

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2013

2013 TOU3 1562

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Julie RAINOUX

le 8 octobre 2013

MALADIES NEUROMUSCULAIRES CONGENITALES

D'EXPRESSION RESPIRATOIRE NEONATALE

Après exclusion des diagnostics de DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE STEINERT et
AMYOTROPHIE SPINALE INFANTILE

**EXPERIENCE DU CENTRE DE REFERENCE DES MALADIES
NEUROMUSCULAIRES DU GRAND SUD-OUEST**

2007 - 2012

Directeur de thèse : Dr Claude CANCES

JURY

Monsieur le Professeur Yves CHAIX

Madame le Professeur Charlotte CASPER

Madame le Professeur Emmanuelle URO-COSTE

Monsieur le Docteur Claude CANCES

Monsieur le Docteur Lionel BERTHOMIEU

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant



**TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2012**

Professeurs honoraires

Doyen Honoraire	M. LAZORTHES G.	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. CARTON
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GAYRAL	Professeur Honoraire	M. SOLEILHAVOUP
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. BONEU
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. GAY	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI
Professeur Honoraire	M. MIGUERES	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON
Professeur Honoraire	M. FEDOU	Professeur Honoraire	M. CARATERO
Professeur Honoraire	M. LARENG	Professeur Honoraire	M. CONTÉ
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. ALBAREDE
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. ADER
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LOUVET
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. VAYASSE
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. LARROUY	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. BOCCALON
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. PAGES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE	Professeur Honoraire	Mme ARLET

Professeurs émérites

Professeur GHISOLFI	Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL
Professeur LARROUY	Professeur COSTAGLIOLA
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur J.L. ADER
Professeur MURAT	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MANELFE	Professeur H. DABERNAT
Professeur LOUVET	Professeur F. JOFFRE
Professeur SOLEILHAVOUP	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur J. CORBERAND
Professeur CARATERO	Professeur J.M. FAUVEL

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H.	Hématologie
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie Pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DALY-SCHVEITZER N.	Cancérologie
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J.	Bactériologie-Virologie
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Biochimie
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAUAUD B.	Urologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P.	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie
M. POURRAT J.	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie Générale
M. QUERLEU D. (C.E)	Cancérologie
M. RAILHAC J.J. (C.E)	Radiologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D.	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. TREMOULET M.	Neurochirurgie
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

P.U. - P.H.

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BUREAU Ch	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie - réanimation
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PERON J.M.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
M. SELVES J.	Anatomie Pathologique
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme WEBER-VIVAT M.	Biologie cellulaire

P.U.

M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ABBAL M.	Immunologie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph.	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mlle DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. DURAND D. (C.E)	Néphrologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémi. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophtalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES B.	Rhumatologie
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. PUGET J. (C.E.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L.	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E.	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ACAR Ph.	Pédiatrie
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. COURBON	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSESON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELABESSE E.	Hématologie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STOWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.

Professeur Associé en Soins Palliatifs
Dr MARMET Th.

Professeur Associé de Médecine du Travail
Dr NIEZBORALA M.

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL P. A.	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme COURBON C.	Pharmacologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. COULAIS Y.	Biophysique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie-Virologie
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S.	Chirurgie Générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTROYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophtalmologie
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
Mlle TREMOLLIÈRES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N.	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. DEDUIT F.	Médecine Légale
M. DE GRAEVE J.S.	Biochimie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T.	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE E.	Urologie
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. PRADERE J.	Biophysique
M. RAMI J.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. VICTOR G.	Biophysique

M.C.U.

Médecine Générale

M. BISMUTH S.

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr MESTHÉ P.
 Dr STILLMUNKES A.
 Dr BRILLAC Th.
 Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.
 Dr BISMUTH M.
 Dr BOYER P.

Décembre 2013

Remerciements

A Monsieur le Professeur Yves Chaix, Président du Jury, merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour votre gentillesse et votre écoute.

A Madame le Professeur Charlotte Casper, merci pour vos encouragements et votre dynamisme. Merci pour votre attachement à valoriser vos étudiants.

A Madame le Professeur Emmanuelle Uro-Coste, merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et d'y apporter votre regard expert.

A Monsieur le Docteur Claude Cances, merci de m'avoir proposé ce travail enrichissant et de m'avoir guidée dans la découverte de ce sujet si particulier. Merci pour ton soutien et ta bienveillance.

A Monsieur le Docteur Lionel Berthomieu, merci d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse, sur un thème si confidentiel. Merci pour ton optimisme et ta bonne humeur qui ont égayé ces derniers mois.

A Madame le Docteur Caroline Espil, Madame le Docteur Ulrike Walther-Louvier, Monsieur le Professeur François Rivier, merci pour votre participation à la réalisation de ce travail. En espérant que liens tissés au sein du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Grand Ouest ne soient jamais fragilisés.

Aux équipes de l'Hôpital des Enfants, aux co-internes, aux infirmières, aux « chefs », merci pour ces quatre années d'internat, si intenses et inoubliables. Le temps est passé si vite !

A mes amis, aux « vieilles » copines et aux « nouvelles », merci pour les fous rires, les longues conversations, les confidences et les soutiens. Malgré l'éloignement ou les obligations, on ne s'oublie pas !

A ma famille, parce qu'elle m'a faite ainsi !

A mes parents, merci pour votre soutien constant, votre affection et vos valeurs. Merci de m'avoir permis d'accéder à ce beau métier.

A Pascal...pour nos différences, ta patience, ton amour...et notre bonheur...

Table des matières

I. Préambule et problématiques	11
A. Le nouveau-né hypotonique	11
B. Les maladies neuromusculaires congénitales (MNMC) à expression néonatale.....	11
1. Epidémiologie	11
2. Etat actuel des connaissances	12
a) Atteinte du motoneurone : AMYOTROPHIE SPINALE INFANTILE et APPARENTES :	12
b) NEUROPATHIES SENSITIVO-MOTRICES héréditaires (HSMN) ou acquises	13
c) Atteinte de la jonction neuromusculaire (JNM) : MYASTHENIA GRAVIS NEONATALE TRANSITOIRE (MGNT) et SYNDROMES MYASTHENIQUES CONGENITAUX (SMC).....	14
d) MYOPATHIES CONGENITALES (MC)	16
e) DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE STEINERT (DM1).....	20
f) DYSTROPHIES MUSCULAIRES CONGENITALES (DMC)	21
g) MYOPATHIES MÉTABOLIQUES (MM)	24
3. Résumé des principales étiologies des MNMC à expression néonatale.....	25
C. Les problématiques.....	26
1. La démarche diagnostique est imparfaite et longue.....	26
2. L'évaluation pronostique est délicate.....	27
3. Les interrogations éthiques	27
a) L'implication des parents dans les décisions médicales	27
b) L'orientation médicale	27
II. Retour sur l'expérience du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Grand Sud-Ouest, 2007-2012	28
A. Objectifs	28
B. Matériel et méthodes	28
C. Résultats.....	29
1. Anamnèse familiale, obstétricale et périnatale.....	29
2. Présentation clinique.....	30
3. Démarche diagnostique	31
a) Exhaustivité et résultats des examens paracliniques.....	31
(1) Bilan iconographique.....	31
(2) Marqueurs biologiques et bilan métabolique	32
(3) Recherche de MGNT	32
(4) ENMG.....	32
(5) Biopsie musculaire	33
(6) Explorations génétiques	33
b) Conclusions diagnostiques.....	36
4. Profil évolutif.....	38
a) Mortalité.....	38
b) Evolution respiratoire et choix thérapeutiques.....	39
5. Suivi médical et psychologique des patients et des familles	40
III. Discussion	41
A. Population et incidence.....	41
1. Estimation de l'incidence globale des MNMC "rares" d'après notre recueil	41
2. Le sex-ratio.....	42
3. Fréquence des différents diagnostics dans les MNMC "rares" de révélation néonatale respiratoire.....	42
B. Fréquence d'une histoire familiale	43
C. Période anténatale	43
1. Dépistage échographique et diagnostic prénatal	43
2. Hydramnios et réduction des MAF.....	43
3. MAP et prématurité	43
D. Dystocie et mauvaise adaptation néonatale.....	44
E. Présentation clinique néonatale	44

1.	L'hypotonie au premier plan	44
2.	La confusion possible avec une atteinte centrale.....	45
3.	L'orientation du diagnostic de MNMC sur la présentation clinique	46
F.	Explorations diagnostiques et leurs limites.....	46
1.	La stratégie diagnostique rarement complète.....	46
2.	Les examens biologiques.....	46
3.	Le bilan iconographique.....	47
4.	L'ENMG	47
5.	La biopsie musculaire.....	47
6.	Des examens génétiques ciblés, au screening moléculaire	48
7.	Vers un protocole diagnostique consensuel.....	48
G.	Réflexions éthiques au cours de la prise en charge des MNMC à expression néonatale respiratoire	49
1.	Les problématiques en jeu.....	49
a)	Une prise en charge active lourde est automatiquement engagée, dès la salle de naissance..	49
b)	Le pronostic de ces enfants est sévère, mais grevé d'une marge d'incertitude	49
2.	Des outils pronostiques à la disposition des soignants.....	50
3.	Les équipes soignantes sont inconsciemment influencées dans leurs orientations	51
a)	L'impact de l'expérience médicale et sa mise en défaut dans le cas des MNMC néonatales respiratoires	51
b)	L'influence des sociétés	51
c)	Valeur absolue de la vie ou qualité de vie, des principes ambivalents.....	52
4.	Les pistes fournies par la législation française et les sociétés savantes	52
a)	Les principes éthiques prônés par la législation.....	52
b)	Les recommandations des sociétés savantes	53
5.	La réponse naît d'une réflexion collégiale, impliquant les parents	53
IV.	Conclusion	55
V.	Références bibliographiques	56
VI.	Annexes	61
	Annexe 1 : Principales caractéristiques diagnostiques et pronostiques des plus frquentes MNMC de révélation néonatale	62
	Annexe 2 : Classification génétique et morphologique des myopathies congénitales	63
	Annexe 3 : Grille de recueil des données de notre série	64
	Annexe 4 : Anamnèse anténatale et périnatale et profil évolutif des enfants de la série...66	
	Annexe 5 : Protocole d'exploration de Maladies Neuromusculaires Néonatales	67
	Annexe 6 : Fiche de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de Myologie	68
	Annexe 7 : Fiche de consultation d'annonce	69
	Annexe 8 : Article en cours de soumission aux Archives de Pédiatrie	75
VII.	Titre et Résumé en anglais.....	85

Table des illustrations

Tableaux

<u>Tableau 1</u> : Signes d'appel échographiques et explorations anténatales.....	29
<u>Tableau 2</u> : Exhaustivité et apport diagnostique des explorations complémentaires	35
<u>Tableau 3</u> : Répartition des diagnostics selon le niveau de l'atteinte neuromusculaire	36
<u>Tableau 4</u> : Statut diagnostique actuel de la série	37
<u>Tableau 5</u> : Profil évolutifs des enfants décédés	38
<u>Tableau 6</u> : Valeurs diagnostiques des signes cliniques pour le diagnostic des MNMC devant un nouveau-né hypotonique	45
<u>Tableau 7</u> : Facteurs pronostiques cliniques des MNMC (hors DM1 et ASI), rapportés par les séries publiées	50

Figures

<u>Figure 1</u> : Eléments de l'unité motrice	12
<u>Figure 2</u> : Taux de réalisation des différents examens	31
<u>Figure 3</u> : Résultats de l'ENMG chez les enfants testés (11/18)	33
<u>Figure 4</u> : Réalisation de prélèvements génétiques, utilisation et contribution diagnostique ..	34
<u>Figure 5</u> : Représentation des différents diagnostics dans la série	36
<u>Figure 6</u> : Répartition des âges de décès (j)	38
<u>Figure 7</u> : Courbe de survie des patients de la série, selon Kaplan-Meier	38
<u>Figure 8</u> : Profil évolutif respiratoire des enfants.....	39
<u>Figure 9</u> : Suivi médical et psychologique des familles.....	40
<u>Figure 10</u> : Difficultés d'estimation de l'incidence des MNMC néonatales respiratoires hors DM1 et ASI d'après notre série.....	41
<u>Figure 11</u> : Courbes de survie de patients MTM selon le pays	52

Abréviations

AG : âge gestationnel
ARNm : acide ribonucléique messager
ASI : amyotrophie spinale infantile
CFDT : myopathie congénitale à disproportion de fibres
CPAP : continuous positive airway pressure ou ventilation spontanée en pression positive continue
CPDPN : centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CPK : créatine phosphokinase
DM1 : dystrophie myotonique de Steinert
DM2 : dystrophie myotonique de type 2
DMC : dystrophie musculaire congénitale
ENMG : électroneuromyogramme
ETF : échographie transfontanellaire
FCS : fausses-couches spontanées
GBS : syndrome de Guillain-Barré
HSMN : neuropathie sensitivo-motrice héréditaire
IC : intervalle de confiance
IMG : interruption médicale de grossesse
IRM : imagerie par résonance magnétique
JNM : jonction neuro-musculaire
LGMD : dystrophie musculaire des ceintures (Limb Girdle Muscular Dystrophy)
MAF : mouvements actifs fœtaux
MC : myopathie congénitale
MCN : myopathie centronucléaire
MFIU : mort fœtale in utéro
MGNT : myasthénia gravis néonatale transitoire
MM : myopathie métabolique
MNM : maladie neuromusculaire
MNMC : maladie neuromusculaire congénitale
MTM : myopathie myotubulaire
NGS : Next Generation Sequencing
NM : myopathie à némaline
PWS : Prader-Willi Syndrome
RACH : récepteur à l'acétylcholine
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
ROT : réflexe ostéo-tendineux
SA : semaines d'aménorrhée
SMARD : amyotrophie spinale avec détresse respiratoire
SMA2 : amyotrophie spinale liée à l'X2
SMA-PCH : amyotrophie spinale avec hypoplasie ponto-cérébelleuse
SMC : syndrome myasthénique congénital
TDM : tomodensitométrie
TGP : glutamate pyruvate transaminase
TRCF : trouble du rythme cardiaque fœtal
USI : unités de soins intensifs
VA : ventilation artificielle
VNI : ventilation non invasive

I. Préambule et problématiques

A. Le nouveau-né hypotonique

Dès la salle de naissance, l'évaluation du tonus du nouveau-né tient une place importante dans l'examen pédiatrique, approchant son âge neurologique et concourant à l'appréciation de son état neurologique.

En service de Néonatalogie, le suivi neurologique reste primordial, tant au sein de la population prématurée qu'auprès des nouveau-nés à terme qui subissent des agressions extérieures (infection précoce, asphyxie périnatale, ictère...). Il existe par ailleurs une population de « nouveau-nés hypotoniques », hospitalisés du fait de leur défaut d'autonomie nutritionnelle ou respiratoire et dont le diagnostic étiologique reste à faire.

L'hypotonie néonatale est le plus souvent d'origine centrale (1). La proportion varie de 66% à 88% selon les séries rétrospectives européennes et canadiennes (66% dans la série de Richer et al. (2), 67% dans série de Birdy et al. (3) voire 81% dans la série de Jimenez et al (4) ; 82% dans la série de Laugel et al. (5) et 88% dans la série de Paro-Panjan et al. (6)). Aux premiers rangs des causes centrales, on retrouve l'anoxo-ischémie périnatale, puis les anomalies génétiques. Malgré les avancées techniques obstétrico-pédiatriques, cette répartition ne s'est pas modifiée (2). Ainsi, dans les années 1960, les encéphalopathies anoxo-ischémique et leurs séquelles constituaient aussi la première cause de handicap d'origine neurologique centrale (série de Jebsen en 1961, série de Paine en 1963, série de Eng en 1975).

Plus rarement donc, l'origine de l'hypotonie néonatale est périphérique : la période néonatale correspond alors à la révélation d'une Maladie NeuroMusculaire Congénitale (MNMC). La présentation est souvent plus sévère (4). L'autonomie respiratoire peut être compromise ; ces nouveau-nés sont ainsi pris en charge en Unités de Soins Intensifs (USI) ou de réanimation néonatales.

B. Les maladies neuromusculaires congénitales (MNMC) à expression néonatale

1. Epidémiologie

Les MNMC sont des maladies rares ; l'appréciation de leur prévalence est entravée par les difficultés diagnostiques.

En 1991, une revue de la littérature sur près de 150 séries publiées citait une prévalence globale des MNMC de 286.10^{-6} soit 1/3500, voire 1/3000 naissances vivantes, en incluant les MNMC à expression néonatale stricte (7). Des prévalences comparables (respectivement $24.9.10^{-5}$ et 214.10^{-6}) ont été avancées en Norvège sur une analyse rétrospective de 1965 à 1983 (8) et en Chine en 2001 (9).

Les dystrophies musculaires progressives (Duchenne, Becker) sont les MNMC les plus fréquentes (8–10), constituant près de 30% des MNMC (8). Cependant, leur révélation ne concerne pas la période néonatale.

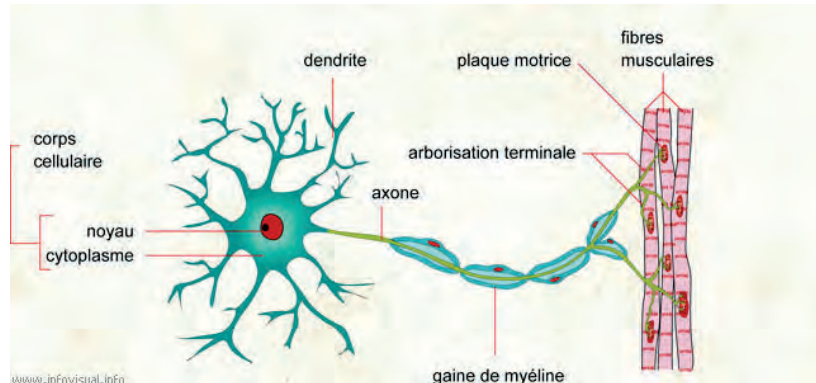
En période néonatale, les diagnostics les plus fréquents sont les myopathies congénitales (MC), les dystrophies musculaires congénitales (DMC), la dystrophie myotonique congénitale (DM1) (2,5,11). Dans la série suédoise de Darin et al. (10), leur prévalence respective était de $5.8.10^{-5}$ [Intervalle de Confiance IC 95% : 3,6 -9], $2.6.10^{-5}$ [IC 95% 1,2 – 5] et $5.2.10^{-5}$ [IC 95% 3,2 – 8,3] (10). Il faut noter toutefois que, dans ces séries, une part significative des MNMC reste inclassée au terme du bilan étiologique, biaisant inévitablement les estimations d'incidence.

2. Etat actuel des connaissances

Cf Annexe 1

La classification habituelle des MNMC repose sur le niveau lésionnel au sein de l'unité motrice, représentée dans la figure 1.

Figure 1 : Eléments de l'unité motrice



a) Atteinte du motoneurone : AMYOTROPHIE SPINALE INFANTILE et APPARENTES :

L'amyotrophie spinale infantile (ASI) est une maladie dégénérative du motoneurone. Il s'agit de la seconde maladie létale autosomique récessive, après la mucoviscidose, avec une incidence de 1/6000 à 1/10000 naissances et une fréquence des porteurs sains de 1/40 à 1/50 (12). Elle est classée en 4 types selon l'âge d'apparition des premiers symptômes (13).

L'ASI type I ou maladie de Werdnig-Hoffman est de début néonatal ; on estime sa prévalence à 1,25/100 000 (13). Elle représente environ 50% des patients porteurs d'ASI (12).

Physiopathologie : L'origine génétique est maintenant bien connue : 2 gènes SMN (Survival of MotoNeuron), presque identiques, sont présents sur le chromosome 5q13 : le *gène télomérique* ou *SMN1* et le *gène centromérique* ou *SMN2*. La perte de SMN1 est essentielle à la pathogénie de l'ASI, tandis que la gravité de la maladie est inversement corrélée au nombre de copies de SMN2 (14–16). D'autres gènes de cette région chromosomique, notamment *NAIP*, concourent à une instabilité génétique importante ; une délétion de *NAIP* serait ainsi associée à une forme plus sévère, indépendamment du statut de SMN2 (14).

Les protéines SMN, exprimées de manière ubiquitaire, sont particulièrement abondantes dans les neurones moteurs de la moelle épinière. Leur fonction exacte reste inconnue ; les protéines SMN pourraient soutenir la survie des neurones moteurs en permettant le transport axonal normal et le maintien de l'intégrité des jonctions neuromusculaires (JNM). Une faible concentration de protéine SMN pourrait être particulièrement préjudiciable aux neurones moteurs en raison de la longueur des axones et de leurs interactions spécifiques avec les muscles squelettiques (12).

Clinique (12) : L'hypotonie est franche, plutôt proximale, épargnant la mimique. Il existe une aréflexie ou hyporéflexie. L'atteinte respiratoire, rapidement sévère, se présente d'abord comme une respiration paradoxale, avec un thorax en cloche (défaillance des muscles intercostaux, préservation du diaphragme). L'atteinte bulbaire explique les troubles de déglutition et les fasciculations linguales caractéristiques. Les atteintes cardiaques ont été décrites de manière exceptionnelle. Les travaux les plus récents révèlent que l'âge moyen de début des signes est de 2 mois, celui du diagnostic de 3,9 mois (17).

Il existe des **variants de l'ASI type 1, dits « ASI plus », d'expression néonatale** (12,18) :

- Amyotrophie spinale type 1 avec arthrogrypose et fractures osseuses (absentes dans la forme habituelle ASI type 1), dite également **type 0** (19).
- Amyotrophie spinale avec détresse respiratoire, **SMARD**, par mutation autosomique récessive de *IGHMBP2*. Dans la série de Grohmann et al. à propos de 29 enfants SMARD (20) on retrouve de façon caractéristique : un retard de croissance intra-utérin (RCIU) (75%), une diminution des mouvements actifs fœtaux (MAF), une prématurité (2/3 des cas), une détresse respiratoire précoce avec atteinte diaphragmatique au premier plan (hernie diaphragmatique ou ascension de la coupole diaphragmatique droite) et une faiblesse musculaire plutôt distale. Certains de ces éléments cliniques font ainsi partie des critères diagnostiques avancés par Pitt et al en 2003 (21).
- Amyotrophie spinale liée à l'X, létale dans l'enfance, avec arthrogrypose et fractures congénitales, **SMA-X2**, par mutation liée à l'X de *UBA1*.
- Amyotrophie spinale avec hypoplasie pontocérébelleuse, **SMA-PCH**, par mutation autosomique récessive de *VRK1*.

