patients ont un index d'insulinorésistance plus élevé.

La contraception hormonale peut être envisagée chez les filles.

13. Aspects psychologiques

Peu d'études détaillent le profil psychologique et le retentissement de la maladie chez les patients et leur entourage.

Une étude allemande évalue les fonctions cognitives de 96 jeunes atteints d'ASI de type I à III, âgés de 6 à 18 ans : Chez les enfants de moins de 12 ans, il n'est pas observé de différence significative dans l'évaluation des aptitudes cognitives (selon la batterie K-abc) par rapport au groupe contrôle. Chez les adolescents, l'Indice Verbal (information, compréhension, expression et raisonnement verbal) est significativement plus élevé (QIV 113 versus 104, QIT 109 versus 95 dans cette population).

A noter que les subtests chronométrés et faisant appel à la motricité n'ont pas été présentés. Dans cette même étude, l'équipe rapporte qu'il n'y a pas plus de comorbidité psychiatrique chez les patients atteints d'ASI même si il est rapporté un taux assez marqué d'anxiété de séparation. Par ailleurs, les enfants ont significativement moins de problèmes de comportement en société.

En revanche, les frères et sœurs des enfants atteints d'ASI ont un taux 3 fois plus élevé que la population normale de difficultés de comportement en lien avec un besoin de reconnaissance (jalousie, irritabilité, attitudes pour attirer l'attention).

Dans une étude française étudiant un petit groupe de jeunes enfants (3-4 ans) atteints d'ASI de type 2, il est montré que ces enfants ne présentent pas de problème de développement du langage. De plus, ils développent un langage plus précoce, un vocabulaire et une sémantique plus riche et ont un stock lexical plus élevé par rapport à un groupe contrôle du même âge.

14. Prise en charge sociale

Ce parcours en étapes clés est fourni à titre informatif mais il doit être adapté à chaque personne en prenant en compte l'évaluation de sa situation et de son environnement.

14.1. Le nourrisson et le petit enfant

Projet d'accueil et d'accompagnement

- Maintien du cadre de vie de l'enfant, selon les conditions médicales et les possibilités environnementales : accueil en collectivité (crèche, halte garderie), garde chez une assistante maternelle ou garde familiale....
 - Mise en place des rééducations et thérapeutiques nécessaires, adaptées aux besoins de l'enfant: kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie, ergothérapie, psychologue....
- Favoriser ces prises en charge au sein d'équipe multidisciplinaire medico-sociale (de type CAMSP) ou auprès d'acteurs libéraux.

Retentissement sur la vie familiale

Vie professionnelle parentale:

- Présence parentale (Soins, surveillance, RDV, ...)
- Equilibre familial (enfant, parents et fratrie) :
 - Besoins d'échanger sur la maladie et de son impact (psychologue, associations, ...)
- Impact sur les dépenses en conséquence (en gardant l'ensemble des justificatifs) :
 - Prise en charge essentielle non remboursée : psychomotricité, ergothérapie, psychologue
 - Aide(s) technique(s) restant(s) à charge

Droits et Prestations

- Reconnaissance d'une affection longue durée auprès de la sécurité sociale - ALD
- Dossier MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées):
 - Reconnaissance d'un taux de handicap (les répercussions de la pathologie dans l'environnement – Constitue un handicap, au sens de la loi du 11 février 2005, toute limitation d'activité ou de restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement)
 - Possibilité de demander une allocation d'éducation de l'enfant handicapé de base et son complément pour présence parentale et frais en lien avec la

maladie non pris en charge (rééducation en psychomotricité et/ ou ergothérapie par exemple)

- Demande de Carte Mobilité Inclusion : carte de stationnement personnes handicapées, carte d'invalidité (taux d'incapacité > 80%) ou carte de priorité (taux d'incapacité < 80% et station debout pénible).

Aménagement de l'activité professionnelle parentale

- Présence parentale pour les rendez-vous médicaux et paramédicaux : Demande de congé de présence parentale (Droits communs comme : AJPP, don de RTT, jours annonce handicap et autres droits spécifiques selon convention collective de l'entreprise à laquelle est rattachée le contrat de travail des parents).

14.2. L'enfant d'âge scolaire

Projet d'accueil et d'accompagnement

- Le projet de scolarité
 - Il est nécessaire de demander un PAI permettant : l'accessibilité dans les classes (ascenseur, classe au rez-de-chaussée, etc.), l'accès prioritaire à la cantine, le double jeu de livre et le casier personnel, photocopiage de cours ou cours sur clefs USB, aménagement des épreuves et examens (tiers temps, scripteur, outil informatique), ...
 - Tout élève handicapé qui, en raison de son handicap, ne peut utiliser les moyens de transport en commun, peut bénéficier d'un transport collectif ou individuel adapté entre son domicile et son établissement scolaire dont les frais sont pris en charge. Il doit être reconnu en situation de handicap par la maison départementale de personnes handicapées et remplir une demande au syndicat des transports de sa région.
- La rééducation
 - Selon les besoins et les possibilités, le SESSAD (Service d'Education Spécialisé et de Soins A Domicile) peut accompagner et favoriser l'inclusion scolaire et les besoins de rééducations. Cette orientation nécessite une notification MDPH.

Retentissement sur la vie familiale

- La difficulté majeure sera d'ajuster les temps scolaires avec les prises en charge rééducatives et éducatives et l'activité professionnelle des parents.

- En fonction des besoins spécifiques de l'enfant, une consultation en ergothérapie peut aider à définir les installations, aménagement du domicile, et les aides techniques
- La pratique d'un sport est réalisable avec un certificat médical adapté. La pratique d'un sport individuel ou en famille peut également être envisagée, en lien avec les fédérations de sport adapté et de handisport

Droits et Prestations

- Dossier MDPH :
 - o Accompagnant élève en situation de handicap (AESH), projet personnalisé de scolarisation (PPS) et demande de transport
 - o Orientation en établissements et services médico-sociaux (ESMS) pour le SESSAD
- Le taux de handicap accordé par la MDPH définit le droit à l'obtention des cartes de stationnement, de priorité ou d'invalidité (cf <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F34049>)
- Réévaluation du complément de l'allocation d'éducation de l'enfant handicapé AEEH pour la présence parentale ou d'une tierce personne et les dépenses en conséquences, PCH (Prestation Compensatoire de Handicap) aide humaine
- Dès l'âge de 16 ans, une demande de Reconnaissance en Qualité de Travailleur Handicapé peut-être demandée (RQTH)

14.3. La vie d'adulte

Projet d'accueil et d'accompagnement

L'accompagnement favorise un projet de vie autonome, avec des équipes pluridisciplinaires (SAVS, SAMSAH).

- Le projet doit être évalué selon le souhait d'une poursuite de scolarité secondaire ou l'exercice d'une activité professionnelle :
 - o Accès aux études supérieures : missions handicap dans les universités et leur équivalent dans les grandes écoles.
 - o Activité professionnelle : en milieu ordinaire, en entreprise adaptée EA
- Lieux de vie :
 - o Logement adapté PMR
 - o Aménagement du logement en demandant une PCH : une évaluation des aménagements par un(e) ergothérapeute pourrait s'avérer nécessaire
 - o Foyer d'hébergement pour travailleur en situation de handicap

- Aides techniques et aménagements :
 - o réévaluation des besoins notamment en ce qui concerne les aides techniques pour les transferts et les déplacements.

- Maintenir des prises en charges thérapeutiques
 - o en libéral
 - o en services médico-sociaux (CMP, Service d'accompagnement à la vie sociale et service d'accompagnement médico-social)

Droits et Prestations

Préparer le dossier MDPH adulte pour les 20 ans, selon le taux de handicap

- o PCH aide humaine au quotidien (toilette, habillage, repas, déplacements), aides techniques, aménagement du logement et aménagement du véhicule ou surcoût lié au transport
- o Ré-évaluation de l'allocation adulte handicap en tant que ressources
- o Orientation en ESAT ou entreprise adapté
- o Reconnaissance en qualité de travailleur handicapé (RQTH)

Dans le cadre des maladies neuromusculaires, ces démarches sont facilitées par l'accompagnement des RPS (Réfèrent Parcours Santé) de l'AFM-TELETHON qui aident au montage des dossiers MDPH et informent les patients sur leurs droits.