Démarche diagnostique :

- *L'analyse moléculaire* tient une place centrale dans le diagnostic des ASI.
- *L'ENMG* peut confirmer l'atteinte de la corne antérieure de la moelle, si besoin (22).
- *La biopsie musculaire* est faiblement contributive précocement, et exceptionnellement nécessaire en pratique (22,23).

Prise en charge et pronostic :

Le pronostic général est sévère, létal dans les 2 premières années de vie, essentiellement d'origine respiratoire (13). Dans le cas des ASI, il est admis que le pronostic est indirectement corrélé au génotype : nombre de copies SMN2, délétion NAIP. Il semble par ailleurs que le genre influence le pronostic ; sur une série de 197 patients SMA publiée par une équipe italienne en 2009, c'est dans le groupe féminin seulement que la délétion de NAIP était significativement liée au phénotype sévère (24).

Les grandes lignes de la prise en charge des ASI ont fait l'objet d'une conférence de consensus internationale en 2007 (25) ; l'orientation globale proposée privilégie des soins de confort ; le support ventilatoire peut être discuté, préférant la ventilation non invasive à la trachéotomie.

b) NEUROPATHIES SENSITIVO-MOTRICES héréditaires (HSMN) ou acquises

L'évolution des **HSMN** est généralement lente et progressive, devenant symptomatique à l'âge adulte seulement. Cependant, en 2011, la série de Baets et al (26), à propos de 77 patients souffrant de HSMN révélée dans leur première année de vie, rapporte 2 cas avec hypotonie néonatale et insuffisance respiratoire.

Des cas de **Syndrome de Guillain-Barré (GBS) néonatal**, sur GBS maternel (27,28) ou rectocolite hémorragique maternelle (29) sont rapportés dans la littérature.

Ainsi, d'après une série de 3000 enfants dont 100 nouveau-nés, ayant bénéficié d'un ENMG à visée diagnostique entre 1979 et 2004 à Boston (30), le diagnostic de neuropathie (héréditaire ou acquise) concernerait 6% des nouveau-nés hypotoniques. Dans ces situations, l'ENMG est utile au diagnostic, montrant une altération des vitesses de conduction nerveuse.

c) **Atteinte de la jonction neuromusculaire (JNM) :**
MYASTHENIA GRAVIS NEONATALE TRANSITOIRE (MGNT)
et SYNDROMES MYASTHENIQUES CONGENITAUX (SMC)

La myasthénia gravis néonatale transitoire (MGNT) est une myasthénie néonatale transitoire par passage des auto-anticorps maternels à travers la barrière placentaire (31).

Le diagnostic et la distinction avec les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont parfois difficiles, notamment chez le prématuré ou lorsque le diagnostic maternel est inconnu (32). Dans la série de Boston (30), la MGNT est le trouble le plus fréquent de la JNM chez le nouveau-né, avec un risque de 15 à 20% au cours des grossesses de mères présentant une myasthénie auto-immune. Le risque et la sévérité de la MGNT sont corrélés aux taux d'anticorps maternels, mais pas à la sévérité de la maladie chez la mère (33). Le risque de MGNT est par ailleurs diminué chez les mères thymectomisées avant la grossesse (13% vs 27% sur une série norvégienne en 2007 de 135 naissances de mères myasthéniques (34) et retrouvé dans d'autres séries (35)). Ce risque semble aussi inversement corrélé à l'ancienneté de la maladie maternelle ($4,9 \pm 3,8$ ans pour les mères de nouveau-nés atteints de MGNT vs $6,7 \pm 4,6$ ans pour les mères d'enfants sains, selon une série croate de 69 mères myasthéniques en 2002 (35)).

La symptomatologie de MGNT se développe dans les 4 premiers jours de vie (après élimination de l'éventuel traitement maternel par le nouveau-né) : hypotonie, faible mobilité spontanée, faible cri, défaillance respiratoire, difficultés de succion et/ou déglutition.

Une faible part de nouveau-nés de mères myasthéniques (2,2% dans une série de 176 nouveau-nés de mère myasthéniques (36)) pourrait présenter un phénotype beaucoup plus sévère, secondaire à une séquence d'immobilisme fœtal (arthrogrypose, hypoplasie pulmonaire).

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont liés à une dysfonction génétique de la JNM. Leur prévalence est estimée à 1/250 000 en Europe. En France, 300 cas ont été diagnostiqués dans le cadre du réseau national français des « SMC » (37).

Physiopathologie : Le diagnostic et la classification des SMC restent à l'heure actuelle difficiles. Selon les données du réseau national français SMC en février 2013 (37), le gène responsable ne peut être identifié que dans environ la moitié des cas de SMC.

On distingue trois types de SMC selon que le défaut est situé en amont, au niveau ou en aval de la JNM, entraînant respectivement des troubles pré-synaptiques, synaptiques et post-synaptiques (13) :

- **le SMC pré-synaptique ou myasthénie infantile familiale** : mutation du gène *CHAT* (chromosome 10, transmission autosomique récessive), codant la choline acétyltransférase, entraînant un défaut de production de l'acétylcholine ou des vésicules présynaptiques permettant de la stocker. Le pronostic est bon : la symptomatologie s'améliore généralement dans l'enfance.

- **les SMC synaptiques :**

- **Déficit en acétylcholinestérase** : mutation dans le gène *ColQ* (chromosome 3, transmission autosomique récessive), codant le collagène Q qui permet l'ancrage de l'acétylcholinestérase à la JNM, entraînant un défaut de dégradation de l'acétylcholine ce qui prolonge de façon excessive l'interaction de l'acétylcholine avec ses récepteurs.
- **Déficit en laminine $\beta 2$** : mutation dans le gène *LAMB2* (chromosome 3, transmission autosomique récessive).
- **Déficit en agrine** : mutation dans le gène *AGRN* (chromosome 1, transmission autosomique récessive), codant l'agrine, composant de certaines lames basales ayant un rôle dans l'agrégation du récepteur de l'acétylcholine (RACH).

- **les SMC post-synaptiques** : mutations du RACH réduisant le nombre ou affectant la fonction du canal ionique du RACH (allongement ou raccourcissement du temps d'ouverture du canal).

- **Syndrome du canal lent** (autosomique dominant) et **syndrome du canal rapide** (autosomique récessif) dus à des mutations dans les gènes *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRND*, *CHRNE* (respectivement chromosomes 2, 17, 2, 17), codant les différentes sous-unités (α , β , δ , ϵ) du RACH.
- **Déficits en récepteur de l'acétylcholine**, autosomiques récessifs, dus à des mutations des gènes *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRND*, *CHRNE* codant les sous-unités α , β , δ , ϵ du RACH ; du gène *RAPSN* (chromosome 11), codant la **rapsyne**, protéine associée aux RACH ; du gène *DOK7* (chromosome 4), codant la protéine cytoplasmique **DOK-7**, intervenant dans la maturation des JNM ; du gène *MUSK* (chromosome 9), codant **MuSK**, récepteur tyrosine-kinase spécifique du muscle, jouant un rôle important dans le développement et la stabilité de la membrane musculaire, du gène *SCNA4* (chromosome 17), codant la sous-unité α du **canal sodium membranaire** ; du gène *GFPT1* (chromosome 2), codant la **glutamine fructose-6-phosphate amidotransférase**, impliquée dans la production de glucosamine-6-phosphate pour la synthèse des glycoprotéines, glycolipides et protéoglycanes ; du gène *PLEC1* (chromosome 8), codant la **plectine**, protéine membranaire d'ancrage du cytosquelette, du gène *DPAGT1* (chromosome 11), codant une enzyme participant à la synthèse des glycoprotéines.

D'après la série de Boston, entre 1979 à 2004, auprès de 3000 enfants (30), les SMC de révélation néonatale sont le plus souvent des SMC synaptiques par déficit en acétylcholinestérase (gène *ColQ*) ; les autres SMC sont rarement révélés en période néonatale.

Clinique : La symptomatologie attendue est une fatigabilité anormale due à une faiblesse musculaire localisée ou généralisée, fluctuante, accentuée à l'effort. Les troubles oculaires (ptosis uni ou bilatéral souvent asymétrique, diplopie) et troubles "bulbaires" (fausses routes, voix nasonnée) sont caractéristiques (13,37,38). Cependant, en période néonatale, la présentation est souvent aspécifique, très proche de celle des myopathies congénitales (MC) (amyotrophie précoce, déformation rachidienne, rétractions articulaires). Les similitudes cliniques, électrophysiologiques et histologiques entre SMC et MC sont secondaires au fait que plusieurs molécules de la JNM impliquées dans les SMC sont exprimées très précocement dans la vie fœtale, participant à la synaptogénèse mais aussi au développement musculaire (37).

Par ailleurs, la fluctuation myasthénique est souvent difficile à mettre en évidence.

Dans un recueil britannique de 46 enfants présentant un SMC entre 1992 et 2007 (39), de révélation néonatale chez 63% d'entre eux, les difficultés d'alimentation sont au premier plan, devant le ptosis (41%), l'hypotonie (46%) ou la fatigabilité (41%). Les rétractions articulaires orienteraient vers les SMC précoces par déficit en rapsyne (mutation *RAPSN*). Dans cette série, la défaillance respiratoire était présente chez 38% des nouveau-nés, avec notamment un stridor chez 24% d'entre eux.

A noter que les SMC synaptiques par déficit en acétylcholinestérase se manifesteraient généralement par des apnées récurrentes (30).

Démarche diagnostique des pathologies de la JNM (38):

- *L'ENMG* oriente fortement vers une pathologie de la JNM lorsqu'il montre un bloc neuromusculaire par une réponse décrémente à la stimulation répétée (22) ; cependant l'obtention de ce résultat n'est pas aisée (par exemple, seulement 42% de vrais positifs sur une série de 66 ENMG chez des patients SMC (39)).
- *La recherche d'anticorps anti-RACH et anti-MuSK chez l'enfant*. Toutefois, 80 % des enfants nés de mères myasthéniques présentent des anticorps circulants alors qu'ils

sont sains. A l'inverse, l'absence d'anticorps chez la mère et l'enfant n'élimine pas le diagnostic de MGNT dans les cas de MG séronégative (33).

- *Le test diagnostique au tensilon ou néostigmine* conforte les suspicions diagnostiques.
- *La biopsie musculaire* montre généralement des lésions histologiques aspécifiques avec souvent une atrophie des fibres de type II (37,40). Elle est donc peu contributive.
- *La biologie moléculaire* vient confirmer le diagnostic des SMC.

Prise en charge et pronostic des pathologies de la JNM :

Dans le cas des MGNT, l'évolution est régressive dans un délai de 15 jours à 5 semaines, sous traitements symptomatiques, tels que la ventilation assistée ou les anticholinestérasiques. L'efficacité des plasmaphérèses et des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) n'est pas prouvée dans cette population (33). Les rares cas néonataux sévères sur séquence d'immobilisme fœtal ont, quant à eux, un pronostic beaucoup plus sombre.

Dans les SMC, plusieurs traitements médicamenteux sont utilisés (39) : pyridostigmine ; éphédrine ; fluoxétine, plus récemment salbutamol, actuellement en essai clinique aux Etats-Unis (41).

d) MYOPATHIES CONGENITALES (MC)

Les myopathies congénitales (MC) constituent un groupe hétérogène d'affections constitutionnelles, affectant la structure de la fibre musculaire, dont la prévalence est estimée à 3,8 pour 100 000 (13). La révélation de la maladie est généralement précoce ; toutefois, en période néonatale, l'hypotonie est rarement sévère au point de compromettre l'autonomie respiratoire (30).

Nombreuses MC ont un substratum génétique hétérogène (42). (Cf Annexe 2)

La classification généralement utilisée repose sur l'aspect histologique :

- MC avec accumulation de protéines :
 - o Myopathie à Némaline (NM),
 - o Myopathie à "cap"
 - o Myopathie avec accumulation de myosine (amas toxiques de myosine anormale)
 - o Myopathie à "corps réducteurs"
- MC à cores (présence de structures rondes anormales ou "cores", dans la fibre musculaire)
 - o myopathies à cores centraux
 - o myopathie à multi-minicores
- MC à noyaux centraux (localisation des noyaux au centre de la cellule musculaire)
 - o Myopathie CentroNucléaire (MCN)
 - o Myopathie MyoTubulaire (MMT)
- MC avec disproportion des types de fibres (CFTD) (hypotrophie des fibres musculaires de type 1)
- MC avec vacuoles : myopathie sarcotubulaire (accumulation de vacuoles dans la fibre musculaire)

MYOPATHIES à NEMALINE (NM) :

Tous les gènes des NM connus à ce jour codent pour les composants des filaments fins ou des protéines qui régulent le turn-over du filament fin, ce qui entraîne l'accumulation des filaments fins et leur organisation en corps némaline (42). Plusieurs formes sont décrites selon le substratum génétique :

- o déficit en tropomyosine 3 (gène **TPM3**, chromosome 1, autosomique dominant)
- o déficit en nébuline (gène **NEB**, chromosome 2, autosomique récessif)
- o déficit en troponine T1 (gène **TNNT1**, chromosome 19, autosomique récessif) ;
- o déficit en α -actine (gène **ACTA1**, chromosome 1, formes autosomiques dominantes, récessives ou sporadiques)
- o déficit en cofiline (gène **CFL2**, autosomique récessif)
- o déficit en tropomyosine 2 (gène **TPM2**, chromosome 9, autosomique dominant)

Les mutations les plus fréquentes concernent l' α -actine squelettique (**ACTA1**) et la nébuline (**NEB**) (43) ; les mutations d'**ACTA1** correspondent à 20-25% de l'ensemble des NM (44).

L'âge de révélation est variable, à l'origine d'une classification clinique (45) : NM sévère à début néonatal, NM congénitale intermédiaire (forme habituelle), NM non progressive ou lentement progressive (début à l'âge adulte).

Les formes sévères à présentation respiratoire néonatale sont souvent dues à des mutations de **ACTA1** (50% des cas, apparues de novo) (46,47), plus rarement **NEB** et *tropomyosine* (48). Il s'agit généralement de mutations apparues de novo dans le cas index (40). Il n'y a cependant pas de corrélation nette entre le type de mutation et la sévérité clinique (49). L'hypotonie est marquée (87% des cas sur une série de 52 cas en 2001(48)), avec une hypomobilité, des rétractions articulaires, des fractures osseuses, des difficultés de succion et déglutition (92% des cas sur cette même série), une insuffisance ventilatoire systématique. En anténatal, on retrouve peu de MAF et un polyhydramnios.

MYOPATHIES AVEC ACCUMULATION DE MYOSINE

Elles constituent un groupe émergent, résultant de mutations dans les gènes de la myosine, notamment **MHY2**, **MYH3**, **MYH7** et **MYH8**. La révélation clinique peut survenir pendant le développement fœtal, l'enfance ou à l'âge adulte. De plus, des mutations au sein d'un même gène peuvent entraîner des phénotypes différents, en particulier des cardiomyopathies (43).

MYOPATHIES A CORES CENTRAUX

Elles sont liées à une mutation du gène **RYR1** (chromosome 19) entraînant un défaut du récepteur de la ryanodine, canal calcique membranaire (13). Ce gène est également impliqué dans la susceptibilité à l'hyperthermie maligne. Le phénotype néonatal sévère est secondaire à des mutations récessives de **RYR1**, la sévérité clinique étant corrélée au manque de récepteur fonctionnel (42).

MYOPATHIE A MULTI-MINICORES

Le mode de transmission est habituellement de type autosomique récessif. Actuellement 2 gènes ont été mis en cause : le gène **SEPN1** codant la sélénoprotéine-N1 (également impliqué dans les DMC) et le gène **RYR1** (déjà impliqué dans la myopathies à cores centraux). La présentation phénotypique peut être variable avec une possible atteinte respiratoire néonatale (13,40,43).

MYOPATHIES MYOTUBULAIRES (MTM) et MYOPATHIES CENTRONUCLEAIRES (MCN) (50)

Les MCN sont rarement révélées en période néonatale. Leur transmission est autosomique dominante ou récessive : mutations de **DNM2** (chromosome 19) codant la dynamine 2, mutations de **RYR1**, mutations de **BIN1** (chromosome 2) codant l'amphiphysine 2 et mutations de **MTMR14** (chromosome 3) codant une protéine de la famille des myotubularines.

D'après la série de Jeannet et al (29 patients atteints de MCN) (51), la forme la plus sévère est de transmission autosomique récessive avec un possible phénomène d'anticipation d'une génération à l'autre. La présentation clinique est notamment marquée par une ophtalmoparésie. Des auteurs rapportent aussi des cas de MCN sur mutation de **DNM2**, de début néonatal, dont le support ventilatoire n'est pas systématique (52,53).

La MTM est la forme liée à l'X de MCN. Sa présentation clinique et son pronostic sont distincts de ceux des MCN. Son incidence est estimée à 2/100 000 garçons. Récemment, un cas a été de MTM a cependant été décrit chez une fille, avec un meilleur pronostic toutefois (54).

La mutation du gène **MTM1**, sur le chromosome Xp28 peut être de façon égale une délétion/insertion, une mutation non-sens, une mutation faux-sens ou un défaut d'épissage. La transmission maternelle des mutations **MTM1** est estimée à 85% et est donc statistiquement plus fréquente que prévu pour une maladie grave liée à l'X ; un mosaïsme maternel a par ailleurs été rapporté dans quelques familles. Le gène **MTM1** code pour une protéine, la myotubularine, de localisation nucléaire, à activité sérine/tyrosine phosphatase ; sa fonction exacte reste inconnue.

Les mères porteuses sont généralement asymptomatiques, présentant parfois une faiblesse musculaire ou une incontinence urinaire tardive. On retrouve parfois une histoire familiale de fausses-couches spontanées (FCS) ou décès périnataux de garçons. La grossesse peut être marquée par une réduction des MAF et un hydramnios.

A la naissance, le phénotype est généralement sévère : faiblesse musculaire, hypotonie, ophtalmoplégie externe et insuffisance respiratoire. Dans la série de Hermann et al. en 1995, reprenant 41 cas (55), 80% étaient intubés à la naissance. Dans la série de Wallgren-Pettersson et al., en 1995, sur 40 cas (56), 43% n'avaient aucune respiration spontanée à la naissance. Les nouveau-nés sont souvent macrosomes et macrocéphales, par association fréquente avec une hydrocéphalie (55,57). Il existe souvent une cryptorchidie. Les côtes sont dites grêles sur les radiographies thoraciques.

MC AVEC DISPROPORTION DES TYPES DE FIBRES (CFTD)

Il s'agit d'une entité difficile à distinguer des autres MNMC (58). La définition est clinico-bio-histologique (42) : symptomatologie ayant débuté avant l'âge d'1 an ; critères histologiques (présence d'au moins 12% de fibres de type I au moins 40% plus petites que les types II ; plus de 50% des fibres étant de type I) ; taux de Créatine PhosphoKinases (CPK) normal ou inférieur à 3 fois la normale.

L'origine génétique est le plus souvent une mutation dominante de *l' α -tropomyosine lente* (**TPM2** et **TPM3**), plus rarement une mutation de *α -actine* (**ACTA1**), *sélénoprotéine N*, **RYR1** ou **TNNT1**.

Les formes néonatales sont très rares : moins de 10 cas rapportés dans la littérature (58,59). La symptomatologie est alors sévère, associée à une atteinte de la mimique, ptosis et ophtalmoplégie externe ; le pronostic est mauvais (59). Tsuji et al. publie cependant en 1999 un cas de bon pronostic, lié à une adaptation musculaire par hypertrophie compensatrice des fibres de type II et élargissement des type I (58).

Démarche diagnostique des MC :

- CPK normales ou légèrement élevées (45,50).
- L'ENMG peut être normal chez les jeunes patients, sinon montrer un tracé myogène, parfois neurogène (45).
- La biopsie musculaire oriente le diagnostic (40) :
 - o NM : hypotrophie des fibres de type I associée à la présence de bâtonnets dans le cytoplasme des fibres musculaires, plus rarement dans le noyau.
 - o MYOPATHIES A CORES CENTRAUX : présence de *cores* qui correspondent à des défauts centraux, plus rarement périphériques, de l'activité oxydative mitochondriale dans les fibres musculaire. L'altération est sélective pour les fibres de type I. S'y associent une prédominance et une hypotrophie des fibres de type I.
 - o MYOPATHIE A MULTI-MINICORES : multiples petits foyers de désorganisation de la striation myofibrillaire portant sur quelques sarcomères, mesurant de 1 à 10 µm (aspécifique), intéressant à la fois les fibres de type I et de type II, s'accompagnant d'une prédominance et d'une hypotrophie des fibres de type I.
 - o MTM et MCN : de nombreuses fibres musculaires ont un noyau centralisé et un aspect de myotube.
 - o MC AVEC DISPROPORTION DES TYPES DE FIBRES (CFTD) : présence d'au moins 12% de fibres de type I au moins 40% plus petites que les types II ; plus de 50% des fibres étant de type I.
- L'analyse génétique confirme le diagnostic ; la corrélation génotype/phénotype n'étant cependant pas directe.

Prise en charge et pronostic des MC :

Le principe corrélant le pronostic à la précocité des symptômes simplifie une situation bien complexe, car l'amélioration clinique de ces enfants n'est pas exclue (13,45).

Dans le cas des MTM, la sévérité du pronostic est admise depuis longtemps. En 1991, déjà, une série italienne de 84 garçons montrait une majorité de décès dans la première année de vie, contrastant avec le meilleur pronostic de la forme autosomique (MCN) (60).

En 1998, l'idée d'une variabilité inter et intra-familiale dans le phénotype avait émergé de l'observation de cas familiaux de MTM (61).

En 1999, dans la série de Herman et al. (55), à propos de 55 patients atteints de MTM, la mortalité initiale était de 15%, l'hospitalisation initiale était prolongée du fait d'une assistance ventilatoire (moyenne de 90 jours), 64% survivaient au-delà d'1 an. Parmi ces patients survivants, 60% présentaient par la suite un phénotype sévère classique avec dépendance ventilatoire complète ; 14% conservaient une autonomie respiratoire de 6 à 8 heures/jour ; 20% avaient un phénotype beaucoup moins sévère, sevrés d'une ventilation mécanique après la période néonatale. Il faut noter par ailleurs qu'une minorité (6%) s'étaient secondairement aggravés, devenus insuffisants respiratoires. Les acquisitions motrices étaient toujours décalées ; aucun des patients survivant n'avait acquis la marche. A l'inverse, le développement cognitif était normal. Chez ces patients survivants, des complications à long terme avaient pu être constatées, certaines en rapport avec l'hypotonie (scoliose, malocclusion, myopie), d'autres inattendues (avance d'âge osseux, sphérocytose, puberté adrénarche, anomalies de coagulation, dysfonction hépatique et vésiculaire).

En 2002, sur une série de 116 patients MTM (62), une relation significative entre le caractère tronquant ou non de la mutation et la sévérité phénotypique avait été établie. Cependant, le nombre important des mutations retrouvées (83 au total) et la variabilité intra et extra familiale n'avaient pas permis d'affirmer une corrélation fiable entre le type de mutation, le taux d'expression de la myotubularine et le phénotype. L'évolution de ces patients était similaire : 75% d'entre eux avaient eu un support ventilatoire à un moment donné de leur vie ;

54% étaient décédés à un âge moyen de 2,5 mois, la survie médiane étant de 29 mois. Là encore, parmi ceux qui n'avaient pas eu de support ventilatoire à la naissance, certains s'étaient aggravés secondairement (42%). Le suivi à long terme de ces enfants avait montré par ailleurs un retard moteur sévère (aucun enfant du groupe « sévère » n'ayant finalement acquis la marche), un retard fréquent de langage mais une intelligence normale ainsi qu'une dépendance nutritionnelle fréquente.

Dans le cas des NM par mutation de l'ACTA1, la sévérité de la maladie est corrélée à la quantité de protéine mutante (42).

Pour les autres MC, l'établissement d'un pronostic est difficile du fait de leur rareté.

La prise en charge des MC a fait l'objet d'une conférence de consensus internationale en 2011 (47). La problématique du pronostic des MC y est abordée, car l'évolution à l'âge adulte est encore mal connue. Cette conférence retient l'évolution fréquemment létale dans la première année de vie des NM néonatales liées à ACTA1 et des MTM par mutation MTM1 ; leur survie requérant par ailleurs un support ventilatoire chronique. La discussion palliative occupe une place centrale. La ventilation non invasive en pression positive (VNI) est le mode ventilatoire privilégié, la trachéotomie pouvant s'envisager dans certaines situations, jamais dans l'urgence.

Plusieurs espoirs thérapeutiques ont émergé sur les dernières années :

- Pour les *NM par mutation de l'ACTA1* : l'expression de l'actine cardiaque dans le muscle (physiologiquement exprimée pendant la vie fœtale et fonctionnelle chez les patients atteints) a été induite chez des modèles murins (63).
- Un autre modèle murin de NM par *mutation de TPM3* s'est révélé capable d'améliorer son rendement musculaire par l'entraînement (hypertrophie musculaire) (64).
- Dans le cas des *MC à cores, par mutation de la ryanodine*, une équipe japonaise a rendu en 2007 des résultats sur un modèle animal muté, ouvrant la voie vers une thérapie génique utilisant des oligonucléotides antisens rétablissant un épissage normal du gène RYR1 et ainsi une protéine normale (65).
- Dans les *MTM*, en 2012, un modèle murin a mis en évidence une amélioration phénotypique grâce à l'utilisation d'anticholinestérasiques (66).

e) **DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE STEINERT (DM1)**

La prévalence de la dystrophie myotonique de Steinert (DM1) est variable d'un pays à l'autre : 1/100 000 dans certaines régions du Japon à 1/10 000 en Islande, soit une prévalence globale de 1/20 000 (67).

Physiopathologie (67) : L'origine génétique de la DM1 est actuellement bien connue : répétition exagérée (50 à 3000 fois, au lieu de 5 à 37 fois) d'un triplet CTG au sein du gène **DMPK** (chromosome 19). La protéine DMPK est une protéine-kinase, exprimée au niveau du muscle cardiaque, des triades et du réticulum sarcoplasmique des cellules musculaires squelettiques et du réticulum endoplasmique des cellules épithéliales du cristallin. Les acides ribonucléiques messagers (ARNm) porteurs de l'amplification CUG (transcription des triplets CTG) sont séquestrés dans le noyau, ce qui provoque un déficit en DMPK et l'accumulation de certaines protéines qui ont un effet cytotoxique en altérant l'épissage alternatif des ARNm codant pour d'autres protéines : le canal chlore CLCN1, le récepteur à l'insuline, la troponine cardiaque, la protéine Tau, la myotubularine.

Il existe un phénomène d'anticipation transgénérationnelle. Le plus souvent, les grandes amplifications du triplet CTG, pathogènes, sont issues de la transmission maternelle, ce qui

explique que les nouveau-nés atteints sont généralement nés de mères elles-mêmes atteintes (67,68). Il peut par ailleurs exister un mosaïsme somatique des allèles CTG répétés (68).

Clinique : La grossesse est souvent marquée par une réduction des MAF et un hydramnios. A la naissance, l'hypotonie est marquée, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance ventilatoire. La diplégie faciale explique l'aspect caractéristique en V inversé de la lèvre supérieure.

Diagnostic :

- Devant une présentation clinique caractéristique, *l'analyse génétique moléculaire* est contributive dans 98 à 99% des cas, chez le cas index et la mère qu'elle soit symptomatique ou non (30). Ainsi, le diagnostic moléculaire est actuellement réalisé en première intention.
- *L'ENMG* peut montrer un tracé d'abondantes fibrillations mais peut se révéler normal.
- *La biopsie musculaire* peut révéler des anomalies non spécifiques mais dont l'association est évocatrice : inégalité de taille des fibres, atrophie des fibres de type I avec fibres à contours arrondis, nombreux noyaux centralisés, fibres annulaires et masses sarcoplasmiques. Il n'y a pas de fibre nécrotico-régénérative et l'involution fibroadipeuse est modérée. Chez le nouveau-né, la différenciation des divers types de fibres est imparfaite, avec prédominance des fibres de type I (40).

Prise en charge et pronostic :

La gravité de la DM1 est globalement corrélée à la taille des répétitions CTG : les patients légèrement atteints ont 50 à 150 répétitions, les patients présentant la forme classique ont 100 à 1000 répétitions, et les cas congénitaux peuvent avoir plus de 1000 reprises. Cependant, l'utilisation de ces gammes dans la prédiction de l'âge d'apparition ou la gravité clinique chez chaque patient peut être trompeuse en raison du chevauchement entre les grandes classes phénotypiques et du mosaïsme somatique des allèles CTG répétés (68).

En 1989, dans une série de 14 cas DM1 (Rutherford et al. (69)), 71% des nouveau-nés étaient ventilés dès la naissance. En 1993, une série de 115 patients DM1 nés entre 1940 et 1989 avançait une mortalité de 25% dans les 18 premiers mois de vie (70). Chez les survivants, l'hypotonie s'améliore ; la plupart des enfants deviennent ainsi indépendants de la ventilation quand leurs muscles deviennent plus matures (71).

Le retard mental affecte 50 à 60% des enfants, parfois associé à un autisme.

L'atteinte ophtalmologique (cataracte) est également fréquente.

La durée de la ventilation initiale semble être le meilleur marqueur pronostique, tant sur le plan de la survie (69,71) (avec un cut-off à 4 semaines) que sur le plan intellectuel (71,72).

Concernant la prise en charge des DM1, plusieurs essais cliniques chez l'adulte sont actuellement en cours (41).

f) DYSTROPHIES MUSCULAIRES CONGENITALES (DMC)

La prévalence globale des DMC a pu être évaluée, selon les publications, de 0,68 à 2,5 pour 100 000 dans le monde, avec des variations selon les pays ; elle est fortement sous-estimée du fait des difficultés diagnostiques (73,74).

Le groupe hétérogène des DMC répond à une définition histopathologique, dans un tableau clinique et biologique évocateur.

Les DMC sont maintenant classées selon leur origine moléculaire (13,74) :

- **DMC type 1A (MDC1A)** par déficit en mérosine aussi appelée laminine $\alpha 2$ (gène *LAMA2*, chromosome 6), un des constituants majeurs de la membrane basale des cellules musculaires squelettiques ;
- **DMC type 1B (MDC1B)** due à une anomalie génétique localisée sur le chromosome 1 et entraînant un déficit secondaire et partiel en mérosine ou laminine $\alpha 2$;
- **DMC avec mutations du collagène VI (Syndrome d'Ullrich ou Bethlem, plus tardif)** par mutations des gènes *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3* (respectivement chromosomes 21, 22 et 2), codant les sous-unités $\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$ du collagène VI ;
- **Syndrome de la colonne raide ou Rigid Spine Syndrom (RSMD1)** par mutations du gène *SEPN1* (chromosome 1), codant la sélénoprotéine N1, une protéine qui jouerait un rôle dans la protection du muscle contre les lésions entraînées par l'oxydation ;
- **DMC avec déficit en intégrine $\alpha 7$** par mutations dans le gène *ITGA7* (chromosome 12), codant l'intégrine $\alpha 7$, un récepteur cellulaire pour la laminine 2 ;
- **Les α -dystroglycanopathies** : en rapport avec des troubles, primitifs ou secondaires, de la glycosylation de l' α -dystroglycane, élément charnière entre la matrice extracellulaire et la dystrophine. Dans les α -dystroglycanopathies précoces, les malformations cérébrales et/ou oculaires ainsi qu'un retard mental de sévérité variable sont la règle, suggérant un trouble de la migration neuronale associé.
 - o **Dystrophie musculaire de Fukuyama**, par mutations du gène *FCMD* (chromosome 9) codant une enzyme intervenant dans la glycosylation de la fukutine ;
 - o **Syndrome muscle-œil-cerveau ou MEB (Muscle-Eye-Brain)**, par mutations dans le gène *POMGnT1* (chromosome 1) ;
 - o **Syndrome de Walker-Warburg** par mutations dans les gènes *POMT1*, *POMT2*, *FCMD* ou *FKRP*. Tableau neurologique sévère avec lissencéphalie type 2.
 - o **DMC type 1C (MDC1C)**, par mutations dans le gène *FKRP* (chromosome 19) codant une enzyme de la famille de la fukutine et entraînant un déficit secondaire en laminine $\alpha 2$ et en α -dystroglycane. Il n'y a pas d'atteinte cérébrale ou oculaire.
 - o **DMC type 1D (MDC1D)**, par mutations du gène *LARGE* (chromosome 22).

Chez les populations caucasiennes, les sous-types les plus courants sont les DMC par déficit en laminine $\alpha 2$ et celles par mutations du collagène VI (74).

L'enquête familiale est très importante car les DMC sont généralement héréditaires, de transmission autosomique récessive, sauf les DMC liées au collagène VI ou à la laminine $\alpha 2$.

Clinique : L'hypotonie et la faiblesse musculaire sont présentes dès la naissance ou apparaissent dans l'enfance. Généralement, l'insuffisance respiratoire progresse très lentement ; le degré d'insuffisance respiratoire varie considérablement entre les différents types de DMC et même à l'intérieur de chaque catégorie (75).

Les phénotypes les plus sévères, à expression néonatale, correspondent à (73) :

- des formes sévères de DMC type 1A, par déficit complet en laminine $\alpha 2$,
- des formes sévères de dystroglycanopathies. L'atteinte respiratoire néonatale est probablement rare. Dans une série publiée par Pane et al. (76) en 2012, sur 115 patients atteints de dystroglycanopathies, seuls 5 d'entre eux soit 4% avaient présenté une insuffisance ventilatoire dès la naissance,
- des formes sévères de DMC d'Ullrich, exceptionnelles.

L'absence de faiblesse faciale marquée et d'ophtalmoplégie sont caractéristiques (73). Les déformations articulaires sont possibles sur immobilité fœtale.

Certains éléments cliniques orientent vers des sous-types de DMC (74) :

- le morphotype : pseudohypertrophie musculaire associée aux dystroglycanopathies ; contractures articulaires diffuses pour DMC liées au collagène VI ou à la laminine $\alpha 2$; hyperlaxité distale pour DMC liées au collagène VI ;

- l'atteinte cardiaque : troubles du rythme pour les DMC liées à la laminine $\alpha 2$; cardiomyopathie dans les dystroglycanopathies ;
- l'examen neurologique : malformations du système nerveux central et anomalies de la substance blanche dans les DMC liées à la laminine $\alpha 2$ et les dystroglycanopathies.

Diagnostic :

- Le taux de CPK est généralement élevé, surtout dans les DMC avec déficit primaire ou secondaire en mérosine.
- *L'imagerie cérébrale (imagerie par résonance magnétique (IRM))* complète l'évaluation neurologique et peut se révéler contributive dans certaines DMC : anomalies de la substance blanche stables, apparues généralement après l'âge de 6 mois pour les DMC liées à la laminine $\alpha 2$, malformations cérébrales (anomalies structurelle ou de migration neuronale) ou oculaires pour les dystroglycanopathies.
- *L'examen ophtalmologique* peut être contributif dans certaines dystroglycanopathies.
- *La biopsie musculaire* oriente vers une DMC : remaniements dystrophiques avec fibrose marquée, inégalité de taille des fibres et nécroses (40). L'immunohistochimie permet de repérer le déficit en mérosine, collagène VI ou en α -dystroglycane.
- *L'imagerie du muscle* peut être utile, mais n'a pas été validée en période néonatale.
- *Le diagnostic génétique moléculaire*, lorsqu'il est positif, permet d'affirmer la certitude diagnostique.

Prise en charge et pronostic :

Bien que la faiblesse musculaire soit stable au cours du temps, l'évolution générale est une aggravation progressive notamment respiratoire, au fil des années (74).

Si le pronostic des *DMC type 1A* est avant tout respiratoire, il est aussi lié à l'atteinte neurologique : les anomalies de la substance blanche sont de bon pronostic mais 30% des patients développent une épilepsie, sans substrat malformatif ; alors que 5% présentent des malformations, généralement occipitales ou de la fosse postérieure.

Dans les formes sévères de DMC type 1A, la plupart des mutations sont tronquantes, aboutissant à un déficit complet en laminine $\alpha 2$.

Dans les *dystroglycanopathies*, il n'y a pas de corrélation stricte entre l'importance du déficit en protéine membranaire glycosylée et la sévérité du tableau clinique (73). Cependant, on relève là encore une corrélation entre le caractère tronquant des mutations et la sévérité clinique (77). Les éléments pronostiques concernent le champ respiratoire, neurologique et cardiologique (plus fréquemment en rapport avec les mutations FKRP, FKNT, POMT1). La pathologie respiratoire est peu fréquente et non spécifiquement associée à aucun des gènes connus ou à certains sous-types de dystroglycanopathies ; elle semble par ailleurs indépendante du devenir neurologique (76,78). Bien qu'ils soient plus à risque de décompensations aiguës, les patients qui survivent à la petite enfance n'évoluent pas plus vers une insuffisance cardiaque chronique ou respiratoire progressive (74).

Dans les *DMC liées au collagène VI*, l'intelligence est normale ; il n'y a pas de risque cardiologique ; des anomalies dermatologiques viennent compléter le tableau (peau fine et fragile, cicatrices chéloïdes).

g) MYOPATHIES MÉTABOLIQUES (MM)

Physiopathologie : groupe d'affections hétérogènes, comprenant les cytopathies mitochondriales, les lipidoses musculaires et les glycogénoses musculaires :

- Parmi les cytopathies mitochondriales :
 - o le syndrome de MELAS associe Myopathie mitochondriale, Encéphalopathie, Acidose lactique et des tableaux neurologiques aigus ressemblant à des accidents ischémiques cérébraux,
 - o le syndrome de MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers ou épilepsie myoclonique avec fibres musculaires rouges déchiquetées) associe myopathie, épilepsie-myoclonie progressive, ataxie et surdité,
 - o le syndrome de Kearns-Sayre associe faiblesse musculaire, troubles de l'oculomotrice, troubles de l'équilibre, atteinte rétinienne et troubles de conduction cardiaque.
- Parmi les lipidoses :
 - o le déficit primaire en carnitine,
 - o le déficit en carnitine palmitoyltransferase 2 (CPT2),
 - o le déficit en very-long-chain acyl-CoA déshydrogénase (VLCAD),
 - o les lipidoses par surcharge en triglycérides.
- Parmi les glycogénoses :
 - o la maladie de Pompe (=glycogénose de type II), transmission autosomique récessive liée à un déficit en maltase acide avec une forme infantile rapidement létale,
 - o la maladie de Tauri (=glycogénose type VII), très rare,
 - o la maladie d'Andersen (=glycogénose de type IV) dont une forme fatale néonatale (79),
 - o la maladie de Forbes (=glycogénose de type III).
- Les maladies peroxysomales

Le point commun est l'atteinte systémique, puisque c'est le fonctionnement cellulaire, non spécifique de la cellule musculaire, qui est affecté.

La prévalence de ces pathologies métaboliques est faible, mais peut-être sous-évaluée, au sein des MNMC. Ainsi, dans la série de Boston, issue du recueil de l'activité d'un laboratoire d'ENMG, entre 1979 à 2004 sur plus de 3000 enfants (30), un seul cas de glycogénose musculaire était répertorié (type VII).

Clinique : La symptomatologie déficitaire musculaire (hypotonie, insuffisance ventilatoire) n'est souvent pas le symptôme principal ; alors que le tableau neurologique central est souvent au premier plan.

Diagnostic :

- *La biopsie musculaire* oriente le diagnostic de dysfonction mitochondriale, avec une lésion élémentaire appelée fibre rouge et déchiquetée (« *ragged-red* »), qui correspond à une accumulation de mitochondries anormales. La coloration de la SDH confirme la présence d'agrégats mitochondriaux. La coloration combinée COX-SDH est caractérisée par une mosaïque de fibres positives et négatives pour la COX, traduisant le phénomène d'hétéroplasmie. La microscopie électronique confirme les anomalies structurales des mitochondries : nombre et taille élevés, crêtes circulaires, inclusions diverses. L'étude biochimique retrouve le plus souvent des déficits multiples des complexes I, III et IV. Chez le nourrisson et le petit enfant, il n'y a pas de fibres *ragged-red*, mais des signes indirects de dysfonction mitochondriale comme une

augmentation du glycogène et une surcharge en lipides. Ces examens sont ensuite complétés par l'étude de l'ADN mitochondrial sur matériel de biopsie.

Dans le cas des lipidoses, la surcharge en lipides apparaît sous la forme de microvacuoles dispersées dans le sarcoplasme. Le déficit en CPT2 a la particularité de montrer à l'histologie des foyers de rhabdomyolyse sans surcharge lipidique ; à distance d'un épisode aigu, la biopsie musculaire est en général normale.

Dans le cas des glycogénoses, la biopsie révèle une myopathie vacuolaire avec surcharge en glycogène sous-sarcolemmique et intermyofibrillaire (40).

Prise en charge et pronostic : Le pronostic est généralement létal, secondaire à l'atteinte multi-organes, notamment cardiomyopathies, hépatopathies et encéphalopathies.

3. Résumé des principales étiologies des MNMC à expression néonatale

Les limites nosologiques des MNMC à expression néonatale respiratoire sont imprécises du fait de nombreuses inconnues diagnostiques.

Les principales pathologies rencontrées sont donc :

- Atteinte du motoneurone : **variants néonataux de l'ASI type I, essentiellement « type O » ; SMARD ; SMAX2 ; SMA-PCH.**
- Atteinte de la JNM : **MGNT ; certaines SMC, plus fréquemment par déficit en acétylcholinestérase.**
- MC : **NM congénitales sévères (ACTA1 ++), MTM, certaines myopathies avec accumulation de myosine, certaines myopathies à cores centraux et multiminicores.**
- **DM1.**
- DMC : **formes sévères de DMC type 1A, dystroglycanopathies, DMC d'Ullrich.**
- MM : **glycogénoses de type II, IV et VII ; cytopathies mitochondriales ; troubles de la βoxydation des acides gras.**

C. Les problématiques

La prise en charge des nouveau-nés ventilés du fait d'une MNMC de révélation néonatale constitue un défi médical et humain, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique.

1. La démarche diagnostique est imparfaite et longue

° Devant une hypotonie néonatale, la démarche diagnostique est maintenant codifiée et hiérarchisée (6,80,81). Les outils diagnostiques sont nombreux, mais **leur validité est souvent limitée, surtout en période néonatale** :

- *L'évaluation clinique* constitue un premier temps diagnostique primordial (82). Elle suffirait pour faire le diagnostic dans 40% (série canadienne de 89 nouveau-nés hypotoniques entre 1990 et 2000 (3)) à 50% des cas (série slovène de 138 nouveau-nés hypotoniques (6)). Elle s'attache d'abord à retracer le contexte familial (consanguinité, FCS, décès périnataux, symptomatologie musculaire) et les éléments marquants de la grossesse (réduction des MAF, hydramnios). A l'examen physique, l'éveil conservé de l'enfant contraste avec l'hypotonie, permettant de distinguer les MNMC des hypotonies d'origine centrale (85% des cas de MNMC selon une série de Vasta et al. (83)). On recherche le « faciès myopathe » (dolichocéphalie, hypoplasie médio-faciale, palais profond, malocclusion), les traits dysmorphiques ou l'atteinte oculomotrice et d'éventuelles déformations articulaires. On évalue la qualité du tonus, la présence de réflexes ostéotendineux (ROT), la mobilisation spontanée et leur éventuelle fluctuation dans le temps. Une faiblesse du diaphragme (confirmée radiologiquement) oriente plutôt vers une DM1, une DMC, une NM, une MTM, une SMC ou une mutation SMARD si elle est asymétrique alors que le diaphragme est respecté dans les ASI de type 1 (84).

Toutefois, l'évaluation physique est moins fine chez le nouveau-né que chez l'enfant. Sa fiabilité est ainsi imparfaite.

- *Le dosage des CPK* est facilement accessible chez le nouveau-né.
 - *L'ENMG* constitue un examen inconfortable pour le nouveau-né. Les séries rapportent par ailleurs un taux significatif de faux-négatifs ou d'orientation erronée (22,85–87).
 - *Le bilan malformatif*, avec les explorations neurologiques notamment, fournit parfois une orientation diagnostique.
 - *L'IRM musculaire* tend à intégrer les protocoles diagnostiques, mais elle n'est actuellement pas validée en période néonatale (88,89).
 - *La biopsie musculaire, avec histologie, immunohistochimie et microscopie électronique* est un acte invasif. Sa rentabilité est variable. Rabie et al. (90) rapporte par exemple une fiabilité globale de 87% dans le cas de MC néonatales ; alors que sa valeur prédictive négative est de 100%. Il est ainsi parfois envisagé une seconde biopsie (42).
 - *Les analyses génétiques en biologie moléculaire de routine* concernent les ASI, le Syndrome Prader-Willi (PWS) et la DM1 et remplacent dans ces cas les explorations invasives.
- D'autre part, les possibilités d'analyses génétiques sont limitées au champ de connaissance actuel. Dans le cas des dystroglycanopathies, par exemple, près de la moitié des patients auraient des anomalies génétiques non répertoriées ; les explorations moléculaires revenant négatives (73,77,78).