15. Thérapies innovantes

Le développement de stratégies thérapeutiques doit prendre en considération les éléments suivants :

- La protéine SMN est exprimée de manière ubiquitaire. Ainsi, il est essentiel que la distribution tissulaire soit aussi large que possible.
- La protéine SMN a de nombreuses fonctions cellulaires. Ainsi, il est plus pertinent de chercher à restaurer la production d'une protéine SMN fonctionnelle qui assurera ces différents rôles plutôt que de restaurer une fonction cellulaire spécifique.
- La protéine SMN est exprimée très précocement. Ainsi, le traitement doit être débuté le plus précocement possible.

Les thérapies à visée de modification de l'expression des gènes sont celles qui ont pu montrer des résultats probants sur cette maladie.

Plusieurs stratégies sont actuellement en cours de développement visant :

- soit à modifier l'expression (par modification de l'épissage) du gène *SMN2* pour permettre l'expression d'une protéine fonctionnelle
- soit à introduire à l'aide d'un virus le gène *SMN1*.

Compte-tenu des connaissances actuelles, les objectifs du traitement sont l'amélioration motrice ou la stabilisation de la faiblesse musculaire ; l'amélioration, la stabilisation ou le ralentissement de la dégradation de la fonction respiratoire et éviter ou retarder le recours à la ventilation assistée.

En France, des réunions de concertation pluridisciplinaire nationales sous l'égide de Filnemus ont été mises en place afin de poser les indications de traitement et de suivi pour chaque patient, elles s'intitulent :

- Secteur pédiatrique : « maladies neuromusculaires SFNP et FILNEMUS »
- Secteur adulte : « thérapies innovantes pour les patients adultes porteurs d'une amyotrophie spinale infantile »

Les indications sont ainsi validées par le groupe de médecins experts de cette pathologie et travaillant dans un centre de référence ou de compétence des maladies neuromusculaires.

15.1. Traitements modifiant le gène SMN2

Nusinersen (SPINRAZA®)

La première molécule ayant eu une autorisation de mise sur le marché est un oligonucléotide antisens : le nusinersen ou Spinraza°. Cette petite molécule se fixe sur l'ARN messager du gène *SMN2* pour en modifier l'épissage alternatif et ainsi permettre sa traduction en protéine *SMN2* fonctionnelle.

L'indication est le traitement de l'amyotrophie spinale infantile 5q dans les types I, II et III. Le flacon est de présentation de 12 mg/5ml. La voie d'injection est intrathécale. Chaque injection se fait à la posologie de 12 mg soit 5 ml quelque soit l'âge de l'enfant. Le schéma d'injection est celui de 4 injections représentant la dose de charge à J0-J14-J28-J63, puis une injection d'entretien tous les 4 mois.

Les effets secondaires rapportés sont ceux d'un syndrome post ponction lombaire (céphalées, vomissements) mais aussi quelques cas d'hydrocéphalie.

Les données publiées concernent les essais thérapeutiques chez des enfants porteurs d'une ASI de type 1 (étude ENDEAR et SHINE) et de type 2 ou 3 (étude CHERISH), étude de phase III en double aveugle contre une procédure factice d'injection intrathécale. Ces résultats montre une amélioration significative des fonctions motrices adaptées au développement psychomoteur de l'enfant (amélioration de plus de 4 points de la CHOP-INTEND, HINE-2 pour ENDEAR et SHINE, amélioration significative pour le score HFMSE pour CHERISH) par rapport aux enfants non traités recevant une procédure simulant l'injection, ainsi qu'une amélioration du risque de décès ou de la survie sans ventilation permanente (définie comme trachéotomie ou ventilation plus de 16 heures par jour pendant plus de 21 jours successifs).

Les résultats montrent également que la précocité du traitement est un élément crucial pour la réponse thérapeutique. En effet, les résultats de l'essai de Phase 2 NURTURE montre que l'administration d'un traitement à des patients présymptomatiques porteurs de 2 ou 3 copies du gène *SMN2* permet, avec un recul moyen de 34.8 mois, d'obtenir pour tous les patients une station assise et pour 88% d'entre eux une marche indépendante.

Ce traitement permet de limiter l'évolution de la maladie pour les patients répondeurs mais sans pour autant guérir. Il nécessitera une évaluation régulière de son efficacité sur le moyen et le long terme et il doit être associé à une prise en charge pluridisciplinaire de l'enfant selon les mêmes modalités que décrites précédemment.

L'étude observationnelle de la cohorte française à 1 an de traitement sur 123 enfants traités (34 types 1, 89 types 2) montre : chez les patients de moins de 2 ans, une amélioration significative du score HINE2. Chez les patients de type 1 et de moins de 2 ans, le recours à

un support nutritionnel et respiratoire est plus important, même si ce résultat n'est pas significatif. Chez les enfants de plus de 2 ans, il existe une amélioration des items moteurs proximo-axiaux ainsi que distaux, sans pour autant d'accès à une marche autonome à 1 an de traitement.

Une abstention thérapeutique peut être discutée selon la sévérité de la forme clinique au diagnostic pour les patients atteints d'une ASI types I, des difficultés de voie d'injection notamment en cas de scoliose sévère évoluée ou d'arthrodèse, une absence de réponse au traitement sur le moyen ou long terme. Ces décisions doivent être discutées de façon collégiale au cas par cas au sein de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire nationale de la filière FILNEMUS (Centres de Référence et Centres de Compétences).

Des études préliminaires observationnelles chez des patients adultes âgés de 16 à 65 ans et atteints d'une forme de type 2 et 3 semblent montrer une amélioration de certaines échelles (HFMSE et test de marche de 6 minutes) mais restent à confirmer par des études contrôles.

RO703406 ou RG7916 : RISDIPLAM®

Comme le Nusinersen, cette petite molécule modifie l'épissage du pré-ARN messager du gène *SMN2*.

Elle est administrée par voie orale. Seule une étude de phase 1 a été publiée une bonne tolérance ainsi qu'une demi-vie longue. Des études de phase 2 et 3 ont été réalisées mais non encore publiées à ce jour.

Une Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne a été obtenue. En France, le traitement est disponible sous couvert d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) selon certaines indications.

15.2. Traitement modifiant le gène SMN1

Thérapie génique

Onasemnogene abeparvovec : ZOLGENSMA®

Des essais thérapeutiques de phase III par thérapie génique suppléant l'absence du gène *SMN1* ont été réalisés: il s'agit d'administrer par injection intraveineuse unique un vecteur non répliquant AAV 9 apportant le gène *SMN1*. Des résultats publiés sur une cohorte de 12 enfants montrent que les patients atteints d'une forme d'ASI 5q de type 1, traités avant l'âge de 6 mois et répondeurs, améliorent de façon significative les échelles d'évaluation motrice adaptées au développement de l'enfant (CHOP-INTEND) ainsi que le critère pulmonaire de risque de survenue de décès ou de ventilation continu. Des résultats de suivi de ces mêmes patients à 2 ans montrent l'acquisition d'une station assise autonome pendant plus de 30

secondes pour 9 et l'acquisition d'un langage et d'une alimentation orale pour 11. Les facteurs prédictifs d'une meilleure réponse thérapeutique sont la précocité de la mise en route du traitement et un score élevé dans l'évaluation initiale des fonctions motrices.

Une AMM européenne a été obtenue. En France, le traitement est disponible sous couvert d'une ATU selon certaines indications.

Les données écrites dans ce chapitre sont amenées à évoluer et être implémentées compte tenu des progrès rapides dans ce domaine.

16. Associations de famille

AFM-Téléthon

1 rue de l'Internationale, BP 59 91002 EVRY CEDEX

Tel: +33 (0) 1 69 47 28 28

+33 (0) 1 69 47 11 78

<http://www.afm-telethon.fr>

ECLAS

Ensemble contre l'Amyotrophie Spinale de type 1

<https://eclas.fr>

Familles SMA France

Familles SMA France, pour vaincre l'amyotrophie spinale

<https://www.fsma.fr>

ANNEXES

Annexe 1. Bibliographie

1/ INTRODUCTION

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.

3/ DIAGNOSTIC

Diagnostic Clinique et différents phénotypes

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.

Hausmanowa-Petrusewicz I. Electrophysiological findings in childhood spinal muscular atrophies. *Rev Neurol (Paris)*. 1988;144(11):716-20. PMID: 3231960.

Rudnik-Schoneborn S, Goebel HH, Schlote W, Molaian S, Omran H, Ketelsen U, et al. Classical infantile spinal muscular atrophy with SMN deficiency causes sensory neuronopathy. *Neurology*. 2003 Mar 25;60(6):983-7.

Munsat TL. Workshop Report: International SMA collaboration. *Neuromuscul Disord*. 1991;1.

Type I (Maladie de Werdnig-Hoffmann)

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.

Beevor CE. A case of congenital spinal muscular atrophy (family type), and a case of hæmorrhage into the spinal cord at birth, giving similar symptoms. *Brain*. 1902;25(1):85-108.

MacLeod MJ, Taylor JE, Lunt PW, Mathew CG, Robb SA. Prenatal onset spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 1999;3(2):65-72. doi: 10.1053/ejpn.1999.0184. PMID: 10700541.

Byers RK, Banker BQ. Infantile Muscular Atrophy. *Archives of Neurology*. 1961 Aug 1;5(2):140-64.

Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol*. 1999;3(2):49-51.

Bertini E, Burghes A, Bushby K, Estournet-Mathiaud B, Finkel RS, Hughes R a. C, et al. 134th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy, 11-13 February 2005, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2005 Nov;15(11):802–16

209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. Finkel R, Bertini E, Muntoni F, Mercuri E; ENMC SMA Workshop Study Group. Finkel R, et al. *Neuromuscul Disord.* 2015 Jul;25(7):593-602.

Zerres K, Davies KE. 59th ENMC International Workshop: Spinal Muscular Atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria 17–19 April 1998, Soestduinen, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders.* 1999 Jun; 9(4):272–8.

ASI de type I

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

Wadman R, van bruggen HW, Witkamp TD, Sparrenboom-Kalaykova SI, Stam M, van den Berg LH et al. Bulbar muscle MRI changes in patients with SMA with reduced mouth opening and dysphagia. *Neurology* 2014;83(12):1060-6

Petit F, Cuisset JM, Rouaix-Emery N, Cancès C, Sablonnière B, Bieth E, et al. Insight into genotype-phenotype correlations in spinal muscular atrophy : a retrospective study of 103 patients. *Muscle Nerve* 2011;43:26-30

Bach JR, Salstein K, Sinquzee D, et al. Long term survival in Werdnig-Hoffmann disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:339-45

Hachiya Y, Arai H, Hayashi M, et al. Autonomic dysfunction in case of spinal muscular atrophy type 1 with long survival. *Brain Dev* 2005;27:574-8

Araujo Ade Q, Araujo M, Swoboda KJ. Vascular perfusion abnormalities in infants with spinal muscular atrophy. *J P ediatr* 2009;155:292-4

Barois A, Estournet-Mathiaud B, Bataille J, Pinard JM. Amyotrophies proximales. In : *Progrès en pédiatrie.* Barois A. *Maladies neuromusculaires*, Doin, Paris, 1998 : p 75

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

ASI de type II (intermédiaire)

Thompson J, Bruce A. A case of progressive muscular atrophy in a child with a spinal lesion. *Edinb Hosp Rep* 1893;1:372.

Byers RK, Banker BQ. Infantile Muscular Atrophy. *Archives of Neurology*. 1961 Aug 1;5(2):140–64.

Dubowitz V. Infantile muscular atrophy. a prospective study with particular reference to a slowly progressive variety. *Brain*. 1964 Dec;87:707–18.

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.

ASI de type III

Kugelberg E. Heredofamilial Juvenile muscular Atrophy Simulating muscular Dystrophy. *Archives of Neurology And Psychiatry*. 1956 May 1;75(5):500.

ASI de type IV

Pearn JH, Hudgson P, Walton JN. A clinical and genetic study of spinal muscular atrophy of adult onset: the autosomal recessive form as a discrete disease entity. *Brain*. 1978 Dec;101(4):591-606. doi: 10.1093/brain/101.4.591. PMID: 737522.

3.2/ GENETIQUE

Diagnostic génétique

Feng Y, Ge X, Meng L, Scull J, Li J, Tian X, Zhang T, Jin W, Cheng H, Wang X, Tokita M, Liu P, Mei H, Wang Y, Li F, Schmitt ES, Zhang WV, Muzny D, Wen S, Chen Z, Yang Y, Beaudet AL, Liu X, Eng CM, Xia F, Wong LJ, Zhang J. The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing. *Genet Med*. 2017 Aug;19(8):936-944.

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.

Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, Bertrand S, Clermont O, Munnich A, Dreyfuss G, Melki J. Lefebvre S, et al. *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.

Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, Prior TW, Androphy EJ, Burghes AH, McPherson JD. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum Mol Genet*. 1999 Jul;8(7):1177-83.

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.

Kashima T, Manley JL. A negative element in SMN2 exon 7 inhibits splicing in spinal muscular atrophy. *Nat Genet*. 2003 Aug;34(4):460-3.

Singh RN, Howell MD, Ottesen EW, Singh NN. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*. 2017 Mar;1860(3):299-315.

Liu Q, Dreyfuss G. A novel nuclear structure containing the survival of motor neurons protein. *EMBO J*. 1996 Jul 15;15(14):3555-65.

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.

Burghes AH, Beattie CE. Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? *Nat Rev Neurosci*. 2009 Aug;10(8):597-609.

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.

Wirth B, Schmidt T, Hahnen E, Rudnik-Schöneborn S, Krawczak M, Müller-Myhsok B, Schönling J, Zerres K. De novo rearrangements found in 2% of index patients with spinal muscular atrophy: mutational mechanisms, parental origin, mutation rate, and implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet*. 1997 Nov;61(5):1102-11.

Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. Alías L, Bernal S, Fuentes-Prior P, Barceló MJ, Also E, Martínez-Hernández R, Rodríguez-Alvarez FJ, Martín Y, Aller E, Grau E, Peciña A, Antiñolo G, Galán E, Rosa AL, Fernández-Burriel M, Borrego S, Millán JM, Hernández-Chico C, Baiget M, Tizzano EF, Alías L, et al. *Hum Genet*. 2009 Feb;125(1):29-39.

Thauvin-Robinet C, Drunat S, Saugier Veber P, Chantereau D, Cossée M, Cassini C, Soichot P, Masurel-Paulet A, De Monléon JV, Sagot P, Huet F, Antin M, Calmels N, Faivre L, Gérard B; "réseau français de génétique moléculaire". Homozygous SMN1 exons 1-6 deletion: pitfalls in genetic counseling and general recommendations for spinal muscular atrophy molecular diagnosis. *Am J Med Genet A*. 2012 Jul;158A(7):1735-41.

Melki J, Lefebvre S, Burglen L, Burlet P, Clermont O, Millasseau P, Reboullet S, Bénichou B, Zeviani M, Le Paslier D, et al. De novo and inherited deletions of the 5q13 region in spinal muscular atrophies. *Science*. 1994 Jun 3;264(5164):1474-7.