° L'enquête diagnostique est confrontée aux contraintes des soins de réanimation médicale. **Les délais diagnostiques sont souvent longs, alors que l'espérance de vie est engagée.** Ainsi, sur une série française de 144 nouveau-nés hypotoniques en néonatalogie, le délai diagnostique moyen était de 1,5 mois (0–20 mois) (5). Lorsque la démarche diagnostique est complexe, ces délais sont prolongés ; par exemple, dans une série britannique d'enfants présentant un SMC (39), le délai diagnostique moyen était de 4 ans $\pm$ 4,33, y compris pour les SMC néonataux.

Pour ces nouveau-nés fragiles, dont le risque vital est engagé parfois très précocement, la réalisation des investigations diagnostiques se retrouve de ce fait limitée.

2. L'évaluation pronostique est délicate

Les lacunes dans les connaissances des MNMC sont à l'origine d'erreurs d'appréciations pronostiques, y compris dans les situations où un diagnostic est posé. Les données pronostiques au travers des séries publiées sont biaisées par le niveau d'intervention que s'autorisent les équipes médicales : lorsque l'accompagnement des enfants diagnostiqués « formes sévères de MNMC (MTM, NM...) » est privilégié par une équipe médicale, l'histoire naturelle de ces MNMC s'en trouve modifiée (62).

Ainsi, les cas rapportés de MNMC néonatales habituellement sévères dont l'évolution a été étonnamment favorable sont fréquents dans la littérature (91,92).

Par ailleurs, l'estimation pronostique est rendue encore plus complexe lorsqu'un diagnostic précis n'a pas pu être posé.

3. Les interrogations éthiques

a) L'implication des parents dans les décisions médicales

La place des parents dans l'orientation de la prise en charge des nouveau-nés atteints de MNMC, d'expression d'emblée sévère, est un problème épineux. La situation de réanimation médicale est en effet tout particulière, car, à côté du choc de l'annonce diagnostique, les parents sont confrontés à des pathologies complexes et à de nombreuses incertitudes médicales.

Dans ce contexte, il est difficile de trouver les justes limites de leur implication.

b) L'orientation médicale

Les équipes médicales sont confrontées à bon nombre d'interrogations dans la définition de l'orientation globale de leur prise en charge. A côté de deux orientations très opposées, l'entretien d'une ventilation invasive au risque de complications ou l'accompagnement, existe tout un panel de prises en charges plus nuancées. Les choix médicaux sont rendus plus difficiles encore lorsque le diagnostic et le pronostic sont incertains.

II. Retour sur l'expérience du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Grand Sud-Ouest, 2007-2012

A. Objectifs

Les premières étapes de l'enquête diagnostique face à un nouveau-né hypotonique sont codifiées.

Les diagnostics de PWS, DM1 et ASI peuvent être rapidement confirmés par biologie moléculaire. Leurs profils évolutifs sont aujourd'hui bien connus, justifiant une prise en charge consensuelle.

Dans les autres situations, les équipes médicales se heurtent à des difficultés dans le diagnostic puis la définition d'un pronostic pour ces nouveau-nés hypotoniques, qui dépendent d'un support ventilatoire.

Notre objectif principal était de *répertorier les étiologies retrouvées chez les nouveau-nés hypotoniques, ventilés, sur probable défaillance neuromusculaire, après exclusion des diagnostics courants (PWS, DM1 et ASI), au sein de la région Sud-Ouest, entre 2007 et 2012.*

Nos objectifs secondaires étaient de *comparer les démarches diagnostiques et les prises en charge proposées par les équipes ainsi que les évolutions de ces enfants.*

Le projet final était de travailler sur un protocole commun de prise en charge de ces nouveau-nés hypotoniques.

B. Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective, multicentrique, au sein de l'inter-région Sud-Ouest, reprenant les cas de nouveau-nés ayant nécessité un support ventilatoire dans leur premier mois de vie, du fait d'une MNMC, entre 2007 et 2012.

Pour cela, nous avons soumis par mail un questionnaire à chaque neurologue pédiatre référent du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires de l'inter-région Sud-Ouest (Aquitaine, Languedoc-Roussillon et Midi-Pyrénées).

L'inclusion des enfants était décidée par ce correspondant, sur la confrontation de sa cohorte de patients et des critères d'inclusion et d'exclusion :

- ✓ Critères d'inclusion :
 - détresse respiratoire nécessitant une assistance ventilatoire (ventilation invasive ou ventilation spontanée en pression positive continue, CPAP) avant J30 de vie,
 - critères cliniques évocateurs d'une origine musculaire responsable de la défaillance respiratoire,
- ✓ Critères de non inclusion : critères cliniques et paracliniques en faveur de :
 - encéphalopathie néonatale prédominante,
 - DM1 (Steinert),
 - ASI,
 - PWS.

Le questionnaire reprenait : l'anamnèse familiale, obstétricale, périnatale, la présentation clinique de l'enfant, la démarche diagnostique et les résultats obtenus, le diagnostic retenu, l'évolution de l'enfant et le suivi ultérieur (*cf Annexe 3*).

Les données étaient d'emblée anonymisées par le correspondant.

C. Résultats

Dix-neuf enfants ont été inclus : 3 provenant de la région Aquitaine, 7 du Languedoc-Roussillon et 9 de Midi-Pyrénées.

Notre population comprenait 7 filles et 12 garçons. Il existait une fratrie de 2 enfants.

1. **Anamnèse familiale, obstétricale et périnatale**

✓ Sur le plan familial, il existait une boucle de consanguinité chez 4 familles et une histoire familiale atypique chez 8 d'entre elles : décès périnataux dans la famille pour 5 d'entre elles (dans la fratrie même pour 4 d'entre elles (cas N°7, 8, 9, 18), 1 antécédent maternel de FCS (cas N°10), 1 antécédent maternel de myasthénie auto-immune (cas N°15), 1 antécédent familial indirect de MNMC non identifiée (cas N° 5).

Concernant les antécédents de décès périnataux dans la fratrie, retrouvés chez 4 enfants,

- pour 1 cas seulement, cet enfant a été inclus dans la série, à l'origine de la fratrie de 2 enfants de la série (cas N°7 et 11) ;
- les 3 autres enfants n'ont pas été intégrés à la série ; il s'agissait de :
 - o un cas d'hypotonie périphérique, dépendant d'un support ventilatoire, sans identification diagnostique, décédé avant le début de la période d'inclusion. (Il s'agissait d'un membre de la fratrie du cas N°8.)
 - o un décès périnatal sur encéphalopathie convulsivante probable dans un tableau d'hypotonie, pour lequel toutefois avaient été réalisés les tests moléculaires diagnostiques d'ASI et DM1. Il n'y a pas de diagnostic précis à ce jour pour cet enfant. La présentation neurologique centrale au premier plan a motivé sa non-inclusion. (Il s'agissait d'un membre de la fratrie du cas N°9.)
 - o un décès périnatal sur tableau d'hypotonie sévère, survenu avant le début de la période d'inclusion. Le diagnostic de SMC a pu être proposé de manière rétrospective, suite à l'identification diagnostique du cas inclus. (Il s'agissait d'un membre de la fratrie du cas N°18.)

✓ Au cours de la grossesse, pour 10 fœtus, des signes échographiques ont été notés (cf *tableau 1*). La découverte de ces signes d'appel a conduit à des explorations complémentaires chez 5 fœtus (caryotype fœtal et autres analyses génétiques, imageries fœtales : échocardiographie, IRM cérébrale, TDM cérébrale). Une famille a refusé la réalisation d'examens anténataux. Les tests de biologie moléculaire pour le diagnostic de DM1, PWS et ASI ont été réalisés chez 1 fœtus, et proposés chez 1 autre.

Tableau 1 : Signes d'appel échographiques et explorations anténatales

Signes d'appel échographiques	Nombre dépisté	Nombre exploré
Hydramnios	7	4 (1 refus des parents)
Hydramnios + hypomobilité fœtale	4	2 (1 refus des parents)
Hydramnios + autre signe échographique	1 (goitre fœtal)	1
Hydramnios isolé	2	1
Hypomobilité ou immobilité fœtale	6	2 (1 refus des parents)
Immobilité fœtale « associée »	5 (4 hydramnios, 1 oligoamnios)	2 (1 refus des parents)
Diminution des MAF « isolée »	1	0
Arthrogrypose	1	1
Goitre fœtal	1	1
Hygroma kystique	1	1
Oligoamnios	1	0

✓ Naissance :

○ Sept des 19 enfants sont nés **prématurément** : 4 par mise en travail spontané (sur hydramnios pour 1, gémellité pour 1, inexpliquée pour les 2 autres) ; 3 par décision obstétricale (trouble du rythme cardiaque fœtal (TRCF), mauvaise tolérance maternelle de l'hydramnios ou métrorragies). Il s'agissait majoritairement (6/7) d'une prématurité modérée (> 33 semaines d'aménorrhée, SA).

○ Huit enfants (sur 18 renseignés) sont nés par **césarienne** : 5 étaient programmées, 3 décidées en urgence en situation à risque d'anoxie périnatale.

○ Trois (sur 18 renseignés) se présentaient en **siège**.

○ Cinq des 19 enfants sont nés dans une situation à risque **d'anoxie périnatale** (« état fœtal non rassurant » annoncé par des TRCF). Dix (sur 18 renseignés) ont eu une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine (Apgar < 4 à 1 minute ou < 7 à 10 minutes).

2. Présentation clinique

✓ Détresse respiratoire : Dix-sept enfants de la série ont présenté une détresse respiratoire dès la salle de naissance. Le recours à la ventilation invasive a été nécessaire au cours de la prise en charge de 16 d'entre eux, la ventilation en CPAP constituant le support ventilatoire minimal dans notre population.

✓ Hypotonie : Dix-huit enfants présentaient une hypotonie franche, dès la naissance. Seize avaient une raréfaction de la mimique. Il existait une atteinte oculomotrice chez 3 enfants seulement. Aucun ne présentait de fasciculation linguale.

Huit avaient des réflexes ostéotendineux abolis, cependant ce critère s'est révélé fluctuant chez 3 enfants. Une amyotrophie était observée chez 4 enfants.

Quatorze enfants (sur 17 renseignés) présentaient des troubles de l'oralité, concernant la succion ou la déglutition. (Pour 2 d'entre eux, cette compétence n'était pas évaluable du fait de la prématurité associée.)

✓ Eveil : Douze enfants (sur 17 renseignés) avaient un éveil et des interactions normaux.

✓ Signes articulaires : Dix enfants de la série présentaient des rétractions articulaires, associées à une atteinte axiale (scoliose ou luxation de hanche) dans 4 cas.

✓ Dysmorphie : Neuf enfants avaient des traits dysmorphiques, le plus souvent un microrétrognathisme (s'inscrivant dans la séquence d'hypomobilité fœtale).

✓ Trois enfants (sur 17 renseignés) étaient hypotrophes.

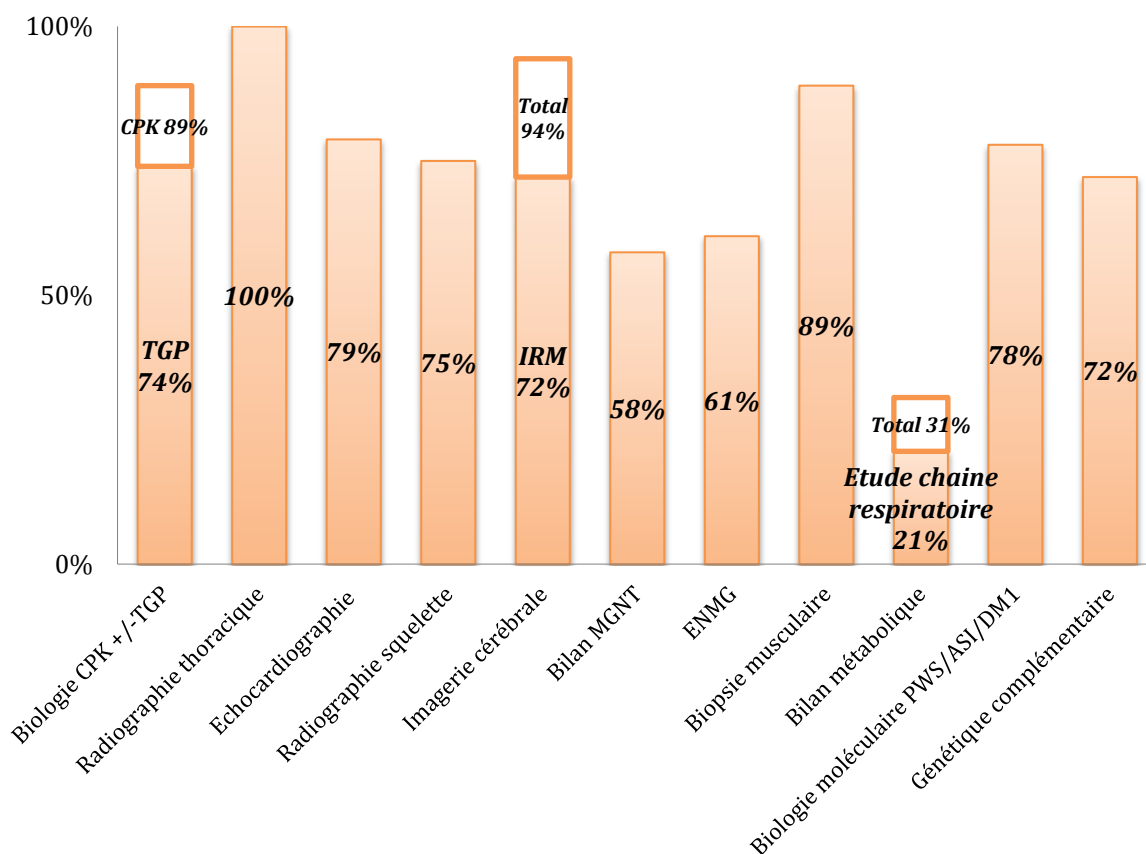
3. Démarche diagnostique

a) Exhaustivité et résultats des examens paracliniques

Le tableau 2 (page 35) résume les explorations complémentaires réalisées et leur contribution diagnostique.

La figure 2 décrit la fréquence de réalisation des examens.

Figure 2 : Taux de réalisation des différents examens



(1) Bilan iconographique

- **Radiographie thoracique** : de réalisation systématique dans la prise en charge réanimatoire de ces enfants, elle a montré :

- des signes de rétraction thoracique en rapport avec la faiblesse ventilatoire (thorax étroit, côtes grêles),
- une ascension de la coupole diaphragmatique droite, dans 1 cas, ce qui a orienté vers le diagnostic de SMARD (cas N°3).

- **Echocardiographie** : de réalisation là encore fréquente (84% dans notre série), elle est intégrée à l'évaluation réanimatoire de ces enfants. Elle n'a pas montré de cardiopathie congénitale sévère.

- **Radiographies du squelette** : réalisées dans 75% des cas.

Les anomalies relevées sont dans le prolongement de l'évaluation clinique (arthrogrypose, scoliose).

- **Imagerie cérébrale** : quasi-systématique, justifiée par la distinction obligatoire avec les hypotonies d'origine centrale, généralement par IRM (76%) (TDM : 6%, ETF seule : 18%). Seul 1 enfant n'en a pas bénéficié ; son éveil était considéré comme normal (cas N°18, diagnostic de SMC).

Cinq enfants avaient des anomalies significatives, correspondant à des troubles de migration neuronale (cas N°1 (NM), 8 (DMC probable), 9 (pas d'orientation diagnostique)) ou à une leucomalacie périventriculaire (cas N°6 et 19, tous deux sans orientation diagnostique).

- **Imagerie musculaire** : une IRM musculaire (centrée sur les masses musculaires des ceintures) a été réalisée chez 1 seul enfant de la série, à l'âge de 3 mois et s'est révélée normale (cas N°13, suspicion de MCN).

(2) Marqueurs biologiques et bilan métabolique

- **Bilan hépatique** : ses résultats ont été transmis pour 74% des enfants.

Il était perturbé chez 2 d'entre eux : cas N°5 diagnostiqué MTM et cas N°16 : rhabdomyolyse récidivante d'origine indéterminée. A contrario, il était normal dans le cas de myopathie métabolique probable (cas N°2, suspicion de cytopathie mitochondriale).

- **Cinétique des CPK** : réalisation quasi systématique (89%).

Leur taux était très élevé chez 4 enfants : les 2 suspicions de DMC (cas N°8 et 11), le cas de rhabdomyolyse récidivante (cas N°16) et le cas suspect de myopathie congénitale à cores (cas N°10).

- **Bilan métabolique de débrouillage** : réalisé dans près d'un tiers des cas, il se révèle peu contributif (perturbation de la chromatographie des acides organiques urinaires chez le patient N°7, orientation vers une DMC ou myopathie mitochondriale).

(3) Recherche de MGNT

Elle a été réalisée dans un peu plus de la moitié des situations (58% des cas pour la recherche d'anticorps anti-RACH ou MusK chez la mère ou l'enfant, 59% des cas pour le test à la prostigmine ou mestinon).

Elle a permis de confirmer le diagnostic de MGNT dans 1 cas de la série, où le diagnostic était suspecté sur l'antécédent maternel (cas N°15).

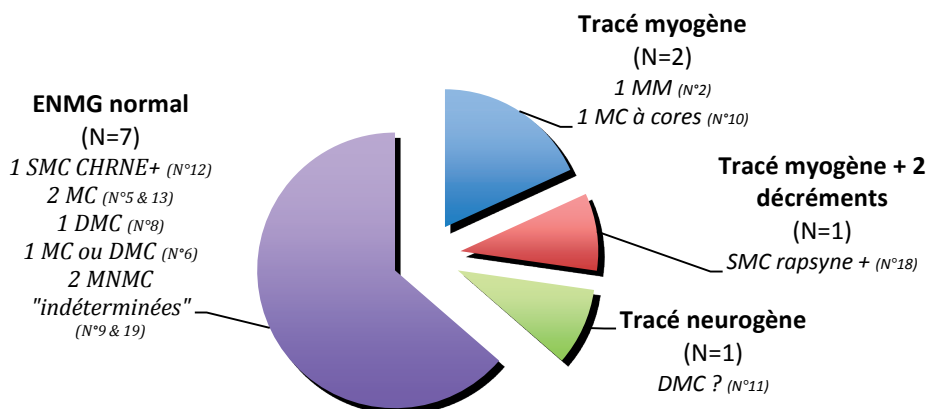
(4) ENMG

Il a été réalisé chez 2 mères, avec un résultat normal, et chez 61% des enfants.

Ses résultats sont résumés dans la *figure 3*.

Concernant l'âge de réalisation de l'ENMG, les données sont manquantes, ne permettant pas de corréler un résultat erroné à une réalisation trop précoce par exemple. Parmi les 7 enfants qui ont eu un résultat normal, 2 avaient bénéficié de l'examen à J11 et J30 de vie.

Figure 3 : Résultats de l'ENMG chez les enfants testés (11/18)



(5) Biopsie musculaire

Réalisée dans 89% des cas (17/19), à l'âge médian de 32 jours, elle a été complétée par un second prélèvement dans 3 cas (échec premier prélèvement ou relance diagnostique).

- Elle a orienté le diagnostic dans 50% des cas.
- Dans 4 cas, elle s'est révélée inutile pour l'établissement du diagnostic (maladie du motoneurone (cas N°3, SMARD) ou de la JNM (cas N°15, MGNT ; cas N°12 et 18, 2 SMC avec mutation génétique authentifiée).
- Dans 1/3 des cas, elle a montré des anomalies aspécifiques qui n'ont pas orienté le diagnostic.

(6) Explorations génétiques

- **Biologie moléculaire « de routine », pour le diagnostic d'exclusion de PWS, ASI et DM1** : sa réalisation est sous-entendue par les critères d'exclusion de notre série.

L'élimination des diagnostics de PWS, DM1 et ASI a été confortée par l'analyse moléculaire respectivement dans 74% (14/19), 89% (17/19) et 74% (14/19) des cas.

Aucun test moléculaire n'a été réalisé dans le cas de MGNT (cas N°15) et chez le cas N°19, du fait de la négativité de ces tests chez l'ainé (cas N°11).

De plus, le diagnostic de PWS n'a pas été exclu de façon formelle dans un cas de SMC confirmé (cas N°18), mais aussi de suspicion de NM (cas N°1) et de DMC (cas N°8).

De la même façon, celui d'ASI n'a pas été éliminé avec certitude dans un cas de SMC confirmé (cas N°18), de rhabdomyolyse récidivante sur probable myopathie (cas N°16) et suspicion de DMC (cas N°8).

- Autres explorations génétiques :

Des prélèvements en vue d'explorations génétiques complémentaires ont été réalisés chez 94% (17/18) des enfants de la série. (Le cas de MGNT n'a bénéficié d'aucun prélèvement génétique, et les données sont manquantes pour le cas N°14).

Des analyses génétiques ont été réalisées chez 82% (14/17) d'entre eux. A ce jour, elles ont abouti à un diagnostic moléculaire chez 5 d'entre eux (« rendement diagnostique » : 5/14 soit 36%).

Pour 2 enfants, il n'y a pas eu d'exploration génétique à ce jour et il n'en serait pas programmé à priori (cas N°7 & 10).
L'utilisation des prélèvements génétiques est résumée dans la *figure 4*.