Raclin V, Veber PS, Bürglen L, Munnich A, Melki J. De novo deletions in spinal muscular atrophy: implications for genetic counselling. *J Med Genet.* 1997 Jan;34(1):86-7.

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.

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.

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, 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.

Corrélation phenotype-génotype

Gérard B, Ginet N, Matthijs G, Evrard P, Baumann C, Da Silva F, Gérard-Blanluet M, Mayer M, Grandchamp B, Elion J. Gérard B, et al. Genotype determination at the survival motor neuron locus in a normal population and SMA carriers using competitive PCR and primer extension. *Hum Mutat.* 2000 Sep;16(3):253-63.

Burghes AH. When is a deletion not a deletion? When it is converted. *Am J Hum Genet.* 1997 Jul;61(1):9-15.

Campbell L, Potter A, Ignatius J, Dubowitz V, Davies K. Genomic variation and gene conversion in spinal muscular atrophy: implications for disease process and clinical phenotype. *Am J Hum Genet.* 1997 Jul;61(1):40-50.

Wirth B, Garbes L, Riessland M. How genetic modifiers influence the phenotype of spinal muscular atrophy and suggest future therapeutic approaches. *Curr Opin Genet Dev.* 2013 Jun;23(3):330-8.

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, Goïna 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.

Hahnen E, Forkert R, Marke C, Rudnik-Schöneborn S, Schönling J, Zerres K, Wirth B. Molecular analysis of candidate genes on chromosome 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy: evidence of homozygous deletions of the SMN gene in unaffected individuals. *Hum Mol Genet.* 1995 Oct;4(10):1927-33.

Cobben JM, van der Steege G, Grootsholten P, de Visser M, Scheffer H, Buys CH. Deletions of the survival motor neuron gene in unaffected siblings of patients with spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet.* 1995 Oct;57(4):805-8.

Wang CH, Xu J, Carter TA, Ross BM, Dominski MK, Bellcross CA, Penchaszadeh GK, Munsat TL, Gilliam TC. Characterization of survival motor neuron (SMN1) gene deletions in asymptomatic carriers of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 1996 Mar;5(3):359-65.

Prior TW, Swoboda KJ, Scott HD, Hejmanowski AQ. Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. *Am J Med Genet A.* 2004 Oct 15;130A(3):307-10.

Jedrzejowska M, Borkowska J, Zimowski J, Kostera-Pruszczyk A, Milewski M, Jurek M, Sielska D, Kostyk E, Nyka W, Zaremba J, Hausmanowa-Petrusewicz I. Unaffected patients with a homozygous absence of the SMN1 gene. *Eur J Hum Genet.* 2008 Aug;16(8):930-4.

Jędrzejowska M, Szczałuba K, Sielska D. Homozygous deletion in the SMN1 gene in asymptomatic individual - genetic counselling issues in SMA-risk families. *Med Wieku Rozwoj.* 2011 Apr-Jun;15(2):126-31.

Chong JX, Oktay AA, Dai Z, Swoboda KJ, Prior TW, Ober C. A common spinal muscular atrophy deletion mutation is present on a single founder haplotype in the US Hutterites. *Eur J Hum Genet.* 2011 Oct;19(10):1045-51.

Cuscó I, Barceló MJ, Rojas-García R, Illa I, Gámez J, Cervera C, Pou A, Izquierdo G, Baiget M, Tizzano EF. SMN2 copy number predicts acute or chronic spinal muscular atrophy but does not account for intrafamilial variability in siblings. *J Neurol.* 2006 Jan;253(1):21-5.

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, Vallée L. Insights into genotype-phenotype correlations in spinal muscular atrophy: a retrospective study of 103 patients. *Muscle Nerve.* 2011 Jan;43(1):26-30.

Autres genes modificateurs de la SMA

Taylor JE, Thomas NH, Lewis CM, Abbs SJ, Rodrigues NR, Davies KE, Mathew CG. Correlation of SMN1 and SMN2 gene copy number with age of onset and survival in spinal muscular atrophy. *Eur J Hum Genet.* 1998 Sep-Oct;6(5):467-74.

Bürglen L, Seroz T, Miniou P, Lefebvre S, Burlet P, Munnich A, Pequignot EV, Egly JM, Melki J. The gene encoding p44, a subunit of the transcription factor TFIIH, is involved in large-scale deletions associated with Werdnig-Hoffmann disease. *Am J Hum Genet.* 1997 Jan;60(1):72-9.

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.

McGovern VL, Massoni-Laporte A, Wang X, Le TT, Le HT, Beattie CE, Rich MM, Burghes AH. Plastin 3 Expression Does Not Modify Spinal Muscular Atrophy Severity in the $\Delta 7$ SMA Mouse. *PLoS One.* 2015 Jul 2;10(7):e0132364.

Kaifer KA, Villalón E, Osman EY, Glascock JJ, Arnold LL, Cornelison DDW, Lorson CL. Plastin-3 extends survival and reduces severity in mouse models of spinal muscular atrophy. *JCI Insight.* 2017 Mar 9;2(5):e89970.

Alrafiah A, Karyka E, Coldicott I, Iremonger K, Lewis KE, Ning K, Azzouz M. Plastin 3 Promotes Motor Neuron Axonal Growth and Extends Survival in a Mouse Model of Spinal Muscular Atrophy. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2018 Jan 31;9:81-89.

Hosseini-barkooie S, Peters M, Torres-Benito L, Rastetter RH, Hupperich K, Hoffmann A, Mendoza-Ferreira N, Kaczmarek A, Janzen E, Milbradt J, Lamkemeyer T, Rigo F, Bennett CF, Guschlbauer C, Büschges A, Hammerschmidt M, Riessland M, Kye MJ, Clemen CS, Wirth B. The Power of Human Protective Modifiers: PLS3 and CORO1C Unravel Impaired Endocytosis in Spinal Muscular Atrophy and Rescue SMA Phenotype. *Am J Hum Genet.* 2016 Sep 1;99(3):647-665.

Riessland M, Kaczmarek A, Schneider S, Swoboda KJ, Löhr H, Bradler C, Grysko V, Dimitriadi M, Hosseinibarkooie S, Torres-Benito L, Peters M, Upadhyay A, Biglari N, Kröber S, Hölker I, Garbes L, Gilissen C, Hoischen A, Nürnberg G, Nürnberg P, Walter M, Rigo F, Bennett CF, Kye MJ, Hart AC, Hammerschmidt M, Kloppenburg P, Wirth B. Neurocalcin Delta Suppression Protects against Spinal Muscular Atrophy in Humans and across Species by Restoring Impaired Endocytosis. *Am J Hum Genet.* 2017 Feb 2;100(2):297-315.

Janzen E, Mendoza-Ferreira N, Hosseinibarkooie S, Schneider S, Hupperich K, Tschanz T, Grysko V, Riessland M, Hammerschmidt M, Rigo F, Bennett CF, Kye MJ, Torres-Benito L, Wirth B. CHP1 reduction ameliorates spinal muscular atrophy pathology by restoring calcineurin activity and endocytosis. *Brain.* 2018 Aug 1;141(8):2343-2361.

Diagnostic prenatal et préimplantatoire, dépistage néonatal

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, Journal 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.

Bérout C, Karliova M, Bonnefont JP, Benachi A, Munnich A, Dumez Y, Lacour B, Paterlini-Bréchet P. Prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy by genetic analysis of circulating fetal cells. *Lancet.* 2003 Mar 22;361(9362):1013-4.

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*

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.

Blin-Lambert B, et al. Neuromuscular diseases. Psychological problems *Soins Gynecol Obstet Pueric Pediatr.* 1993 Dec-1994 Jan;(151-152):21-4.

5/ SUIVI PRISE EN CHARGE DES ASI DE TYPE 1 PRECOCE

Barnérias C, Quijano S, Mayer M, Estournet B, Cuisset JM, Sukno S, Peudenier 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, Kreicbergs U.

Parents' Experiences and Wishes at End of Life in Children with Spinal Muscular Atrophy Types I and II. *J Pediatr.* 2016 Aug;175: 201-5.

Sy K, Mahant S, Taback N, Vajsar J, Chait PG, Friedman JN. Enterostomy tube placement in children with spinal muscular atrophy type 1. *J Pediatr.* 2006 Dec;149(6):837-9.

Higgs EJ, McClaren BJ, Sahhar MA, Ryan MM, Forbes R. 'A short time but a lovely little short time': Bereaved parents' experiences of having a child with spinal muscular atrophy type 1. *J Paediatr Child Health.* 2016 Jan;52(1):40-6.

Lövgren M, Sejersen T, Kreicbergs U. Information and treatment decisions in severe spinal muscular atrophy: A parental follow-up. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 Nov; 20(6):830-838.

6/ SUIVI ET PRISE EN CHARGE NEURO-ORTHOPEDIQUE

Carter GT, Miró J, Ted Abresch R, El-Abassi R, Jensen MP. Disease burden in neuromuscular disease: the role of chronic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012 Aug;23(3):719-29.

Miró J, Gertz KJ, Carter GT, Jensen MP. Chronic pain in neuromuscular disease: pain site and intensity differentially impacts function. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012 Nov;23(4):895-902

Mesfin A, Sponseller PD, Leet AI. Spinal muscular atrophy: manifestations and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012 Jun;20(6):393–401.

Skalsky AJ, McDonald CM. Prevention and management of limb contractures in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012 Aug;23(3):675–87.

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.

Salem Y, Gropack SJ. Aquatic therapy for a child with type III spinal muscular atrophy: a case report. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2010 Nov;30(4):313–24.

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.

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

Sporer SM, Smith BG. Hip dislocation in patients with spinal muscular atrophy. *J Pediatr Orthop*. 2003 Feb;23(1):10–4.

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.

Modi HN, Suh S-W, Hong J-Y, Park Y-H, Yang J-H. Surgical correction of paralytic neuromuscular scoliosis with poor pulmonary functions. *J Spinal Disord Tech*. 2011 Jul;24(5):325–33.

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.

Schwentker EP, Gibson DA. The orthopaedic aspects of spinal muscular atrophy. *J Bone Joint Surg Am* 1976;58(1):32-8

Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol*. 2012 May;11(5):443–52.

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).

Khatri IA, Chaudhry US, Seikaly MG, Browne RH, Iannaccone ST. Low bone mineral density in spinal muscular atrophy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008;10(1):11e7.

Febrer A, Vigo M, Rodríguez N, Medina J, Colomer J, Nascimento A. Fractures en spinal muscular atrophy. *Rev Neurol*. 2013 Sep 1;57(5):207-11

Echelles et évaluations fonctionnelles motrices

Bertini E, Burghes A, Bushby K, Estournet-Mathiaud B, Finkel RS, Hughes R a. C, et al. 134th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy, 11-13 February 2005, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2005 Nov;15(11):802–16

Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord*. 2010 Mar;20(3):155–61.

Mazzone E, Bianco F, Main M, van den Hauwe M, Ash M, de Vries R, et al. Six minute walk test in type III spinal muscular atrophy: a 12month longitudinal study. *Neuromuscul Disord*. 2013 Aug;23(8):624–8.

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 Jun;21(6):406–12.

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.

Haataja L., Mercuri E., Regev R. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J Pediatr*. 1999;135:153–161

Bishop KM, Montes J, Finkel RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam-Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve*. 2018 Jan;57(1):142-146

O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscular Disorders*. 2007 Oct;17(9-10):693-7.

Montes J, McDermott MP, Martens WB, Dunaway S, Glanzman AM, Riley S, et al. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2010 Mar 9;74(10):833-8.

Prise en charge en kinesithérapie motrice

Lewelt A, Krosschell KJ, Stoddard GJ, Weng C, Xue M, Marcus RL, et al. Resistance strength training exercise in children with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2015 Oct;52(4):559-67.

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.

Prise en charge MPR

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

Morillon S, Thumerelle C, Cuisset JM, Santos C, Matran R, Deschildre A.[Effect of thoracic bracing on lung function in children with neuromuscular disease]. *Ann Readapt Med Phys*. 2007 Nov;50(8):645-50

Aides techniques

Jones MA¹, McEwen IR, Hansen L. Use of power mobility for a young child with spinal muscular atrophy. *Phys Ther*. 2003 Mar;83(3):253-62.

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.

Bien assis dans son fauteuil roulant, publication AFM-TELETHON Mai 2013.

Prise en charge orthopédique et chirurgicale

Salem Y, Gropack SJ. Aquatic therapy for a child with type III spinal muscular atrophy: a case report. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2010 Nov;30(4):313–24.

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

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

Sporer SM, Smith BG. Hip dislocation in patients with spinal muscular atrophy. *J Pediatr Orthop*. 2003 Feb;23(1):10–4.

Mesfin A, Sponseller PD, Leet AI. Spinal muscular atrophy: manifestations and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012 Jun;20(6):393–401.

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.

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

Sponseller PD, Yang JS, Thompson GH, McCarthy RE, Emans JB, Skaggs DL, et al. Pelvic fixation of growing rods: comparison of constructs. *Spine*. 2009 Jul 15;34(16):1706–10.

Modi HN, Suh S-W, Hong J-Y, Park Y-H, Yang J-H. Surgical correction of paralytic neuromuscular scoliosis with poor pulmonary functions. *J Spinal Disord Tech*. 2011 Jul;24(5):325–33.

Miladi L, Mousny M. A novel technique for treatment of progressive scoliosis in young children using a 3-hook and 2-screw construct (H3S2) on a single sub-muscular growing rod: surgical technique. *Eur Spine J*. 2014 Jul;23 Suppl 4:S432-437.

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. *Magnetically Controlled Devices Parallel to the Spine in Children with Spinal Muscular Atrophy*. Spine (Phila Pa 1976). 2018

Odent T, Ilharreborde B, Miladi L, Khouri N, Violas P, Ouellet J, et al. Fusionless surgery in early-onset scoliosis. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015 Oct;101(6 Suppl):S281-288.

Yoon WW, Sedra F, Shah S, Wallis C, Muntoni F, Noordeen H. Improvement of pulmonary function in children with early-onset scoliosis using magnetic growth rods. *Spine*. 2014 Jul 1;39(15):1196–202.

Lorenz HM, Badwan B, Hecker MM, Tsaknakis K, Groenefeld K, Braunschweig L, Hell AK. *Magnetically Controlled Devices Parallel to the Spine in Children with Spinal Muscular Atrophy*. JB JS Open Access. 2017 Nov 2

Labianca L, Weinstein SL. Scoliosis and spinal muscular atrophy in the new world of medical therapy: providing lumbar access for intrathecal treatment in patients previously treated or undergoing spinal instrumentation and fusion. *J Pediatr Orthop B*. 2019 Jul;28(4):393-396.

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.

Bekmez S, Dede O, Yataganbaba A, Demirkiran HG, Yazici M. Early Results of a Management Algorithm for Collapsing Spine Deformity in Young Children (Below 10-Year Old) With Spinal Muscular Atrophy Type II. *J Pediatr Orthop*. 2019 Dec 10.

Anari JB, Spiegel DA, Baldwin KD. Neuromuscular scoliosis and pelvic fixation in 2015: Where do we stand? *World J Orthop*. 2015 Sep 18;6(8):564–6.

Vai S, Bianchi ML, Moroni I, Mastella C, Broggi F, Morandi L, et al. Bone and Spinal Muscular Atrophy. *Bone*. 2015 Oct;79:116–20.