Figure 4 : Réalisation de prélèvements génétiques, utilisation et contribution diagnostique

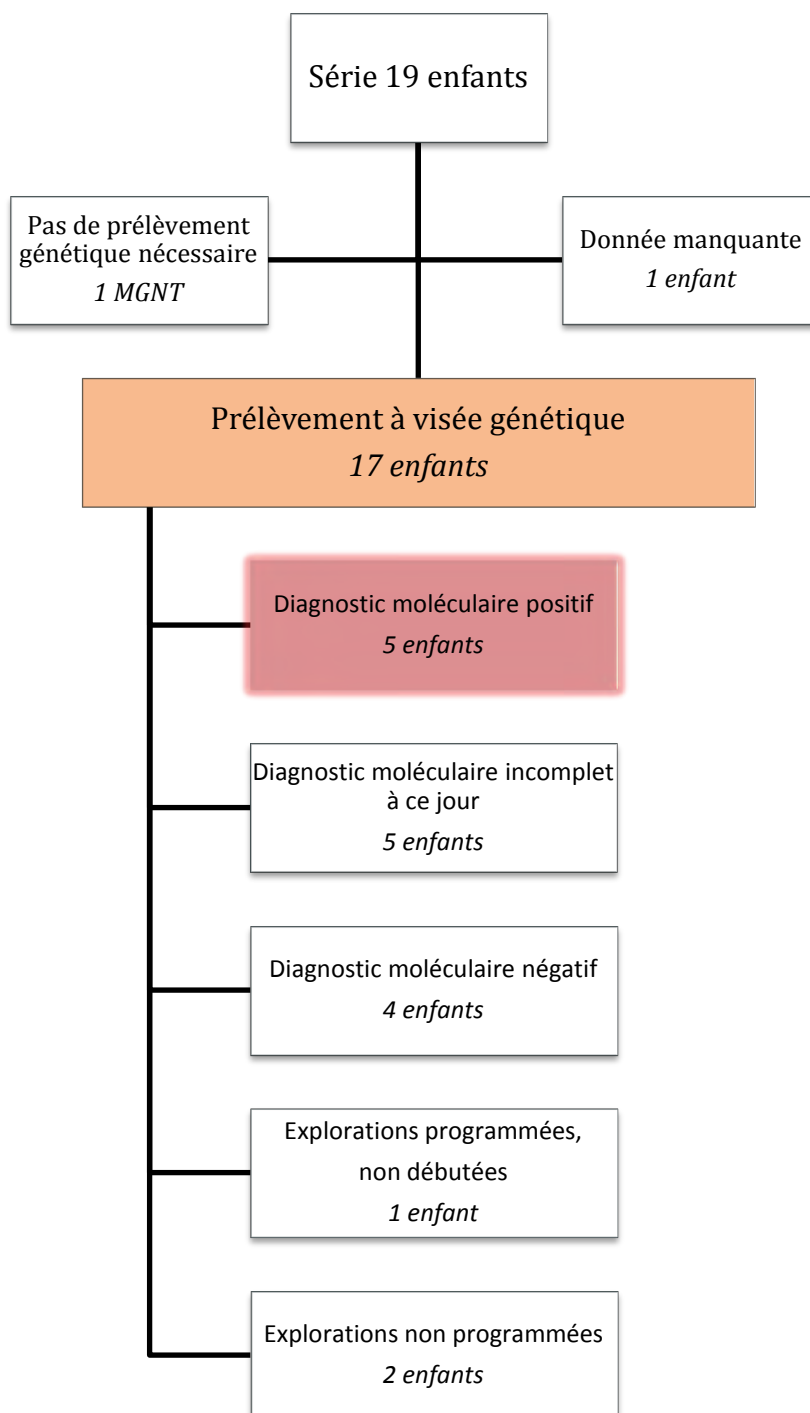


Tableau 2 : Exhaustivité et apport diagnostique des explorations complémentaires

Examen complémentaire		Nombre testé (Résultat connu)	Contribution diagnostique : signes positifs	Contribution diagnostique : signes négatifs
Bilan malformatif iconographique	Radiographie thoracique	19 (15)	Thorax rétracté (4), côtes grêles (2), ascension d'une coupole diaphragmatique (1)	Normale (9)
	Echographie cardiaque	16 (16)	Hypertension artérielle pulmonaire (1), communication inter-auriculaire (2)	Normale (13)
	Imagerie squelette	12/16	Arthrogrypose (6), côtes grêles (1), scoliose (2), hanches dysplasiques (1)	Normales (4)
	Imagerie cérébrale 17/18	ETF seule	Ventriculomégalie bilatérale et hémorragie intra-ventriculaire de grade 1 (2)	Normale (1)
		TDM cérébrale seule	Hydrocéphalie externe, possible anomalie de gyration (1)	
		IRM cérébrale	Ventriculomégalie mineure (1) ; leucomalacie périventriculaire (2) ; défaut de migration neuronale (2)	Normale (8)
Marqueurs biologiques	Bilan hépatique	14/19	Élévation persistante des transaminases (2)	Normal (12)
	Cinétique CPK	17/19	Élévation modérée (1), élévation importante (4)	Normales (12)
Bilan de MGNT	Ac anti-RACH et MusK chez l'enfant	9/19	Positif (1)	Négatif (1)
	Ac anti-RACH et MusK chez la mère	11/19	Positif (1)	Négatif (10)
Bilan métabolique	Test à la prostigmine ou mestinon	10/17	Positif (1)	Négatif (9)
	Biologie sanguine et/ou urinaire	6/19	Élévation des lactates urinaires (1)	
	Etude de la chaîne respiratoire sur biopsie	4/19	Anomalie aspécifique : complexe IV diminué (1), tous les complexes diminués (2)	Normale (1)
	Biologie moléculaire PWS	14/19	(critère d'exclusion)	Négatif (14)
Explorations génétiques	Biologie moléculaire DMPK (DM1)	16/19		Négatif (16)
	Biologie moléculaire SMN1 (AS1)	14/19		Négatif (14)
	Biologie moléculaire MTM1	3/12		Négatif (2)
ENMG	Prélèvement matériel génétique	17/18	Positif (1)	
	Chez la mère	2	Réalisation d'analyses complémentaires (13)	
	Chez l'enfant	10/18	Myogène (2) ; myogène+2décréments (1) ; neurogène (1)	Normal (2)
Biopsie musculaire	≥1 biopsie musculaire : 17/19 Non faite dans le cas de MGNT et le cas M (pas de diagnostic) 2 biopsies musculaires : 3/19 âge médian 1 ^{ère} biopsie : 32 jours (3 jours – 12 mois) âge médian 2 ^{nde} biopsie : 19 jours (18 jours – 11 mois)		° Aucune contribution au diagnostic (4) : SMARD, MGNT, SMC (2) ° Orientation diagnostique (9) : NM (2), CFDT (1), myopathies à cores (1), MCN (2), DMC (2), MM (1) ° Absence d'orientation diagnostique (6)	

b) Conclusions diagnostiques

Les *tableaux 3* et *4* et la *figure 5* résument le statut diagnostique actuel des enfants de notre série :

- Pour 6 d'entre eux (32%), un diagnostic précis a pu être obtenu, dont 5 avec une confirmation génétique ;
- Pour 7 d'entre eux (37%), il existe une orientation diagnostique, principalement anatomopathologique, sans confirmation génétique ;
- Pour 6 d'entre eux, il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'orientation diagnostique. A noter que pour l'un d'entre eux, il existe encore une incertitude concernant l'origine centrale ou périphérique de l'hypotonie.

Tableau 3: Répartition des diagnostics selon le niveau de l'atteinte neuromusculaire

Type de MNMC	Cas	Diagnostic
Atteinte du motoneurone	1	SMARD (N°3)
Atteinte de la JNM	3	MGNT (N°15)
		SMC (2) : canal rapide (CHRNE) (N°12), déficit RACH (RAPSN) (N°18)
Atteinte de la fibre musculaire	9	MC (6) : NM (N°1 & 17), CFDT ? (N°4), MTM (N°5), MCN ? (N°13), cores ? (N°10)
		DMC (N°8)
		MM (N°2)
Absence d'orientation diagnostique	6	(N°6, 7, 9, 14, 16, 19)

Figure 5 : Représentation des différents diagnostics dans la série

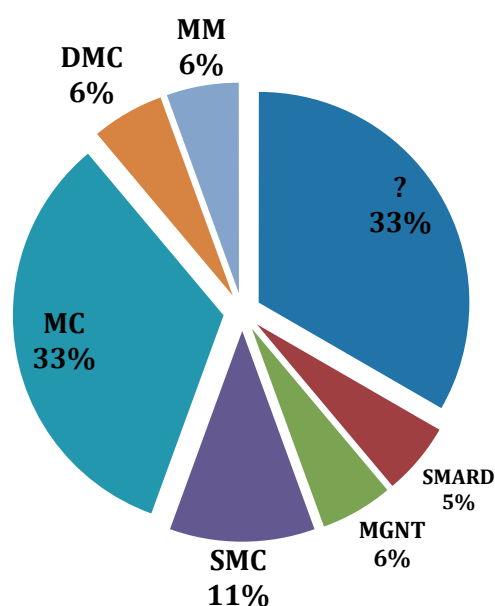


Tableau 4 : Statut diagnostique actuel de la série

		Biopsie musculaire (BM)	Explorations génétiques	Conclusion
Diagnostic identifié	N°3	MO : irrégularité de taille des fibres ; ME : pas de structure en bâtonnet, pas d'élément morphologique spécifique	RYR1 - ; TPM2 - ; TPM3 - ; ACTA1 - ; IGHMBP2 + hétéroz.	SMARD
	N°15	Myasthénie maternelle connue, Ac anti-RACH +, BM et génétique NF		MGNT
	N°12	MO, IH : normales ; ME : discrète désorganisation myofibrillaire focale et discrets dépôts sous-sarcolemmiques de glycogène	rapsyne - ; DOK7 - ; CHAT - ; CHRNE + hétéroz. (u.ε RACH)	SMC (canal rapide)
	N°18	MO : discrètes anomalies myogènes ; IH : normale ; ME : irrégularités myofibrillaires aspécifiques	RAPSN + (rapsyne)	SMC (déficit RACH)
	N°5	MO : fibres à noyaux centraux (10%), fibre type I plus petites que les II ; ME : absence de bâtonnet ou core	MTM1 +	MTM
	N°17	MO : accumulation de bâtonnets	ACTA 1 +	NM
Orientation diagnostique	N°1	MO : granité fushinophile dans certaines fibres, irrégularité des fibres de type I et II ; IH : pas de déficit en mérosine ; ME : bâtonnets	ACTA1- ; TPM2- ; TPM3- ; TNNT1-	MC à bâtonnets (NM) ?
	N°4	MO : irrégularité de taille des fibres , concernant surtout les types I, absence de bâtonnet ou de core	RYR1 - ; ACTA1 - ; TPM2 - ; TPM3 - ; TNNT1 - ; SEP1 - ; MYH -	Myopathie congénitale type CFDT ?
	N°2	MO : irrégularité de taille des fibres, surcharge lipidique et mitochondriale ; IH : pas de fibre COX négative, surexpression SDH ; ME : accumulation mitochondriale ; Chaîne respiratoire : diminution de tous les complexes	Recherche de délétion de l'ADN mitochondrial négative	Myopathie métabolique ?
	N°10	<u>Biopsie 1 (J5)</u> : MO : images de cores ou accumulations mitochondriales ; IH : normale <u>Biopsie 2 (J18)</u> : MO : accumulation de cores	Non fait	Myopathie congénitale à cores ?
	N°11	MO : compatible avec DMC ; ME : pas de bâtonnet ; IH : dépôt normal pour la dystrophine	FKRP - ; LAMA2 -	DMC ?
	N°13	<u>Biopsie 1 (J70)</u> : fibres type I atrophiques ; chaîne respiratoire : diminution modérée des complexes <u>Biopsie 2 (M11)</u> : irrégularité de taille des fibres, avec fibres atrophiques à noyau central et fibres hypertrophiques ; fibroadipose interstitielle	MTM1 - RYR1 et SEP1 en attente	Myopathie congénitale type MCN ?
	N°8	Aspect compatible avec DMC	Gènes SMC en cours ; Ondine -	DMC ?
Absence d'orientation précise	N°9	Aspect normal ; chaîne respiratoire : diminution modérée de tous les complexes	ColQ + homoz., retrouvée chez le père ; Ondine - ; projet CGH array	?
	N°14	MO : normale ; fibrose marquée endo et périmyositaire ; IH : expression normale de mérosine ; ME : pas d'altération structurale des fibres.	Donnée manquante	?
	N°6	<u>Biopsie 1 (J14)</u> : MO : aspécifique ; ME : irrégularité de taille des fibres <u>Biopsie 2 (J29)</u> : MO : irrégularité de taille des fibres prédominant sur les type I ; IF : pas de déficit en mérosine ; ME : surcharge lipidique et glycogénique	Analyses POMT1 et POMT2 envisagées	DMC ou Myopathie congénitale ou origine centrale ?
	N°16	MO : irrégularité de taille des fibres de type I ; IH : normale ; ME : plusieurs zones de désorganisation modérée de la strie Z, amas de glycogène visibles Etude de la chaîne respiratoire : normale	LPIN1 - ; recherche de délétion de l'ADN mitochondrial négative. RYR1 - ; TPM2 - ; TPM3 - ; TNMT1 -	Rhabdomyolyse récidivante sur myopathie ?
	N°7	MO : normal ; IH : expressions mérosine, dystrophine et apparentées normales	Non fait	DMC ou myopathie métabolique ?
	N°19	Biopsie non faite	Gène de la dystrophie myotonique 2 en attente	?

4. Profil évolutif

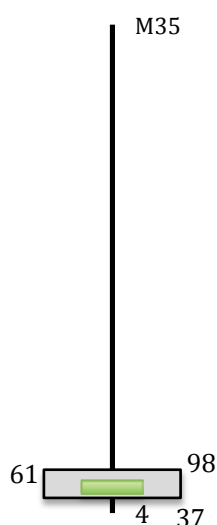
a) Mortalité

Treize enfants (68%) de notre série sont décédés au cours du suivi, à un âge médian de 61 jours (extrêmes : 3 jours ; 35 mois). La *figure 6* montre la répartition des âges des décès.

Le *tableau 6* décrit le profil évolutif des 13 enfants décédés. Leur tableau respiratoire était sévère. Pour 10 d'entre eux (77%), la fin de vie résulte d'une décision d'accompagnement (réalisation d'une extubation ou décision de non intubation) ; pour 1, les circonstances ne sont pas connues.

Tableau 5 : Profil évolutifs des enfants décédés

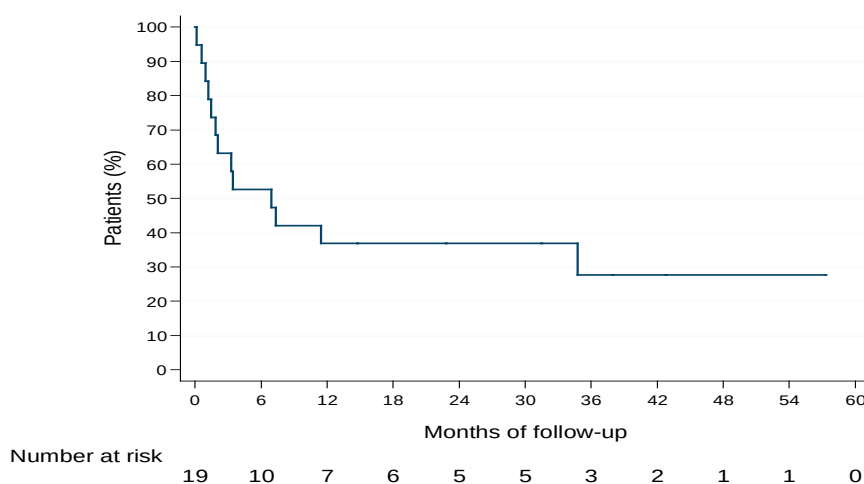
Figure 6 : Répartition des âges de décès (j)



Cas	Diagnostic	Ventilation	Décès
N°1	MC type NM ?	CPAP	4j limitation soins
N°7	MC ou MM	CPAP 15j, VA 3j	18j accompagné
N°10	MC à cores ?	VA	28j spontané
N°6	DMC ou MC ou cause centrale ?	VA	37j accompagné
N°4	MC CFTD ?	VA	44j accompagné
N°5	MTM	VA	56j accompagné
N°9	?	VA, 4 échecs extub.	61j accompagné
N°2	MM ?	VA	63j accompagné
N°11	DMC ?	VA 74j, CPAP 13j	88j /
N°8	DMC ?	VA, 3 échecs d'extub.	98j accompagné
N°3	SMARD	VA	104j accompagné
N°13	MCN ?	VA, échecs extub.	M11 choc septique
N°12	SMC CHRNE+	VA puis VNI	M35 accompagné

L'analyse statistique en méthode Kaplan-Meier permet d'obtenir une modélisation de l'évolution de notre série selon une courbe de survie, dont la médiane est de 6,9 mois.

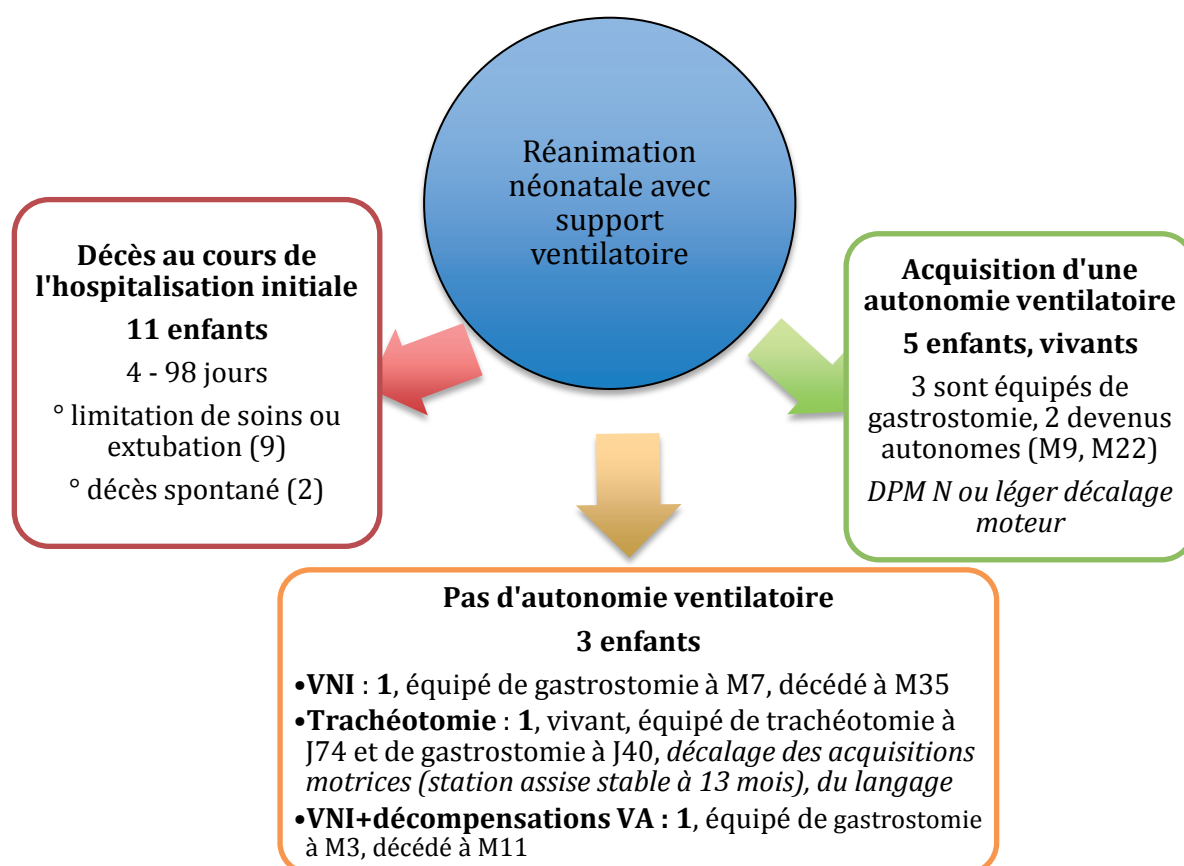
Figure 7 : Courbe de survie des patients de la série, selon Kaplan-Meier



b) Evolution respiratoire et choix thérapeutiques

- La *figure 8* représente les profils évolutifs respiratoires des 19 enfants de notre série, incluant le support ventilatoire choisi et l'éventuel soutien entéral.
 - Près de la moitié des patients est décédée au cours de la première hospitalisation, majoritairement par décision de limitation de soins.
 - Un quart environ a pu être autonomisé ; le développement psychomoteur était sub-normal ; aucun n'est décédé.
 - Trois enfants sont restés dépendants d'une aide ventilatoire (cas N°12, 13 & 14) : 2 sont décédés d'une complication intercurrente, le dernier est vivant, équipé d'une trachéotomie et gastrostomie.
- Devant l'importance des troubles de l'oralité, 6 enfants de la série (32%) ont été équipés d'un support entéral pérenne par gastrostomie. L'intervention a été réalisée à un âge médian de 3 mois (J40 – M9), associée à un montage anti-reflux dans 3 cas. Parmi ces 6 enfants, seuls 2 ont finalement accédé à une autonomie alimentaire, à l'âge de 9 mois et 22 mois. Les autres sont restés dépendants de leur soutien entéral, le recul maximal étant de 3 ans et 3 mois.

Figure 8 : Profil évolutif respiratoire des enfants



5. Suivi médical et psychologique des patients et des familles

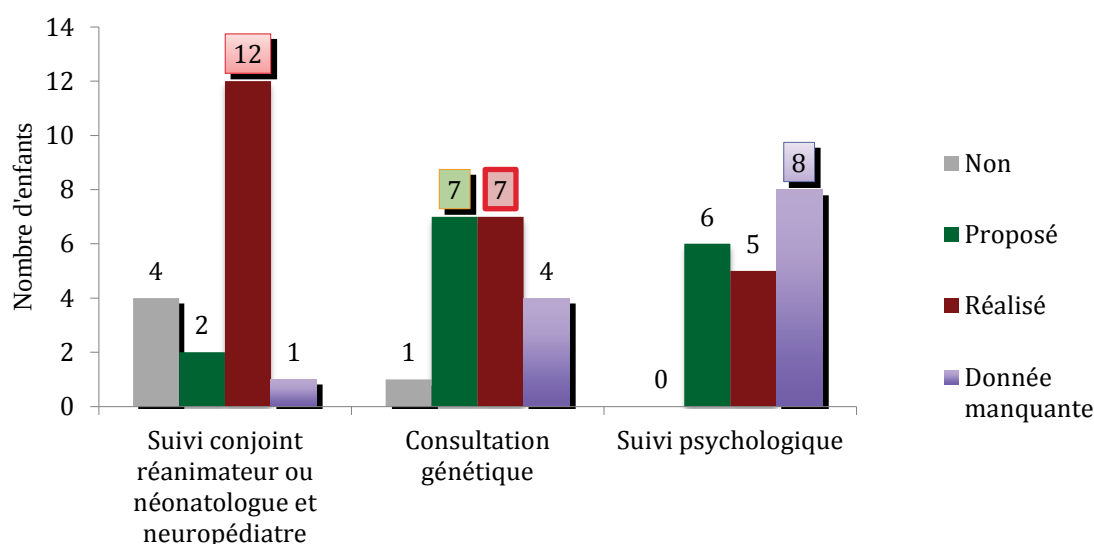
La dernière partie de notre enquête investiguait le suivi mis en place pour les enfants ou leurs familles endeuillées, l'objectif étant de dresser un état des lieux des « pratiques » actuelles. Le recueil de ces données est toutefois incomplet.