7/ SUIVI ET PRISE EN CHARGE RESPIRATOIRE

Nicot F, Hart N, Forin V, et al. Respiratory muscle testing: a valuable tool for children with neuromuscular disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:67-74.

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. *Bulletin de l'Academie Nationale de Medecine* 2005;189:1181–99.

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

Barois A, Leclair-Richard D, Abinum MF, Golovchan C. Principes de la prise en charge d'un enfant atteint de maladie neuromusculaire. In: Barois A, editor. *Progrès en Pédiatrie 3, maladies neuromusculaires*. Paris: Doin; 1998. p. 21–41.

Crawford TO, Sladky JT, Hurkp O et al. Abnormal fatty acid metabolism in childhood spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 1999;45(3):337-43

Rafferty GF, Leech S, Knight L, Moxham J, Greenough A. Sniff Nasal inspiratory pressure in children. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29:468-475

Effect of Salbutamol on Respiratory Muscle Strength in Spinal Muscular Atrophy. Khirani S, Dabaj I, Amaddeo A, Olmo Arroyo J, Ropers J, Tirolien S, Coudert V, Estournet B, Fauroux B, Quijano-Roy S. *Pediatr Neurol*. 2017 Aug;73:78-87.e1.

Russman BS, Buncher CR, White M, Samaha FJ, Iannaccone ST. Function changes in spinal muscular atrophy II and III. The DCN/SMA Group. *Neurology*. 1996 Oct;47(4):973-6.

Khirani S, Ramirez A, Aubertin G, Boulé M, Chemouny C, Forin V, Fauroux et al. Respiratory muscle decline in Duchenne muscular dystrophy. *ediatr Pulmonol*. 2014 May;49(5):473-81.

Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel R, Kang P, Oskoui M, Constantinescu A, Sproule DM, Foley AR, Yang M, Tawil R, Chung W, Martens B, Montes J, O'Hagen J, Dunaway S, Flickinger JM, Quigley J, Riley S, Glanzman AM, Benton M, Ryan PA, Irvine C, Annis CL, Butler H, Caracciolo J, Montgomery M, Marra J, Koo B, De Vivo DC; Muscle Study Group; Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy. Observational study of spinal muscular atrophy type 2 and 3: functional outcomes over 1 year. *Arch Neurol*. 2011 Jun;68(6):779-86.

Prise en charge respiratoire

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.

Schroth MK. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. *Pediatrics*. 2009 May;123 Suppl 4:S245-9.

Gormley MC. Respiratory management of spinal muscular atrophy type 2. *J Neurosci Nurs*. 2014 Dec;46(6):E33-41.

8/ SUIVI ET PRISE EN CHARGE DIGESTIVE ET NUTRITIONNELLE

Durkin ET, Schroth MK, Helin M, Shaaban AF. Early laparoscopic fundoplication and gastrostomy in infants with spinal muscular atrophy type I. *J Pediatr Surg*. 2008 Nov;43(11):2031-7.

Davis RH, Godshall BJ, Seffrood E, Marcus M, LaSalle BA, Wong B, et al. Nutritional practices at a glance: spinal muscular atrophy type I nutrition survey findings. *J Child Neurol*. 2014 Nov;29(11):1467–72.

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.

Ionasescu V, Christensen J, Hart M. Intestinal pseudo-obstruction in adult spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 1994 Aug;17(8):946-8.

Sproule DM, Montes J, Dunaway S, Montgomery M, Battista V, Koenigsberger D, Martens B, Shen W, Punyanitya M, Benton M, Butler H, Caracciolo J, Mercuri E, Finkel R, Darras B, De Vivo DC, Kaufmann P. : Adiposity is increased among high-functioning, non-ambulatory patients with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2010 Jul;20(7):448-52.

Sproule DM, Montes J, Montgomery M, Battista V, Koenigsberger D, Shen W, et al. Increased fat mass and high incidence of overweight despite low body mass index in patients with spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2009 Jun;19(6):391–6.

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.

Kurihara N, Menea C, Maeda H, Haile DJ, Reddy SV. Osteoclast-stimulating factor interacts with the spinal muscular atrophy gene product to stimulate osteoclast formation. *J Biol Chem*. 2001 Nov 2;276(44):41035–9.

Shanmugarajan S, Tsuruga E, Swoboda KJ, Maria BL, Ries WL, Reddy SV. Bone loss in survival motor neuron (Smn(-/-) SMN2) genetic mouse model of spinal muscular atrophy. *J Pathol*. 2009 sep;219(1):52-60.

Khatri IA, Chaudhry US, Seikaly MG, Browne RH, Iannaccone ST. Low bone mineral density in spinal muscular atrophy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2008 Sep;10(1):11-7.

Bruce AK, Jacobsen E, Dossing H, Kondrup J. Hypoglycaemia in spinal muscular atrophy. *Lancet*. 1995 Sep 16;346(8977):784.

Ripolone M1, Ronchi D2, Violano R1, Vallejo D3, Fagiolari G1, Barca E4, Lucchini V1, Colombo I1, Villa L1, Berardinelli A5, Balottin U5, Morandi L6, Mora M6, Bordoni A2, Fortunato F2, Corti S2, Parisi D7, Toscano A7, Sciaccio M1, DiMauro S4, Comi GP2, Moggio M1. Impaired Muscle Mitochondrial Biogenesis and Myogenesis in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol*. 2015 Jun;72(6):666-75.

Bowerman M, Michalski J-P, Beauvais A, Murray LM, DeRepentigny Y, Kothary R. Defects in pancreatic development and glucose metabolism in SMN-depleted mice independent of canonical spinal muscular atrophy neuromuscular pathology. *Hum Mol Genet*. 2014 Jul 1;23(13):3432–44.

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.

Durkin ET, Schroth MK, Helin M, Shaaban AF. Early laparoscopic fundoplication and gastrostomy in infants with spinal muscular atrophy type I. *J Pediatr Surg*. 2008 Nov;43(11):2031–7.

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.

Aton J1, Davis RH, Jordan KC, Scott CB, Swoboda KJ. Vitamin D intake is inadequate in spinal muscular atrophy type I cohort: correlations with bone health. *J Child Neurol*. 2014 Mar;29(3):374-80.

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.

9/ SUIVI ET PRISE EN CHARGE DES ADULTES

Bouquier J-J, Brouchet J. Rapport adopté lors du conseil national de l'ordre des médecins de mars 98

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

Van der Heul AMB, Wijngaarde CA, Wadman RI, Asselman F, van den Aardweg MTA, Bartels B, Cuppen I, Gerrits E, van den Berg LH, van der Pol WL, van den Engel-Hoek L. Bulbar Problems Self-Reported by Children and Adults with Spinal Muscular Atrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(3):361-368

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

Molton I, Cook KF, Smith AE, Amtmann D, Chen WH, Jensen MP. Prevalence and impact of pain in adults aging with a physical disability: comparison to a US general population sample. *Clin J Pain*. 2014 Apr;30(4):307-15

Jeppesen J, Madsen A, Marquardt J, Rahbek J. Living and ageing with spinal muscular atrophy type 2: observations among an unexplored patient population. *Dev Neurorehabil*. 2010 Feb;13(1):10-8.