La *figure 9* expose les taux de suivi des différents intervenants : réanimateurs ou néonatalogues et neuropédiatres, généticiens, équipes pédopsychiatriques :

- **Le suivi conjoint par les neuropédiatres et les réanimateurs ou néonatalogues** est effectif dans près de 60% des cas. Dans 1 cas sur 5, toutefois, les familles sont perdues de vue.
- **Le conseil génétique**, à travers une consultation génétique dédiée, a pu être réalisé dans 37% des cas.
- Les données concernant la mise en place d'un **suivi psychologique** sont lacunaires, probablement parce que ce soutien n'est généralement pas formalisé.

A noter qu'une information écrite, à travers un document édité par le Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires (MNM) présentant son activité et les contacts avec les équipes de Génétique, a été délivrée à 8/13 familles (60%) (données manquantes chez 6 autres).

Figure 9 : Suivi médical et psychologique des familles



L'anamnèse anténatale et périnatale ainsi que l'évolution des enfants de la série sont résumées en *Annexe 4*.

III. Discussion

A. Population et incidence

1. **Estimation de l'incidence globale des MNMC "rares" d'après notre recueil**

D'après notre série (19 cas sur 5 ans), l'incidence des MNMC à révélation respiratoire néonatale, hors DM1 et ASI, serait de 3,9 pour 100 000 naissances, au sein de la région Grand Sud-Ouest entre 2007 et 2012. (Le taux de natalité a été extrapolé à partir des données de l'INSEE en 2011.)

Notons que sur cette même période, pour le Centre de Référence de Toulouse, aucun diagnostic de PWS ou ASI n'a été porté en période néonatale chez des nouveau-nés hypotoniques qui présentaient une insuffisance ventilatoire précoce (symptomatiques dans le premier mois de vie) ; 1 seul cas de DM1 a été diagnostiqué dans cette même population.

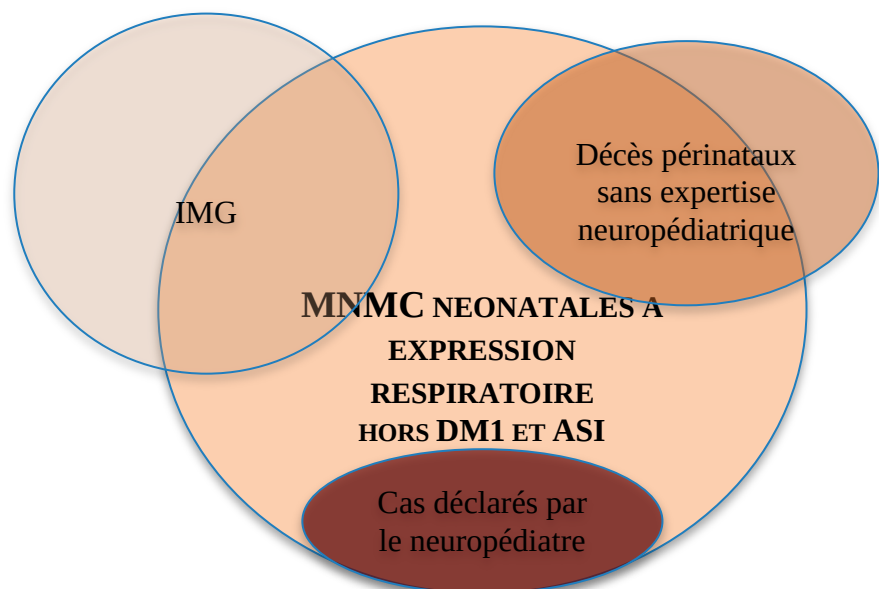
Il existe plusieurs sources d'approximation dans notre estimation locale de l'incidence des MNMC à révélation respiratoire néonatale, hors DM1 et ASI.

Elle est tout d'abord biaisée par le mode de recrutement de notre population. En effet, la déclaration des neuropédiatres référents des 3 régions concerne les patients pour lesquels ils ont été sollicités en période néonatale par les équipes de réanimation qui les prenaient en charge. Ce recueil ne tient pas compte des « perdus de vue » de la période néonatale ou du suivi neuropédiatrique.

Cette incidence est par ailleurs corrélée au taux effectif d'interruptions médicales de grossesse (IMG), réalisées sur la même période dans cette région ; ce taux étant conditionné par le diagnostic prénatal et les décisions des familles.

La *figure 10* replace notre série au sein de la population des MNMC néonatales à expression respiratoire.

Figure 10 : Difficultés d'estimation de l'incidence des MNMC néonatales respiratoires hors DM1 et ASI d'après notre série



Dans la littérature, on ne retrouve pas d'étude qui s'intéresse seulement à l'incidence des MNMC de révélation néonatale respiratoire.

La série suédoise de Darin et Tulinius, sur une période de 1979 à 1994 (10), permet d'estimer l'incidence cumulée des DMC, MC et MM à 12,8 pour 100 000 naissances, sans que l'on ne distingue les formes de révélation néonatale grave des autres. D'autres séries comme celle de

Chung et al (9) s'intéressent plutôt à la prévalence des MNMC, ne regardant que les survivants à un instant.

En France, actuellement, les outils de santé publique ne permettent pas d'accéder à une estimation de l'incidence de ces MNMC de révélation néonatale respiratoire. Le registre CEMARA (93), par exemple, créé en 2004, enregistre un nombre limité d'informations recueillies chez tous les patients pris en charge pour une ou plusieurs maladies rares, notamment les MNMC. Toutefois, l'inscription dans la base de données des patients décédés en période néonatale est laissée à la discrétion des médecins, ce qui biaise l'estimation de leur incidence à partir de ces données.

2. Le sex-ratio

Notre population est constituée majoritairement de garçons (63%). La série britannique de Vasta et al (83) (83 nouveau-nés suspects de MNMC, dont près de 70% avec détresse respiratoire néonatale), relevait elle-aussi une légère prédominance de garçons (59%).

3. Fréquence des différents diagnostics dans les MNMC "rares" de révélation néonatale respiratoire

Un tiers des enfants de notre série est resté **sans orientation diagnostique**. Dans la littérature, les séries rapportent des taux variables de MNMC indéterminée (par exemple 33% sur la série de nouveau-nés hypotoniques de Birdi et al (3)).

La répartition des orientations diagnostiques et diagnostics confirmés de notre échantillon montre ensuite une nette supériorité des **MC** (33% des enfants), puis viennent les pathologies de la JNM (17%), et une répartition égale (6%) entre DMC, MM et SMARD.

La prédominance des MC est retrouvée dans plusieurs séries. L'étude de Amburgey et al. (94) aux Etats-Unis (population pédiatrique de MNMC) et celle de Norwood et al. (95) en Grande-Bretagne (enfants et adultes avec MNMC) estiment que les MC les plus fréquentes sont les MC à cores, puis les MC indéterminées. Pour Darin et Tulinius, en Suède (10) (population pédiatrique de MNMC), ce sont les NM qui se classent après les MC indéterminées. Dans la série française pédiatrique de Laugel et al (5), la répartition est équivalente entre DM1, MC, DMC, MM et maladies musculaires inclassées.

Si l'on compare nos données aux séries qui ne s'intéressent qu'aux nouveau-nés hypotoniques, leurs observations correspondent à nos constatations : nette prédominance des MC dans les MNMC et large part de myopathies inclassées (série de Vasta et al. (83), série de Richer et al. (2), série espagnole pédiatrique de Floriach-Robert et al. (11)).

Parmi les SMC de notre série, on retrouve 1 cas par déficit en acétylcholinestérase, type de SMC qui serait le plus fréquemment révélé en période néonatale, d'après Darras et al (série de Boston) (30).

Il faut nuancer nos estimations par les petits effectifs mis en jeu, du fait de l'hypersélection de notre population d'étude, constituée de nouveau-nés symptomatiques de MNMC avec expression respiratoire, critères représentant des marqueurs de sévérité des MNMC qui ne sont pas pris en compte dans les séries publiées.

Les variations entre les différentes séries et la nôtre peuvent donc être expliquées par les différences des populations considérées et les faibles échantillons.

B. Fréquence d'une histoire familiale

Dans notre échantillon, 8 familles ont une histoire atypique (notamment FCS, décès périnatal dans la fratrie), à laquelle s'ajoute parfois une boucle de consanguinité. Il s'agit de situations à risque déjà retrouvées dans l'épidémiologie des MNMC.

La série de Vasta et al. (83) retrouvait de même une histoire familiale à risque chez 23% des enfants.

C. Période anténatale

1. Dépistage échographique et diagnostic prénatal

Dans notre série, le dépistage échographique s'était révélé positif au cours de 10 grossesses soit 47% des cas. Six d'entre elles s'étaient vu proposer la réalisation d'explorations fœtales complémentaires, s'inscrivant dans une réflexion multidisciplinaire au sein d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Les premiers tests habituels de biologie moléculaire (diagnostic PWS, DM1 et ASI) des MNMC avaient été envisagés chez 2 d'entre elles seulement.

Notre échantillon ne reflète pas la situation du diagnostic prénatal car ont été exclus de notre population les cas de FCS et morts fœtales in utéro (MFIU), les IMG validées par les CPDPN, puis les nouveau-nés diagnostiqués PWS, ASI ou DM1.

A l'inverse, aucun signe annonciateur anténatal n'a pu être relevé dans 50% des cas.

2. Hydramnios et réduction des MAF

Dans notre série, les principaux signes d'appel échographiques sont la présence d'un hydramnios, d'une hypomobilité fœtale et surtout leur association évocatrice de la séquence d'immobilisme fœtal.

Plusieurs séries de patients diagnostiqués MNMC retrouvent la notion d'un **hydramnios** en période anténatale, évalué à 36% dans la série de Vasta et al. (83), par exemple.

A l'inverse, la prévalence des MNMC chez les fœtus dans le cas de grossesses marquées par le diagnostic d'hydramnios est faible. Ainsi, par exemple, l'analyse d'un recueil de 67 grossesses marquées par un hydramnios après exclusion des causes identifiées habituellement (diabète gestationnel, malformations fœtales) dans un centre hospitalier américain entre 1992 et 1997 a relevé une prévalence de la DM1 à 9,7% chez les fœtus (96).

La **réduction des MAF** est également souvent présente en anténatal pour ces enfants. La série de Vasta et al. (83) retrouve une fréquence de 46% ; celle de Herman et al. (55) (45 patients avec MTM) étant de 58%.

3. MAP et prématurité

Dans notre population, le taux de prématurité était de 35% (contre 7% environ en population générale, source AUDIPOG).

Ainsi, les séries qui analysent de façon rétrospective l'histoire périnatale de patients atteints de MNMC, retrouvent une association fréquente avec une prématurité : 24% (55) à 43% (56) pour les MTM par exemple.

D. Dystocie et mauvaise adaptation néonatale

Dans notre série, le taux de césariennes était de 44%, de présentations en siège de 18%. Une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine sur analyse du score d'Apgar était notée dans 59% des cas. Un nouveau-né avait été placé en hypothermie dans le cadre de la prise en charge d'une possible encéphalopathie anoxo-ischémique.

L'interprétation de l'adaptation néonatale de ces enfants sur la lecture du score d'Apgar doit toutefois être nuancée : leur hypotonie profonde abaisse automatiquement ce score (absence de mouvement respiratoire, tonus faible), indépendamment du degré d'anoxie périnatale.

Les séries de patients souffrant de MNMC retrouvent des taux d'asphyxie périnatale, certes variables, mais globalement élevés.

Dans la série française de Laugel et al. (5), 35% des enfants qui avaient une hypotonie d'origine anténatale avaient eu une asphyxie périnatale. Dans la série de Richer et al. (2), ce taux est de 28%.

Les séries qui suivent l'histoire de patients selon leur type de MNMC rapportent de même des taux élevés d'asphyxie périnatale.

Dans la série de Ryan et al. (48), portant sur 143 patients avec NM d'origine australienne ou américaine, dont 52 cas de NM congénitale sévère ou congénitale intermédiaire (symptomatologie respiratoire dans le premier mois de vie), en 2001, des complications obstétricales étaient survenues dans 58% des cas.

Dans la série de Herman et al. (55) (45 patients avec MTM), on retrouvait un taux de césarienne de 45% et de mauvaise adaptation néonatale de 49% (Apgar<5 à 5 minutes).

Dans une série norvégienne en 2007 de 135 naissances de mères myasthéniques (34), on retrouvait un taux de complications obstétricales per partum de 30%. Dans cette même série, l'adaptation néonatale était significativement plus mauvaise (avec notamment des liquides méconiaux), chez les nouveau-nés atteints de MGNT (31% vs 15% ; P=0,05). Les résultats d'autres séries sont cependant contradictoires ne mettant pas en évidence plus de dystocies ou de défaut d'adaptation néonatale (35).

E. Présentation clinique néonatale

1. L'hypotonie au premier plan

Dans notre série, l'hypotonie est le symptôme au premier plan, sévère : elle est retrouvée dès la naissance chez 95% des enfants, associée à une raréfaction de la mimique dans 84% des cas. Elle est à l'origine d'une détresse respiratoire systématique et sévère nécessitant au minimum un soutien systématique sur CPAP, alors que la ventilation invasive est requise dans 84% des cas.

Dans les séries publiées, l'hypotonie d'origine neuromusculaire est également décrite comme sévère (83).

Cette hypotonie explique par ailleurs en partie les troubles de succion-déglutition, retrouvés chez 82% des enfants de notre série (85% dans la série de Vasta et al (83)).

2. La confusion possible avec une atteinte centrale

- Dans notre série, 5 enfants soit près d'1/3 présentent une altération persistante de leurs fonctions centrales (éveil et interactions anormales), alors que parmi eux, 1 a un diagnostic confirmé de MNMC (cas N°5 : MTM) et 2 ont une orientation histologique vers une MNMC (cas N°1 : NM, cas N°10 : MC à cores).

La distinction entre l'origine périphérique et l'origine centrale d'une hypotonie à partir de seuls arguments cliniques est donc délicate et source de confusions. Ainsi, dans la série française de Laugel et al. (5), sur 144 nouveau-nés hypotoniques, l'orientation vers une cause centrale ou périphérique demeure non résolue pour 24 patients soit 17%. L'examen clinique initial y aurait une valeur prédictive positive de 86% pour déterminer l'origine centrale de l'hypotonie et 52% pour l'origine périphérique.

L'anoxie périnatale plus fréquente chez ces enfants participe à la confusion entre mécanisme central et périphérique. Ainsi, elle pourrait en partie expliquer les résultats des enfants de notre série, puisque parmi les 5 dont l'éveil était altéré, 3 ont eu une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, dont 1 né dans une situation d'anoxie périnatale authentique.

L'atteinte centrale peut également s'intégrer dans le tableau de certaines MNMC, notamment les DMC de type α -dystroglycanopathies et laminopathies. Cette association n'est cependant pas retrouvée dans notre série.

- La présence de rétractions articulaires semble plus fréquemment associée aux MNMC et constituerait un élément d'orientation face à un tableau d'hypotonie (série de Vasta et al. (83) : 69% versus 57%). L'inverse n'est cependant pas vrai : une anomalie articulaire isolée (sans hypomobilité fœtale, notamment), comme le pied bot varus équien est généralement idiopathique et n'a pas de lien avec les MNMC (97).

Dans notre série, les rétractions articulaires étaient retrouvées chez 56% des enfants, détectées en anténatal chez 1 fœtus. Il existait une atteinte axiale chez 22% des enfants de notre série.

Les taux sont variables selon les séries. Par exemple, dans la série de Ryan et al. (48), 17% des patients souffrant de NM (52 cas/143 avec NM congénitale sévère ou congénitale intermédiaire) présentaient une arthrogrypose multiple. Dans la série de Herman et al. (55) (45 patients avec MTM, dont 27 cas renseignés), le taux de contractures articulaires notamment les pieds bots était de 30% (8/27).

Vasta et al. (83) ont ainsi estimé les valeurs diagnostiques des signes cliniques à partir de leur cohorte, pour distinguer une origine périphérique d'une origine centrale devant un tableau d'hypotonie néonatale (tableau 6).

Tableau 6 : Valeurs diagnostiques des signes cliniques pour le diagnostic des MNMC devant un nouveau-né hypotonique

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)
Pas de mouvement antigravitaire	97.4	75.0	77.5	97.0
Faibles mouvements antigravitaires	2.5	61.3	5.5	41.5
Rétractions articulaires	69.2	61.3	61.3	69.2
Réduction des MAF	46.1	88.6	78.2	65.0
Hydramnios	38.4	75.0	57.6	57.8
Apgar <5	43.5	61.3	50.0	55.1
Détresse respiratoire néonatale	69.2	31.8	47.3	53.8
Difficultés d'alimentation	87.1	6.8	45.3	37.5
Eveil altéré	15.3	43.1	19.3	36.5
Convulsions	5.1	70.4	13.3	45.5
Dysmorphie	25.6	43.1	28.5	39.5

(d'après : Vasta I, Kinali M, Messina S, Guzzetta A, Kapellou O, Manzur A, et al. Can clinical signs identify newborns with neuromuscular disorders? J. Pediatr. 2005 Jan;146(1):73–9.)

3. L'orientation du diagnostic de MNMC sur la présentation clinique

Orienter le type de MNMC sur l'interprétation de petits signes cliniques est difficile. La lecture de notre série prouve que les caractéristiques cliniques retenues dans la description des types de MNMC ne sont pas systématiques.

✓ Le patient diagnostiqué SMARD dans notre série (cas N°3) avait bien une hypotrophie modérée et une ascension de sa coupole diaphragmatique droite, éléments diagnostiques retenus par Pitt et al (21). Il faut rappeler toutefois que la 1^{ère} cause de paralysie diaphragmatique néonatale reste le traumatisme obstétrical et qu'on peut la retrouver dans d'autres MNMC (DM1, DMC, NM, MMT, SMC) (84).

✓ Parmi les 3 patients avec une pathologie de la JNM (2 SMC, 1 MGNT : cas N°12, 15, 18), 1 seul présentait les troubles oculomoteurs que l'on retrouve de façon classique dans la pathologie du plus grand enfant.

Les 2 enfants SMC présentaient par ailleurs des troubles de la déglutition, symptôme retrouvé systématiquement chez les nouveau-nés SMC de la série de Kinali et al. sur 46 enfants SMC, dont 29 nouveau-nés (39). Cependant, les troubles de déglutition sont très fréquents dans les MNMC, et probablement non discriminants.

✓ Pour les maladies musculaires proprement dites :

La distinction entre DMC et MC sur l'atteinte faciale et oculomotrice (théoriquement respectée dans les DMC, à l'inverse des MC) est délicate. Dans notre série, 1 seul de 3 patients suspects de DMC avait une mobilité faciale conservée. L'atteinte oculomotrice est en réalité un signe difficile à mettre en évidence en période néonatale ; elle n'a pas été mise en évidence chez les enfants de notre série suspects de MCN (cas N°13) et MC à CFDT (cas N°4), alors qu'elle y est décrite comme caractéristique.

Par ailleurs, notre cas diagnostiqué MTM (cas N°5) ne présentait pas de signe dysmorphique caractéristique à priori (macrocrânie, cryptorchidie), ni d'atteinte oculomotrice.

F. Explorations diagnostiques et leurs limites

1. La stratégie diagnostique rarement complète

La lecture de notre série a mis en évidence une hétérogénéité de réalisation des investigations par les équipes médicales (*cf figure 2*).

De la même façon, les séries publiées rendent compte d'une certaine variabilité dans le champ des examens réalisés (2, 5).

Toutefois, l'important est non pas l'exhaustivité des explorations, mais leur rendement diagnostique qui ordonne alors une hiérarchisation.

2. Les examens biologiques

✓ Les bilans biologiques standards incluent le dosage des CPK et le bilan hépatique. Ce sont des examens de faible coût. Il peut être utile d'en surveiller la cinétique.

✓ Le bilan métabolique de débrouillage a une faible rentabilité. Laugel et al (5) évalue à 20% sa contribution diagnostique.

3. Le bilan iconographique

✓ Les imageries de débrouillage (radiographie thoracique, échographie cardiaque) ont probablement un faible rendement diagnostique. Cependant, elles sont imposées par le contexte réanimatoire de ces patients.

✓ L'imagerie cérébrale, principalement par IRM, est une étape obligatoire dans la démarche diagnostique, car elle contribue à écarter les causes centrales d'hypotonie et oriente parfois le diagnostic de MNMC selon les anomalies retrouvées. Dans la série de Vasta et al. (83), sur 39 nouveau-nés diagnostiqués MNMC, près de 50% présentaient des anomalies à l'imagerie cérébrale.

✓ L'imagerie musculaire en période néonatale n'est pas à ce jour validée, car faiblement documentée.

4. L'ENMG

L'ENMG pourrait fournir une **orientation diagnostique**, confirmant l'origine périphérique et guidant les examens génétiques. Il a encore aujourd'hui sa place dans le protocole d'investigations, car ses résultats sont rapides, même s'il s'agit d'un examen possiblement invasif et désagréable pour l'enfant.

La fiabilité de l'ENMG dans le diagnostic des MNM est incomplète (85–87,90,98). Ainsi, dans notre petite population (11 patients testés seulement), le résultat de l'ENMG était concordant avec l'orientation diagnostique dans ¼ des cas seulement (3/11) alors qu'il était dit normal dans plus de 50% des cas.

Rabie et al. (90), par exemple, sur une série de 27 enfants testés suspects de MNM, estime une fiabilité globale de 74%, mais surtout un résultat de l'ENMG concordant dans 36% des cas de MC seulement, légèrement plus fiable chez l'enfant de plus de 2 ans (mais non significatif), avec parfois un résultat paradoxalement neurogène. A noter toutefois qu'un enfant sain aurait 100% de chances d'avoir un ENMG normal.

Sur la série de Laugel et al. (5), l'ENMG était normal ou aspécifique dans 43% des cas et fournissait un résultat erroné dans 13% des cas.

En outre, à côté de sa contribution diagnostique variable, l'ENMG n'aurait **pas de valeur pronostique** dans les MC (85).

5. La biopsie musculaire

A l'heure actuelle, la biopsie musculaire constitue le pivot central de l'identification des MNMC, fournissant de précieux indices sur l'orientation diagnostique, notamment des MC. Il s'agit d'un acte invasif qui expose cependant au risque de faux-négatif.

Sur la série de Laugel et al. (5), la biopsie musculaire était normale ou aspécifique dans 43% des cas et fournissait un résultat erroné dans 14% des cas.

En 2010, un groupe d'experts français établit des recommandations sur les conditions de réalisation des biopsies musculaires, en vue d'une harmonisation des pratiques (99). Après recueil des consentements, il doit s'agir d'une biopsie chirurgicale à ciel ouvert, sur un territoire musculaire orienté par l'atteinte clinique, en évitant les zones les plus déficitaires (sièges des remaniements les plus importants), à défaut le deltoïde ou quadriceps ; les fragments prélevés doivent être le plus rapidement conditionnés (congélation, fixation en glutaraldéhyde et fixateur usuel du laboratoire), après un éventuel transport dans une compresse de sérum physiologique stérile.

6. Des examens génétiques ciblés, au screening moléculaire

Du fait de leur performance diagnostique, il est aujourd'hui admis que **les tests moléculaires pour les diagnostics de PWS, ASI et DM1** se placent dans les premières étapes de la démarche diagnostique face à un nouveau-né hypotonique.

Dans notre population, pourtant, en dehors du cas de MGNT fortement suspecté sur l'anamnèse, 4 nouveau-nés n'ont pas été testés pour le PWS et/ou l'ASI alors que 3 d'entre eux n'ont pas à ce jour de diagnostic certain de MNMC. Les équipes médicales ont probablement rejeté à priori ces diagnostics du fait des différences entre la présentation clinique de leurs patients (insuffisance respiratoire néonatale précoce) et le profil évolutif habituel des nouveau-nés atteints de PWS (difficultés alimentaires transitoires, expression respiratoire rare et peu sévère) ou d'ASI (hypotonie néonatale d'aggravation progressive, insuffisance respiratoire lentement évolutive). Toutefois, il est délicat de proposer de contourner cette étape diagnostique, du fait de la complexité sémiologique des MNMC néonatales et de l'accessibilité aisée de ces tests.

Au-delà des 3 analyses moléculaires de débrouillage, **l'enquête génétique** est souvent vaste, face à une suspicion histologique de MNMC. L'identification génétique constitue un vrai challenge pour les équipes médicales. Elle est pourtant primordiale pour le patient et sa famille (conseil génétique).

Des auteurs recommandent des analyses un peu plus systématiques que d'autres ; certains proposent par exemple la réalisation de l'analyse de *RYR*, impliqué dans les MC à cores notamment, devant une MC indéterminée (43, 94). Par ailleurs, la réalisation systématique de l'étude du gène *MTM1*, impliqué dans la MTM, chez un garçon atteint de MNMC est maintenant actée.

Le « séquençage de nouvelle génération » (NGS : Next Génération Sequencing) est une technique récente d'investigation génétique dont les résultats semblent prometteurs. Le NGS analyse tout ou une partie du génome en réalisant un séquençage de masse en parallèle de fragments d'ADN (séquençage à haut débit) et le comparant à une séquence de référence.

En 2013, Vasli et Laporte (100) justifient la mise en place d'un tel screening moléculaire pour le diagnostic des MNMC, plus particulièrement des MC et DMC, de par l'extraordinaire diversité des déterminismes génétiques de ces maladies qui rend longue, coûteuse et parfois vaine la procédure d'investigation actuelle qui consiste à interroger les gènes les uns après les autres. L'absence de corrélation directe génotype-phénotype et la méconnaissance d'une partie des mutations conduit inévitablement à des manques ou erreurs de diagnostic.

Cette technique pourrait documenter rapidement le substrat génétique des MNMC. Elle expose cependant au risque de confondre un simple variant génétique ou une mutation créée artificiellement par la procédure avec une authentique mutation pathogène ; au contraire, de ne pas reconnaître des séquences pathogènes du fait de leur simple répétition.

Au sein du département Inserm U1046 affilié au Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Grand Sud-Ouest, il existe ainsi un projet d'étude pilote d'évaluation du NGS pour le diagnostic des MC ou DMC, explorant sa fiabilité puis faisabilité (selon 2 stratégies : capture ciblée des exons et des sites d'épissage des gènes connus ou candidats de MC et DMC, versus capture d'exome total avec lecture ciblée dans un premier temps des séquences des gènes connus). Les patients de notre série, sans diagnostic moléculaire à ce jour, pourraient bénéficier prochainement d'un tel programme de recherche.

7. Vers un protocole diagnostique consensuel

Des protocoles d'investigations des nouveau-nés hypotoniques existent dans la littérature. Au sein du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Grand-Sud-Ouest, un protocole consensuel d'exploration puis de suivi de ces nouveau-nés suspects de MNMC et de leur famille a été finalisé en 2012. Il figure en *Annexe 5*.

G. Réflexions éthiques au cours de la prise en charge des MNMC à expression néonatale respiratoire

1. Les problématiques en jeu

a) Une prise en charge active lourde est automatiquement engagée, dès la salle de naissance

Lorsqu'il n'y a pas eu de diagnostic prénatal, l'adaptation périnatale des nouveau-nés atteints de MNMC sévère n'a pas été anticipée et les pédiatres sont confrontés à de lourdes réanimations néonatales, imposées notamment par la méconnaissance du diagnostic de MNMC. La détresse respiratoire précoce conduit souvent à intuber ces nouveau-nés dès la salle de naissance, ouvrant ainsi la voie à une prise en charge prolongée en réanimation.

b) Le pronostic de ces enfants est sévère, mais grevé d'une marge d'incertitude

Plusieurs séries rapportent le mauvais pronostic des MNMC par rapport aux hypotonies centrales (Richer et al. (2), Floriach-Robert et al. (11), Laugel et al. (5)), exposant les nouveau-nés au risque respiratoire notamment. Selon Richer et al. (2), le recours à l'intubation y est plus fréquent (71% des enfants contre 33%), la durée d'intubation plus longue (62,7 jours contre 7,6 jours). La première cause de décès des enfants hypotoniques sur MNMC serait ainsi la survenue de complications respiratoires (11,42). D'après Laugel et al. (5), la détresse respiratoire précoce et l'origine neuromusculaire de l'hypotonie sont 2 des 3 facteurs pronostiques péjoratifs des nouveau-nés hypotoniques, associés de façon significative à des taux plus élevés de mortalité (le 3^e étant les difficultés d'alimentation prolongées). Il s'agit là de 2 caractéristiques de notre population, qui en assombrissent donc le pronostic.

Certains types de MC sont reconnus comme de plus mauvais pronostic : par exemple, les MTM et les NM sévères néonatales, souvent par mutation *ACTA1* de novo, avec une forte probabilité de décès dans la première année de vie (45),(47),(49).

Dans la série de MTM de McEntagart et al. (62), sur 101 patients diagnostiqués MTM ventilés dès la naissance, les décès des formes sévères surviennent dans plus de la moitié des cas au cours de la 1^{ère} année de vie, 2/3 ayant lieu dans les 6 1^{ers} mois, au cours de 1^{ère} hospitalisation. Certains enfants sont sevrés de leur soutien initial ; les décès surviennent alors en moyenne vers l'âge de 1 an, et 2/3 de ceux qui auraient survécu à la 1^{ère} année de vie décèderaient avant 3 ans. Les séries de Herman et al. (55) et McEntagart (62) montrent aussi que les enfants atteints de MTM qui survivent ont ensuite un retard moteur sévère (d'après McEntagart (62), seuls 50% des enfants atteints de formes sévères acquièrent la station assise) ; leur développement intellectuel semble toutefois conservé.

Le pronostic des DMC avec atteinte centrale dépend quant à lui des lésions neurologiques ; il existe aussi un risque cardiaque dans les laminopathies et les α -dystroglycanopathies (101).

Toutefois, le pronostic de patients atteints du même type histologique de MNMC est variable selon le type de mutation voire parmi des patients porteurs de la même mutation, qui peuvent exprimer des maladies d'intensité différente (42). L'évolution de ces MNMC n'est ensuite pas linéaire. Pour certaines NM sévères, par exemple, des patients atteints de formes initiales apparemment graves peuvent survivre avec un minimum d'incapacités fonctionnelles résiduelles et apparaître rétrospectivement classés dans les groupes dits intermédiaires ou typiques (49). Dans le cas de MTM, la série de McEntagart et al. (62) relève que près de la moitié (45%) des patients MTM ventilés dès la naissance sont toujours en vie au moment du recueil des données (âge médian de 4,5 ans), 71% avec un soutien ventilatoire continu (seulement 15% sont sevrés de tout support ventilatoire).

Il est donc extrêmement délicat de prédire avec certitude l'évolution de ces nouveau-nés ventilés, y compris lorsqu'un diagnostic génétique a été posé.

2. Des outils pronostiques à la disposition des soignants

Pour faire face à l'incertitude de l'évolution des MNMC, qu'elles aient été identifiées ou non, des auteurs extraient de leurs séries des critères qui peuvent aider à déterminer un pronostic.

La lecture de ces outils est délicate, car :

- ils ont été validés au sein d'une série de patients étudiés ; leur utilisation pour d'autres patients, dont les MNMC ne sont pas strictement identiques, doit être prudente (validité externe limitée).

- Le critère de survie sur lequel repose l'estimation pronostique ne dépend pas seulement de la MNMC ; la survie de ces enfants au sein des unités de réanimation est aussi dictée par les orientations médicales choisies (notamment les limitations de soin et accompagnements) et donc variable selon les équipes.

On ne peut donc pas préciser de façon certaine le pronostic d'un enfant à partir des données connues de sa MNMC et de la lecture des outils pronostiques de la littérature.

Le *tableau 7* reprend les différents facteurs pronostiques retenus dans les séries récentes.

Tableau 7 : Facteurs pronostiques cliniques des MNMC (hors DM1 et ASI), rapportés par les séries publiées

	Contexte	Auteurs	Critère pronostique	Facteur positif	Facteur négatif	Facteur « neutre »
MNMC	17 nouveau-nés	Connolly et al. 1992 (102)	Survie après 1 an	°Age gestationnel (AG) > 35SA °VA<21j	°Anoxie périnatale °Maladie respiratoire °Arthrogrypose °Anomalie congénitale associée	°Réduction des MAF °Hypotonie °Hydramnios °Dystocie
NM	143 patients, 26 formes néonatales sévères	Ryan et al. 2001 (48)	Survie à 1 an		°Défaillance respiratoire néonatale °Arthrogrypose	°Défaillance respiratoire au-delà de la période néonatale
MTM	138 patients	McEntagart et al. 2002 (62)	×Survie ◇Forme de la maladie (acquisitions motrices)	×Mutation non troncante	◇« Score périnatal de sévérité » : - hydramnios - absence de MAF - extraction sur détresse fœtale - intubation à la naissance - aréflexie - arthrogrypose	
		Pierson et al. 2007 (103)	Survie	Mutations non troncantes	Mutations troncantes (=> fibres musculaires plus petites)	
DMC	115 patients, 5 avec support ventilatoire néonatal	Pane et al. 2012 (76)	Défaillance respiratoire		°mutations FKRP, POMT1, POMT2 ? °absence d'atteinte cérébrale ?	Pas d'association stricte avec un sous-type de DMC ou une mutation
	92 patients atteints de dystroglycanop. hors FKRP	Godfrey et al. 2007 (78)	Faiblesse musculaire et pronostic respiratoire			Malformation sévère cérébrale

3. Les équipes soignantes sont inconsciemment influencées dans leurs orientations

L'assistance des enfants atteints de MNMC à expression néonatale sévère engage une réanimation lourde qui correspond au choix d'une équipe médicale. Ses orientations sont le reflet d'influences inconscientes.

a) L'impact de l'expérience médicale et sa mise en défaut dans le cas des MNMC néonatales respiratoires

Les choix des équipes médicales sont influencés par leurs expériences propres. En 2002, par exemple, Hardat et al. (104) ont sondé au hasard des pédiatres rééducateurs, réanimateurs et neurologues américains, issus de Sociétés Savantes, à propos des soutiens ventilatoires qu'ils proposeraient en urgence face à une décompensation respiratoire d'enfants atteints de ASI type I. Ils mettent en évidence une différence entre spécialités concernant le recours à la trachéotomie (proposée par les rééducateurs significativement plus souvent que par les réanimateurs et neuropédiatres).

Le bénéfice de l'expérience amène à moduler les pratiques, comme le révèle l'étude de Desguerre et al. (17), qui souligne l'évolution des prises en charge proposées chez des patients ASI sur une période de 20 ans, notamment l'abandon de la trachéotomie au profit de la VNI.

Dans le cas particulier des MNMC révélées en période néonatale, en dehors des diagnostics bien définis (ASI, DM1), la faible incidence de ces pathologies génère inévitablement une fragile connaissance et une expérience parcellaire chez les équipes soignantes. A l'inverse de la pratique habituelle, la prise en charge de ces nouveau-nés ne peut donc pas s'appuyer sur une expérience médicale riche et bien codifiée alors que leur gravité impose une compétence authentique dans ce domaine.

b) L'influence des sociétés

La prise en charge des enfants atteints de MNMC renvoie à la question de la place du handicap accepté par nos sociétés. Il existe des différences entre les sociétés à ce sujet. Cela induit dès lors des variations dans la prise en charge des nouveau-nés à haut risque de handicap lourd.

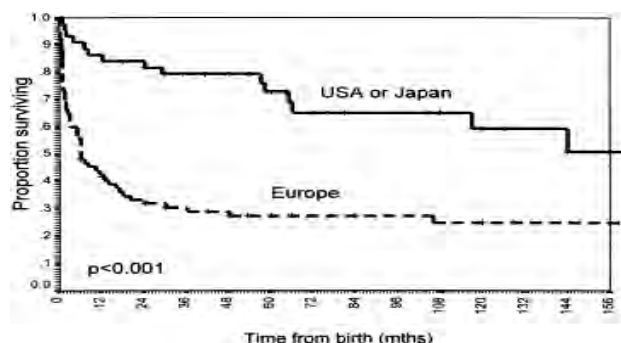
Le projet EURONIC (105), lancé en 1997, a cherché à explorer les modes de transmission de l'information aux parents et l'éthique du processus décisionnel en matière de soins intensifs néonataux (situation de prématurité généralement) du point de vue du personnel de santé, au sein de différents pays européens (France, Allemagne, Grande-Bretagne, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Espagne et Suède). Dans tous les pays, sauf l'Italie, la plupart des médecins ont déclaré avoir été impliqués au moins une fois à fixer des limites aux soins intensifs en raison d'un mauvais pronostic. Les stratégies adoptées variaient selon les pays (limitation de soins, refus d'une escalade thérapeutique, accompagnement en situation de décompensation). Le taux de médecins déclarant interrompre une ventilation mécanique (extubation) était le plus élevé aux Pays-Bas (93%), en Suède (91%) et en Grande-Bretagne (88%), intermédiaire en France et en Allemagne, et le plus faible en Espagne et en Italie (34 et 21%, respectivement).

Dans le cas des MTM, Mc Entagart et al. (62), en 2002, démontre que la survie des patients est corrélée, indépendamment du type de mutation (tronquante ou non), au pays de prise en charge ($p = 0,001$), selon le niveau d'intervention médicale retenu (figure 11).

Figure 11 : Courbes de survie de patients MTM selon le pays

Parmi les survivants, 36% des malades européens dépendaient d'un support ventilatoire contre 87% des américains ; cette différence s'expliquant par une prise en charge ventilatoire volontairement plus active aux Etats-Unis et au Japon, que dans les pays européens.

(D'après McEntagart et al. Genotype-phenotype correlations in X-linked myotubular myopathy. Neuromuscul Disord. 2002 Dec; 12(10):939-46.)



c) Valeur absolue de la vie ou qualité de vie, des principes ambivalents

Au cours de la prise en charge des MNMC, les projets d'accompagnement ou de limitation de soins peuvent être proposés lorsque la qualité de vie future de l'enfant est considérée comme potentiellement trop altérée. Ainsi, dans notre série, les équipes médicales avaient décidé d'une limitation de soins pour 9 enfants.

Au contraire, peut être défendue une prise en charge « maximale » au nom du respect de la vie.

Ces deux visions apparaissent dichotomiques mais chacun en est imprégné, ce qui peut conduire à de propres contradictions. Une étude en 2001 (106) s'est intéressée au point de vue de pédiatres japonais à propos de la ventilation sur trachéotomie chez des enfants ASI : alors que 80% considéraient comme insuffisante la qualité de vie de patients atteints de ASI en ventilation assistée, environ la moitié (17/30) affirmaient qu'ils auraient recours à une ventilation assistée s'ils avaient un nouveau patient ASI. Cette ambivalence est probablement expliquée par des pressions légales, culturelles, religieuses, conscientes ou inconscientes, exercées sur les équipes médicales.

Par ailleurs, estimer la qualité de vie d'une autre personne, enfant ou adulte, est complexe, source de débats interpersonnels. La question est encore plus délicate lorsqu'il s'agit de prédire une qualité de vie pour un nouveau-né, dont on ne connaît pas précisément sa maladie.

4. Les pistes fournies par la législation française et les sociétés savantes

a) Les principes éthiques prônés par la législation

En France, l'avis du CCNE en 2000 (107), la loi Kouchner en 2002 (108) et la loi Leonetti en 2005 (109) renforcent l'autonomie des patients, qui doivent être informés et donner leur consentement à des actes médicaux. Dans le cas des patients mineurs, les parents (ou tuteurs) ont le droit de décider pour eux.

En dehors des situations d'urgence, il existe cependant deux autres situations où l'autorité parentale peut être surmontée et remplacée par l'autorité médicale :

- lorsque les parents et les médecins sont en désaccord et que ce désaccord peut avoir des conséquences graves pour la santé du mineur,

- lorsqu'une décision de renoncer au traitement est l'enjeu. Dans ce dernier cas, les parents ont le droit d'être informés et invités à donner leur avis (« recueil de l'avis »), mais leur consentement n'est pas nécessaire. Par ailleurs, les décisions pour tout patient inapte doivent systématiquement être précédées d'une « procédure collégiale », intégrant l'équipe de soins de santé, au moins un consultant externe, une personne de confiance désignée par le patient (le cas échéant), et de la famille. La décision et ses motivations doivent ensuite être notifiées dans le dossier médical.

Les autres pays européens tendent également à se doter d'éléments législatifs en matière de fin de vie.

b) Les recommandations des sociétés savantes

Le choix du support ventilatoire constitue le cœur de la prise en charge médicale initiale des MNMC.

Les sociétés savantes, britanniques (110) ou internationales (25,25,47,75), recommandent une **discussion la plus précoce possible, en équipe et avec les familles**. Devant des MNMC identifiées sévères, comme les ASI, les sociétés savantes ne définissent cependant pas de règle immuable de prise en charge mais proposent une orientation globalement palliative, en tous cas modulée par l'échange avec les familles (111).

En France, en ce qui concerne les patients des unités de néonatalogie, le Groupe de réflexion sur les aspects éthiques de la périnatalogie (112) recommande que le critère de **qualité de vie future de l'enfant** reste l'élément déterminant pour juger du caractère raisonnable des investigations et traitements. Cela implique que les motivations qui déterminent la poursuite ou non des thérapeutiques soient centrées sur l'analyse des possibilités de survie en termes qualitatifs (comment vivra-t-il ?) plutôt que quantitatifs (quelles sont ses chances de survie ?). Certaines équipes s'intéressent aussi actuellement à l'organisation de démarches palliatives dans le cas des MNMC. Pour les ASI type 1, il existe un projet d'élaboration de recommandations de bonnes pratiques de prise en charge, à partir d'une étude prospective observationnelle (17,113).

5. La réponse naît d'une réflexion collégiale, impliquant les parents

La faible incidence des MNMC sévères doit conduire les équipes médicales à prendre l'avis d'experts. En ce sens, le **protocole d'exploration des hypotonies néonatales** diffusé au sein du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Grand Sud-Ouest constitue les bases d'une communication inter-régionale précieuse.

Discuter de façon collégiale de ces nouveau-nés pourrait apporter plus de justifications aux lourdes décisions médicales qui suivront. Ainsi la **fiche standardisée de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) de myologie** (*Annexe 6*) constitue un cadre pour partager les avis et unifier les décisions.

La place exacte des parents dans les choix décisifs de la prise en charge de leur enfant atteint d'une grave affection en période néonatale reste débattue.

Au sein de l'étude EURONIC (114), dans tous les pays, à l'exception de la France et Suède, la plupart des médecins estimaient que les parents devaient être explicitement impliqués dans les décisions éthiques. En France, près de 80% des personnes interrogées estimaient que le rôle des parents ne devrait être qu'indirect, ce qui signifie que leurs opinions doivent être "indirectement sondées et prises en compte" par les équipes médicales. La position française reflétée dans cette étude est actuellement défendue par les comités éthiques et scientifiques, associant les parents aux réflexions des équipes médicales concernant le diagnostic et le devenir de leur enfant, mais reconnaissant ensuite le pouvoir décisionnel à une expression collégiale médicale seule.

Au sein du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Grand Sud-Ouest, une **Fiche d'Annonce de Diagnostic de Maladie Neuromusculaire** (*Annexe 7*) a ainsi été validée début 2012, dans l'objectif de réaliser une traçabilité des entretiens entre les équipes médicales et les patients et leurs familles (parents ou personne de confiance désignée). Cette fiche pourrait être utilisée à l'avenir lors des entretiens avec les parents de ces enfants en réanimation et servir aussi de base de discussion, au cas par cas, entre « experts » du Centre de Référence, pour avis, consensus et prise de décision générale.

Le protocole commun d'exploration des cas d'hypotonie néonatale, la fiche d'annonce harmonisée et la fiche standardisée de RCP myologie représentent donc trois outils qui pourraient contribuer à l'amélioration de la démarche de prise de décision concernant la prise en charge délicate de ces enfants.

IV. Conclusion

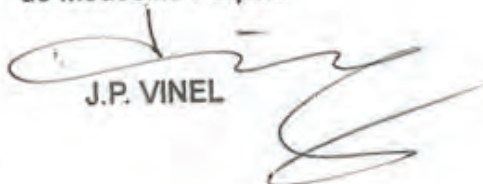
Les MNMC à expression néonatale respiratoire concernent une cohorte confidentielle de nouveau-nés dans nos services de réanimation et soins-intensifs néonataux. Elles posent à l'heure actuelle de nombreuses interrogations aux équipes médicales qui les prennent en charge. En effet, aux défis diagnostiques et pronostiques expliqués par les connaissances parcellaires de ces maladies très rares, s'ajoutent des débats éthiques à propos du devenir de ces enfants.