Montes J, McDermott MP, Mirek E, Mazzone ES, Main M, Glanzman AM, Duong T, Young SD, Salazar R, Pasternak A, Gee R, De Sanctis R, Coratti G, Forcina N, Fanelli L, Ramsey

D, Milev E, Civitello M, Pane M, Pera MC, Scoto M, Day JW, Tennekoon G, Finkel RS, Darras BT, Muntoni F, De Vivo DC, Mercuri E. Ambulatory function in spinal muscular atrophy: Age-related patterns of progression. *PLoS One*. 2018 Jun 26;13(6)

Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Podwika B, Rao AK, De Vivo DC. Perceived Fatigue in Spinal Muscular Atrophy: A Pilot Study *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(1):109-117.

de Groot IJM and de Witte. Physical complaints in ageing persons with spinal muscular atrophy. *J Rehabil Med* 2005; 37: 258–262

Chabanon A1, Seferian AM1, Daron A2, Péréon Y3, Cances C4,5, Vuillerot C6, De Waele L7,8, Cuisset JM9,10, Laugel V11, Schara U12, Gidaro T1, Gilabert S1, Hogrel JY1, Baudin PY13, Carlier P1, Fournier E1, Lowes LP14, Hellbach N15, Seabrook T15, Toledano E16, Annoussamy M1, Servais L1,2,17; NatHis-SMA study group. Prospective and longitudinal natural history study of patients with Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data NatHis-SMA study. *PLoS One*. 2018 Jul 26;13(7)

Wadman RI, Wijngaarde CA, Stam M, Bartels B, Otto LAM, Lemmink HH, Schoenmakers MAGC, Cuppen I, van den Berg LH, van der Pol WL. Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4. *Eur J Neurol*. 2018 Mar;25(3):512-518

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.

Berard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J, and the MFM collaborative study group. A motor function measure scale for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord* 2005;15: 463-70

Vandervelde L, Van den Bergh PYK, Thonnard JL et al. ACTIVLIM: A rasch-built measure of activity limitations in children and adults with neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2007; 17:459-69

Vandervelde L, Van den Bergh PY, Penta M, Thonnard JL. Validation of the ABILHAND questionnaire to measure manual ability in children and adults with neuromuscular disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 May;81(5):506-12.

Forer S, Granger CV. *Functional Independence Measure*. Buffalo NY: The Buffalo General Hospital, State University of New York at Buffalo, 1987.

Vestergaard P, Glerup H, Steffensen BF, Rejnmark L, Rahbek J, Mosekilde L. Fracture risk in patients with muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *J Rehabil Med*. 2001 Jul;33(4):150-5

Bartels B, Montes J, van der Pol WL, de Groot JF. Physical exercise training for type 3 spinal muscular atrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 1;3:

Chen YS, 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

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

Miller JR, Colbert AP, Osberg JS. Ventilator dependency: decision making, daily functioning and quality of life for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1990;32(12):1078–1086.

Bach JR, Campagnolo DI, Hoeman S. Life satisfaction of individuals with Duchenne muscular dystrophy using long-term mechanical ventilatory support. *Am J Phys Med Rehabil* 1991;70(3):129–135

Chatwin M, Tan H-L, Bush A, Rosenthal M, Simonds AK (2015) Long Term Non-Invasive Ventilation in Children : Impact on Survival and Transition to Adult Care. *PLoS ONE*10(5)

Hunter M, Heatwole C, Luebke E, Johnson NE. What Matters Most: A Perspective From Adult Spinal Muscular Atrophy Patients. *J Neuromuscul Dis*. 2016 Aug 30;3(3):425-429

McGraw S, Qian Y, Henne J, Jarecki J, Hobby K, Yeh WS. A qualitative study of perceptions of meaningful change in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol*. 2017 Apr 4;17(1):68

Fischer MJ, Asselman FL, Kruitwagen-van Reenen ET, Verhoef M, Wadman RI, Visser-Meily JMA, van der Pol WL, Schröder CD. Psychological well-being in adults with spinal muscular atrophy: the contribution of participation and psychological needs. *Disabil Rehabil*. 2019 Jan 29:1-9

De Lattre C, Barrière A, Petitjean T, Vuillerot C. Adults with Spinal Muscular Atrophy (SMA): what future? EACD 24 mai 2019, Paris

Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, Gusset N, Henderson D, Marczuk P, Schwersenz I, Bellis G, Cottet C. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscul Disord*. 2017 May;27(5):428-438

10/ URGENCES ET ANESTHESIE

Cuisset JM, Estournet B. Recommendations for the diagnosis and management of typical spinal muscular atrophy. *Rev Neurol* 2012;68(12):902-9

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

Barois A, Estournet-Mathiaud B, Bataille J, Pinard JM. Amyotrophies proximales. In Barois A, editor. *Progrès en pédiatrie 3. Maladies neuromusculaires*. Paris : Doin, 1998 : p 75

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

Anesthésie

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.

Rudnik-Schöneborn S, Heller R, Berg C. Congenital heart disease is a feature of severe infantile spinal muscular atrophy. *J Med Genet* 2008; 45: 635– 638.

Plant N, Walker R. Immediate extubation to noninvasive ventilation can reduce postoperative morbidity and need for PICU in children with neuromuscular disorders. *Pediatr Anesth* 2009; 19: 549– 550.

F. Racca, T. Mongini, A. Wolfler, A. Vianello, R. Cutrera, L. Del Sorbo, E.C. Capello, C. Gregoretti, R. Massa, D. De Luca, G. Conti, V. Tegazzin, A. Toscano, V.M. Ranieri. Recommendations for anesthesia and perioperative management of patients with neuromuscular disorders. *Minerva Anesthesiol.* 2013; 79, pp. 419-433

11/ GROSSESSE

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

Flunt D, Andreadis N, Menadue C, Welsh AW. Clinical commentary: obstetric and respiratory management of pregnancy with severe spinal muscular atrophy. *Obstet Gynecol Int.* 2009;2009:942301

Awater C, Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* juin 2012;162(2):153-9.

Rudnik-Schöneborn S, Glauner B, Röhrig D, Zerres K. Obstetric aspects in women with facioscapulohumeral muscular dystrophy, limb-girdle muscular dystrophy, and congenital myopathies. *Arch Neurol.* juill 1997;54(7):888-94.

Angelini C. Limb-girdle muscular dystrophies: heterogeneity of clinical phenotypes and pathogenetic mechanisms. *Acta Myol.* déc 2004;23(3):130-6.

McLoughlin L, Bhagvat P. Anaesthesia for caesarean section in spinal muscular atrophy type III. *Int J Obstet Anesth.* juill 2004;13(3):192-5.

Norwood F, Rudnik-Schöneborn S. 179th ENMC international workshop: pregnancy in women with neuromuscular disorders 5-7 November 2010, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* févr 2012;22(2):183-90.

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.* 5 févr 2017;1-5.

Murphy P, Lyall R, Hart N, Polkey MI. Assessment of respiratory muscle strength in motor neurone disease: is asking enough? *Eur Respir J.* févr 2010;35(2):245-6.

Lapinsky SE, Tram C, Mehta S, Maxwell CV. Restrictive lung disease in pregnancy. *Chest.* févr 2014;145(2):394-8.

Wise RA, Polito AJ, Krishnan V. Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am.* févr 2006;26(1):1-12.

12/ AUTRES SUIVIS SPECIFIQUES

UROLOGIE

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.

Han Kr, Glazier DB, Gazi MA, Cummings KB, Barone JG. Urodynamics in a patient with Werdnig-Hoffman disease. *Can J Urol.* 1999 Feb;6(1):706-708.

GYNECOLOGIE

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.

13/ ASPECTS PSYCHOLOGIQUES

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.

Sieratzki JS, Woll B. Moving ahead in language: observations on a report of precocious language development in 3-4 year old children with spinal muscular atrophy type II. *Eur J Paediatr Neurol.* 2005;9(6):433-4.

14/ PRISE EN CHARGE SOCIALE

<https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F34049>

15/ THERAPIES INNOVANTES

Tisdale S, Pellizzoni L. Disease mechanisms and therapeutic approaches in spinal muscular atrophy. *J Neurosci*. 2015 Jun 10;35(23):8691-700.

Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsaar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, Yamashita M, Rigo F, Hung G, Schneider E, Norris DA, Xia S, Bennett CF, Bishop KM. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet*. 2016 Dec 17;388(10063):3017-3026.

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.

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.

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.

Montes J, Dunaway Young S, Mazzone ES, Pasternak A, Glanzman AM, Finkel RS, Darras BT, Muntoni F, Mercuri E, De Vivo DC, Bishop KM, Schneider E, Bennett CF, Foster R, Farwell W; CS2 and CS12 Study Groups. Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2019 Oct;60(4):409-414.

Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, Weiler M, Ziegler A, Kuttler J, Koch JC, Schneider I, Wunderlich G, Schloss N, Lehmann HC, Cordts I, Deschauer M, Lingor P, Kamm C, Stolte B, Pietruck L, Totzeck A, Kizina K, Mönninghoff C, von Velsen O, Ose C, Reichmann H, Forsting M, Pechmann A, Kirschner J, Ludolph AC, Hermann A, Kleinschnitz C, Hagenacker T, et al. *Lancet Neurol*. 2020 Apr;19(4):317-325.

Stolte B, Totzeck A, Kizina K, Bolz S, Pietruck L, Mönninghoff C, Guberina N, Oldenburg D, Forsting M, Kleinschnitz C, Hagenacker T. Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 Oct 5;11:1756286418803246.

Audic F, de la Banda MGG, Bernoux D, Ramirez-Garcia P, Durigneux J, Barnerias C, Isapof A, Cuisset JM, Cances C, Richelme C, Vuillerot C, Laugel V, Ropars J, Altuzarra C, Espil-Taris C, Walther-Louvier U, Sabouraud P, Chouchane M, Vanhulle C, Trommsdorff V, Pervillé A, Testard H, Lagrue E, Sarret C, Avice AL, Beze-Beyrie P, Pauly V, Quijano-Roy S, Chabrol B, Desguerre I. Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Jun 12;15(1):148.

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.

Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K, Alfano LN, Lowes L, Paul G, Church K, Lehman K, Sproule DM, Dabbous O, Maru B, Berry K, Arnold WD, Kissel JT, Mendell JR, Shell R. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2019 Feb;54(2):179-185.

Ratni H, Ebeling M, Baird J, Bendels S, Bylund J, Chen KS, Denk N, Feng Z, Green L, Guerard M, Jablonski P, Jacobsen B, Khwaja O, Kletzl H, Ko CP, Kustermann S, Marquet A, Metzger F, Mueller B, Naryshkin NA, Paushkin SV, Pinard E, Poirier A, Reutlinger M, Weetall M, Zeller A, Zhao X, Mueller L. Ratni H, et al. Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *J Med Chem*. 2018 Aug 9;61(15):6501-6517.

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 2. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	<p>Bases de données :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medline http://www.pubmed.org/ <p>Sites internet :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haute Autorité de Santé http://www.has-sante.fr
Période de recherche	l'intégralité des publications jusqu'en juin 2020
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	<p>"SMN" or "Spinal muscular atrophy" or "Amyotrophie spinale infantile" AND</p> <ul style="list-style-type: none"> - [Review] - [Clinical features] OR [Clinic] - [Guidelines] - [Management] - [Diagnosis] OR [classification] OR [Criteria] - [Epidemiology] OR [Incidence] OR [prevalence] - [Quality of life] OR [palliative care] - [Respiratory] OR [respiratory involvement] - [orthopedic] OR [scoliosis] - [cardiopathy] - [gastrointestinal] OR [nutritionnal] - [Anesthesia] - [differential diagnosis] - [Treatment] - [psychological] OR [cognitive] - [Management] - [Exercice] OR [Rehabilitation] - [Clinical trial]
Nombre d'études recensées	<p>"SMN" 2128</p> <p>"Spinal muscular atrophy" 8681</p>
Nombre d'études retenues	244

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité

Annexe 3. 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).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

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-Veber, 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

Relecteurs

Dr Cécile LAROCHE, neuropédiatre, CHU Limoges

Dr Claude CANCES, neuropédiatre, CHU Toulouse

Dr Pascale SAUGIER-VEBER, 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 le site internet du centre de référence.

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).

Annexe 4. Liste des centres de Référence et de Compétence

Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA- Réunion- Rhône Alpes

Site coordonnateur :

- AP-HM - La Timone Marseille (Pr Shahram Attarian)

Sites constitutifs :

- CHU de La Réunion SUD (Dr Ariane Choumert)
- HC Lyon (Dr Carole Vuillerot)
- CHU de Saint-Etienne (Pr Jean Christophe Antoine)
- CHU de Nice (Pr Sabrina Sacconi)

Centres de compétence :

- CHU de Grenoble (Dr Klaus Dieterich)
- CH de Cannes (Dr Christophe Perrin)
- Hôpital d'Enfants - Association Saint François d'Assise Saint Denis La Réunion (Dr Anne Pervillé)
- Hôpital d'Instruction des Armées de Toulon (Dr Anthony Faivre)
- CHU de Clermont-Ferrand (Dr Catherine Sarret)

Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France

Site coordonnateur :

- APHP- Raymond Poincaré Garches (Pr Pascal Lafôret)

Sites constitutifs :

- APHP- Pitié Salpêtrière Paris (Dr Tanya Stojkovic)
- APHP- Trousseau Paris (Dr Arnaud Isapof)

- APHP- Pitié Salpêtrière Paris (Pr Bertrand Fontaine)
- APHP- Necker Paris (Pr Isabelle Desguerre)
- APHP- Cochin Paris (Dr Karim Wahbi)
- APHP- Henri Mondor Paris (Dr François Jérôme Authier)
- CHU de Lille (Dr Sylvie Nguyen The Tich)
- Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (Dr Aleksandra Nadaj-Pakleza)
- CHU de Nancy (Dr Marc Debouverie)
- CHU de Reims (Pr François Constant Boyer)

Centres de compétence :

- APHP- Rothschild Paris (Dr Philippe Thoumie)
- APHP- Tenon Paris (Pr Sophie Périé)
- APHP- Hôpital Marin de Hendaye (Dr Jon Andoni Urtizberea)
- CHU de Rouen (Dr Lucie Guyant Marechal)
- CHRU de Tours (Dr Sybille Pellieux)
- CHU de Côte de Nacre – Caen (Pr Françoise Chapon)
- CHU d'Amiens (Dr Anne Gaëlle Le Moing)
- CHU de Dijon (Dr Agnès Jacquin-Piques)
- CHU de Besançon (Pr Laurent Tatu)
- Centre de soins de suite et de réadaptation Marc Sautelet de Villeneuve-d'Ascq (Dr Marie Céline Gellez)

Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)

Site coordonnateur :

- CHU de Bordeaux (Dr Guilhem Solé)

Sites constitutifs :

- CHU de Toulouse (Pr Pascal Cintas)
- CHU de Montpellier (Pr François Rivier)
- CHU de Nantes (Pr Yann Péréon)
- CHU d'Angers (Dr Marco Spinazzi)
- CHRU de Brest (Dr Sylvain Brochard)
- CHU de la Martinique (Dr Rémi Bellance)

Centres de compétence :

- CHU de Pointe à Pitre/ Abymes (Pr Annie Lannuzel)
- CH de la Côte Basque (Dr Olivier Flabeau)
- CHU de Nîmes (Dr Dimitri Renard)
- CHU de Rennes (Dr Mélanie Fradin)
- CHRU de Tours (Dr Sylvie Pellieux)
- CH Bretagne Atlantique – Vannes (Dr Florence Demurger)
- CHU de Poitiers (Pr Jean Philippe Neau)

Annexe 5. Adresses et Sites internet utiles

PNDS disponible sur : www.has-sante.fr (rubrique ALD) et <http://www.filnemus.fr>

Association Française contre les Myopathies : <http://www.afm-telethon.fr/association>

Association Familles SMA : <https://www.fsma.fr>

Association ECLAS « Ensemble Contre L’Amyotrophie Spinale de type 1 : <https://eclas.fr>

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

Orphanet : <http://www.orphanet/> rubrique amyotrophie spinale proximale de type 1, 2, 3, 4