L'analyse de la série des nouveau-nés atteints de MNMC précoce sévère (avec dépendance ventilatoire précoce), hors diagnostic de DM1 et ASI, entre 2007 et 2012 au sein du Centre de Référence Grand Sud-Ouest des Maladies Neuromusculaires a souligné les difficultés actuelles pour l'obtention d'un diagnostic et l'établissement d'un pronostic évolutif précis de ces enfants.

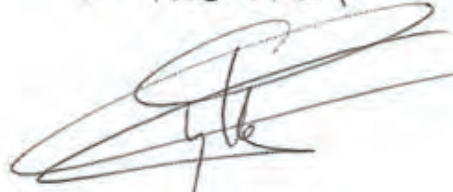
Plusieurs pistes pourraient contribuer à améliorer cette situation. D'une part, le séquençage génétique de nouvelle génération (haut débit) semble prometteur pour l'amélioration du diagnostic génétique des MNMC. D'autre part, la mise en place d'outils standardisés (le protocole commun d'exploration des hypotonies néonatales, la fiche d'annonce harmonisée et la fiche standardisée RCP myologie), au sein du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Grand Sud-Ouest contribuera certainement à colliger l'expertise des différents intervenants auprès de ces enfants et à améliorer la communication avec les familles.

Quels que soient les progrès diagnostiques et thérapeutiques à venir, ces MNMC à expression respiratoire néonatale se feront toujours l'écho de questionnements éthiques fondamentaux et souligneront les limites du champ médical, dictant une humilité si précieuse dans notre exercice quotidien.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan


J.P. VINEL

PR YVES CHAIX



Pr Y CHAIX
Neurologie Pédiatrique
Hôpital des Enfants
CHU Toulouse

V. Références bibliographiques

1. Igarashi M. Floppy infant syndrome. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2004 Dec; 6(2):69–90.
2. Richer LP, Shevell MI, Miller SP. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: an 11-year study. *Pediatr Neurol.* 2001 Jul; 25(1): 32–7.
3. Birdi K, Prasad AN, Prasad C et al. The floppy infant: retrospective analysis of clinical experience (1990-2000) in a tertiary care facility. *J Child Neurol.* 2005 Oct; 20(10): 803–8.
4. Jimenez E, Garcia-Cazorla A, Colomer J, et al. [Hypotonia in the neonatal period: 12 years' experience]. *Rev Neurol.* 2013 Jan 16;56(2):72–8.
5. Laugel V, Cossée M, Matis J, et al. Diagnostic approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates. *Eur J Pediatr.* 2008 May 1;167(5):517–23.
6. Paro-Panjan D, Neubauer D. Congenital hypotonia: is there an algorithm? *J Child Neurol.* 2004 Jun;19(6):439–42.
7. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey. *Neuromuscul Disord NMD.* 1991;1(1):19–29.
8. Tangsrud SE, Halvorsen S. Child neuromuscular disease in southern Norway. Prevalence, age and distribution of diagnosis with special reference to “non-Duchenne muscular dystrophy.” *Clin Genet.* 1988 Sep;34(3):145–52.
9. Chung B, Wong V, Ip P. Prevalence of neuromuscular diseases in Chinese children: a study in southern China. *J Child Neurol.* 2003 Mar;18(3):217–9.
10. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord.* 2000 Jan;10(1):1–9.
11. Floriach-Robert M, Cabello A, Simón De Las Heras R, et al. [Neonatal hypotonia of muscular origin: analysis of 50 cases]. *Neurol Barc Spain.* 2001 Jul;16(6):245–53.
12. D’Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, et al. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):71.
13. AFM : Principales maladies neuromusculaires. AFM-Telethon. [cited 2013 Mar 9]. Available from: <http://www.afm-telethon.fr/maladies-neuromusculaires/professionnels-de-sante/publications/les-fiches-techniques/principales-maladies-neuromusculaires>
14. Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, et al. Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease. *Acta Biochim Pol.* 2009;56(1):103–8.
15. Macleod MJ, Taylor JE, Lunt PW, et al. Prenatal onset spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 1999 Jan;3(2):65–72.
16. Taylor JE, Thomas NH, Lewis CM, et al. Correlation of SMNt and SMNc gene copy number with age of onset and survival in spinal muscular atrophy. *Eur J Hum Genet EJHG.* 1998 Oct;6(5):467–74.
17. Desguerre I, Barnerias C, Le Divenah A, et al. Maladies neuromusculaires de l’enfant et soins palliatifs. *Cah Myol.* 2013 Apr;(8):11–4.
18. Renbaum P, Kellerman E, Jaron R, et al. Spinal Muscular Atrophy with Pontocerebellar Hypoplasia Is Caused by a Mutation in the VRK1 Gene. *Am J Hum Genet.* 2009 Aug;85(2):281–9.
19. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol.* 1999 Jan;3(2):49–51.
20. Grohmann K, Varon R, Stolz P, et al. Infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). *Ann Neurol.* 2003 Dec;54(6):719–24.
21. Pitt M, Houlden H, Jacobs J, et al. Severe infantile neuropathy with diaphragmatic weakness and its relationship to SMARD1. *Brain J Neurol.* 2003 Dec;126(Pt 12):2682–92.
22. Renault F. [The role of electrodiagnostic studies in the diagnosis of hypotonia in infancy]. *Rev Médicale Liège.* 2004;59 Suppl 1:190–7.

23. Renault F, Chartier J, Harpey J. Apport de l'électromyogramme au diagnostic d'amyotrophie spinale infantile en période néonatale. *Arch Pédiatrie*. 1996 Apr;3(4):319–23.
24. Novelli G, Semprini S, Capon F, et al. A possible role of NAIP gene deletions in sex-related spinal muscular atrophy phenotype variation. *Neurogenetics*. 1997 May;1(1):29–30.
25. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007 Aug;22(8):1027–49.
26. Baets J, Deconinck T, De Vriendt E, et al. Genetic spectrum of hereditary neuropathies with onset in the first year of life. *Brain*. 2011 Aug 11;134(9):2664–76.
27. Luijckx GJ, Vles J, de Baets M, et al. Guillain-Barré syndrome in mother and newborn child. *Lancet*. 1997 Jan 4;349(9044):27.
28. Rolfs A, Bolik A. Guillain-Barré syndrome in pregnancy: reflections on immunopathogenesis. *Acta Neurol Scand*. 1994 May;89(5):400–2.
29. Jackson AH, Baquis GD, Shah BL. Congenital Guillain-Barré syndrome. *J Child Neurol*. 1996 Sep;11(5):407–10.
30. Darras BT, Jones HR Jr. Neuromuscular problems of the critically ill neonate and child. *Semin Pediatr Neurol*. 2004 Jun;11(2):147–68.
31. Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Nov 6;2(1):44.
32. Quartier P, Nguyen J, Sibille G, et al. Myasthénie néonatale transitoire chez le prématuré: difficulté du diagnostic et intérêt du traitement anticholinestérasique. *Arch Pédiatrie*. 1995 Dec;2(12):1223–4.
33. Chenevier F, Gervais-Bernard H, Bouhour F, et al. Myasthénies et syndromes myasthéniques. *EMC - Neurol*. 2011 Jan;8(2):1–20.
34. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimising care. *Eur J Neurol*. 2007 Jan 1;14(1):38–43.
35. Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, et al. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Aug;104(1):21–5.
36. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Arthrogyrosis multiplex congenita - a rare fetal condition caused by maternal myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2006;183:26–7.
37. Eymard B, Stojkovic T, Sternberg D, et al. Syndromes myasthéniques congénitaux : difficultés diagnostiques, évolution et pronostic, thérapeutique L'expérience du réseau national « Syndromes Myasthéniques Congénitaux ». *Rev Neurol (Paris)*. 2013 Feb;169:S45–S55.
38. Abicht A, Müller J, Lochmüller H. Congenital Myasthenic Syndromes. *GeneReviews™* [Internet]. University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1168/>
39. Kinali M, Beeson D, Pitt MC, et al. Congenital myasthenic syndromes in childhood: diagnostic and management challenges. *J Neuroimmunol*. 2008 Sep 15;201-202:6–12.
40. Fernandez C, Maues de Paula A, Figarella-Branger D, et al. Biopsie musculaire. *EMC - Neurol*. 2010 Jan;7(3):1–23.
41. AFM : Avancées médico-scientifiques neuromusculaires. AFM-Telethon. Available from: <http://www.afm-telethon.fr/maladies-neuromusculaires/professionnels-de-sante/publications/les-fiches-techniques/avancees-medico-scientifiques-neuromusculaires>
42. North K. What's new in congenital myopathies? *Neuromuscul Disord*. 2008 Jun;18(6):433–42.
43. Sewry CA, Jimenez-Mallebrera C, Muntoni F. Congenital myopathies. *Curr Opin Neurol*. 2008 Oct;21(5):569–75.
44. Sparrow JC, Nowak KJ, Durling HJ et al. Muscle disease caused by mutations in the skeletal muscle alpha-actin gene (ACTA1). *Neuromuscul Disord*. 2003 Sep;13(7-8):519–31.
45. North KN, Laing NG, Wallgren-Pettersson C. Nemaline myopathy: current concepts. The ENMC International Consortium and Nemaline Myopathy. *J Med Genet*. 1997 Sep 1;34(9):705–13.
46. Agrawal PB, Strickland CD, Midgett C, et al. Heterogeneity of nemaline myopathy cases with skeletal muscle α -actin gene mutations. *Ann Neurol*. 2004 Jul;56(1):86–96.

47. Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012 Mar;27(3):363–82.
48. Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, et al. Nemaline myopathy: A clinical study of 143 cases. *Ann Neurol*. 2001 Sep;50(3):312–20.
49. Sanoudou D, Beggs AH. Clinical and genetic heterogeneity in nemaline myopathy – a disease of skeletal muscle thin filaments. *Trends Mol Med*. 2001 Aug;7(8):362–8.
50. Jungbluth H, Wallgren-Pettersson C, Laporte J. Centronuclear (myotubular) myopathy. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3(1):26.
51. Jeannot P-Y, Bassez G, Eymard B, et al. Clinical and histologic findings in autosomal centronuclear myopathy. *Neurology*. 2004 May 11;62(9):1484–90.
52. Hanisch F, Müller T, Dietz A, et al. Phenotype variability and histopathological findings in centronuclear myopathy due to DNM2 mutations. *J Neurol*. 2011 Jan 9;258(6):1085–90.
53. Melberg A, Kretz C, Kalimo H, et al. Adult course in dynamin 2 dominant centronuclear myopathy with neonatal onset. *Neuromuscul Disord*. 2010 Jan;20(1):53–6.
54. Schara U, Kress W, Tücke J, et al. X-linked myotubular myopathy in a female infant caused by a new MTM1 gene mutation. *Neurology*. 2003 Apr 22;60(8):1363–5.
55. Herman GE, Finegold M, Zhao W, et al. Medical complications in long-term survivors with X-linked myotubular myopathy. *J Pediatr*. 1999 Feb;134(2):206–14.
56. Wallgren-Pettersson C, Clarke A, Samson F, et al. The myotubular myopathies: differential diagnosis of the X linked recessive, autosomal dominant, and autosomal recessive forms and present state of DNA studies. *J Med Genet*. 1995 Sep 1;32(9):673–9.
57. Joseph M, Pai GS, Holden KR, et al. X-linked myotubular myopathy: clinical observations in ten additional cases. *Am J Med Genet*. 1995 Nov 6;59(2):168–73.
58. Tsuji M, Higuchi Y, Shiraishi K, et al. Congenital fiber type disproportion: severe form with marked improvement. *Pediatr Neurol*. 1999 Sep;21(3):658–60.
59. Torres CF, Moxley RT. Early predictors of poor outcome in congenital fiber-type disproportion myopathy. *Arch Neurol*. 1992 Aug;49(8):855–6.
60. De Angelis MS, Palmucci L, Leone M, et al. Centronuclear myopathy: clinical, morphological and genetic characters. A review of 288 cases. *J Neurol Sci*. 1991 May;103(1):2–9.
61. Barth PG, Dubowitz V. X-linked myotubular myopathy - A long-term follow-up study. *Eur J Paediatr Neurol*. 1998 Jan;2(1):49–56.
62. McEntagart M, Parsons G, Buj-Bello A, et al. Genotype–phenotype correlations in X-linked myotubular myopathy. *Neuromuscul Disord*. 2002 Dec;12(10):939–46.
63. Nowak KJ, Ravenscroft G, Jackaman C, et al. Rescue of skeletal muscle α -actin-null mice by cardiac (fetal) α -actin. *J Cell Biol*. 2009 May 25;185(5):903–15.
64. Corbett MA, Robinson CS, Duglison GF, et al. A mutation in alpha-tropomyosin(slow) affects muscle strength, maturation and hypertrophy in a mouse model for nemaline myopathy. *Hum Mol Genet*. 2001 Feb 15;10(4):317–28.
65. Hirata H, Watanabe T, Hatakeyama J, et al. Zebrafish relatively relaxed mutants have a ryanodine receptor defect, show slow swimming and provide a model of multi-minicore disease. *Dev Camb Engl*. 2007 Aug;134(15):2771–81.
66. Dowling JJ, Joubert R, Low SE, et al. Myotubular myopathy and the neuromuscular junction: a novel therapeutic approach from mouse models. *Dis Model Mech*. 2012 Nov 1;5(6):852–9.
67. Bird TD. Myotonic Dystrophy Type 1. GeneReviews™. University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>
68. New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC). *Neurology*. 2000 Mar 28;54(6):1218–21.
69. Rutherford MA, Heckmatt JZ, Dubowitz V. Congenital myotonic dystrophy: respiratory function at birth determines survival. *Arch Dis Child*. 1989 Feb;64(2):191.

70. Reardon W, Newcombe R, Fenton I, et al. The natural history of congenital myotonic dystrophy: mortality and long term clinical aspects. *Arch Dis Child*. 1993 Feb 1;68(2):177–81.
71. Campbell C, Sherlock R, Jacob P, et al. Congenital Myotonic Dystrophy: Assisted Ventilation Duration and Outcome. *Pediatrics*. 2004 Apr 1;113(4):811–6.
72. Nicholson A, Rivlin E, Sims DG, et al. Developmental delay in congenital myotonic dystrophy after neonatal intensive care. *Early Hum Dev*. 1990 May;22(2):99–103.
73. Bertini E, D’Amico A, Gualandi F, et al. Congenital Muscular Dystrophies: A Brief Review. *Semin Pediatr Neurol*. 2011 Dec;18(4):277–88.
74. Sparks S, Quijano-Roy S, Harper A, et al. Congenital Muscular Dystrophy Overview. 2001. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1291/>
75. Wang CH, Bonnemann CG, Rutkowski A, et al. Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. *J Child Neurol*. 2010 Dec;25(12):1559–81.
76. Pane M, Messina S, Vasco G, et al. Respiratory and cardiac function in congenital muscular dystrophies with alpha dystroglycan deficiency. *Neuromuscul Disord*. 2012 Aug;22(8):685–9.
77. Mercuri E, Messina S, Bruno C, et al. Congenital muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan: A population study. *Neurology*. 2009 Mar 18;72(21):1802–9.
78. Godfrey C, Clement E, Mein R, et al. Refining genotype phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. *Brain*. 2007 Oct 1;130(10):2725–35.
79. Moses S, Parvari R. The Variable Presentations of Glycogen Storage Disease Type IV: A Review of Clinical, Enzymatic and Molecular Studies. *Curr Mol Med*. 2002 Mar 1;2(2):177–88.
80. Tasseau A, Kassis M, Rigourd V, et al. Quels diagnostics devant un nouveau-né hypotonique ? *Arch Pédiatrie*. 2003 Jul;10(7):670–3.
81. Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain Dev*. 2003 Oct;25(7):457–76.
82. Crawford TO. Clinical evaluation of the floppy infant. *Pediatr Ann*. 1992 Jun;21(6):348–54.
83. Vasta I, Kinali M, Messina S, et al. Can clinical signs identify newborns with neuromuscular disorders? *J Pediatr*. 2005 Jan;146(1):73–9.
84. Renault F, Nicot F, Liptai Z, et al. Congenital diaphragm weakness without neuromuscular disease. *Muscle Nerve*. 2008 Sep;38(3):1201–5.
85. Russell JW, Afifi AK, Ross MA. Predictive Value of Electromyography in Diagnosis and Prognosis of the Hypotonic Infant. *J Child Neurol*. 1992 Oct 1;7(4):387–91.
86. Packer RJ, Brown MJ, Berman PH. The diagnostic value of electromyography in infantile hypotonia. *Am J Dis Child* 1960. 1982 Dec;136(12):1057–9.
87. David WS, Jones HR. Electromyography and biopsy correlation with suggested protocol for evaluation of the floppy infant. *Muscle Nerve*. 1994 Apr;17(4):424–30.
88. Mercuri E, Pichiecchio A, Allsop J, et al. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: Past, present, and future. *J Magn Reson Imaging*. 2007 Feb;25(2):433–40.
89. Mercuri E, Pichiecchio A, Counsell S, et al. A short protocol for muscle MRI in children with muscular dystrophies. *Eur J Paediatr Neurol*. 2002 Nov;6(6):305–7.
90. Rabie M, Jossiphov J, Nevo Y. Electromyography (EMG) accuracy compared to muscle biopsy in childhood. *J Child Neurol*. 2007 Jul;22(7):803–8.
91. Sustersic B, Neubauer D. “Long-term survivor with X-linked myotubular myopathy.” *Dev Med Child Neurol*. 2005 May;47(5):358–9.
92. Chanzy S, Routon M., Moretti S, et al. Forme inhabituelle de bon pronostic de la myopathie myotubulaire liée à l’X. *Arch Pédiatrie*. 2003 Aug;10(8):707–9.
93. Messiaen C, Mignot L, Rath A, et al. CEMARA: une plate-forme Web pour les maladies rares. *Risques Technologiques. L’Information Pour Prat Médicales*. Springer Paris; 2009. p. 277–86. Available from: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-2->

94. Amburgey K, McNamara N, Bennett LR, et al. Prevalence of congenital myopathies in a representative pediatric united states population. *Ann Neurol*. 2011 Oct;70(4):662–5.
95. Norwood FLM, Harling C, Chinnery PF, et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*. 2009 Nov 1;132(11):3175–86.
96. Esplin MS, Hallam S, Farrington PF, et al. Myotonic dystrophy is a significant cause of idiopathic polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Oct;179(4):974–7.
97. Hartge DR, Gaertner S, Weichert J. Prenatal detection and postnatal outcome of congenital talipes equinovarus in 106 fetuses. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 May 13;286(4):831–42.
98. Cetin E, Cuisset JM, Tiffreau V, et al. The value of electromyography in the aetiological diagnosis of hypotonia in infants and toddlers. *Ann Phys Rehabil Med*. 2009 Sep;52(7-8):546–55.
99. Prise en charge des biopsies musculaires et nerveuses. Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société française de neuropathologie, de la Société française de myologie et de l'Association française contre les myopathies. *Rev Neurol (Paris)*. 2010 May;166(5):477–85.
100. Vasli N, Laporte J. Impacts of massively parallel sequencing for genetic diagnosis of neuromuscular disorders. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2013 Feb;125(2):173–85.
101. Finsterer J, Ramaciotti C, Wang CH, et al. Cardiac Findings in Congenital Muscular Dystrophies. *Pediatrics*. 2010 Sep 1;126(3):538–45.
102. Connolly MB, Roland EH, Hill A. Clinical features for prediction of survival in neonatal muscle disease. *Pediatr Neurol*. 1992 Aug;8(4):285–8.
103. Pierson CR, Agrawal PB, Blasko J, et al. Myofiber size correlates with MTM1 mutation type and outcome in X-linked myotubular myopathy. *Neuromuscul Disord NMD*. 2007 Jul;17(7):562–8.
104. Hardart MKM, Burns JP, Truog RD. Respiratory Support in Spinal Muscular Atrophy Type I: A Survey of Physician Practices and Attitudes. *Pediatrics*. 2002 Aug 1;110(2):e24–e24.
105. Cuttini M, Kaminski M, Saracci R, et al. The EURONIC Project: a European concerted action on information to parents and ethical decision-making in neonatal intensive care. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1997 Oct;11(4):461–74.
106. Sakakihara Y, Kubota M, Kim S, et al. Long-term ventilator support in patients with Werdnig-Hoffmann disease. *Pediatr Int*. 2000 Aug 16;42(4):359–63.
107. CCNE. Réflexions éthiques autour de la réanimation néonatale. 2000.
108. LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. 2002-303 Mar 4, 2002.
109. LOI n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie. 2005-370 avril, 2005.
110. Hull J, Aniapravan R, Chan E, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax*. 2012 Jun 22;67(Suppl 1):i1–i40.
111. Mitchell I. Spinal muscular atrophy type 1: What are the ethics and practicality of respiratory support? *Paediatr Respir Rev*. 2006 Jan;7:S210–S211.
112. Dageville C, Rameix S, Andrini P, et al. [End of life in neonatal medicine in the light of French law]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2008 May;36(5):571–81.
113. Le Divenah A, Barnerias C, David S, et al. Évolution des enfants atteints d'amyotrophie spinale de type 1 : synthèse de la littérature et démarche palliative. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique*. 2013 Jun;12(3):141–51.
114. Cuttini M, Casotto V, de Vonderweid U, et al. Neonatal end-of-life decisions and bioethical perspectives. *Early Hum Dev*. 2009 Oct;85(10):S21–S25.

VI. Annexes

Annexe 1 : Principales caractéristiques diagnostiques et pronostiques des plus fréquentes MNMC de révélation néonatale

Annexe 2 : Classification génétique et morphologique des myopathies congénitales

Annexe 3 : Grille de recueil des données de notre série

Annexe 4 : Anamnèse anténatale et périnatale et profil évolutif des enfants de la série

Annexe 5 : Protocole d'exploration de maladies neuromusculaires néonatales

Annexe 6 : Fiche de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de Myologie

Annexe 7 : Fiche de consultation d'annonce

Annexe 8 : Article en cours de soumission aux Archives de Pédiatrie

MNMC de révélation néonatale

	Physiopathologie	Clinique	CPK	ENMG	Biopsie musculaire	Génétique	Pronostic
ASI et autres	dégénérescence du motoneurone	hypotonie proximale (ASI O) ou distale (SMARD), insuffisance respiratoire : thorax en cloche (ASI O) ou paralysie diaphragmatique (SMARD), fasciculations linguales, mimique respectée, rétractions articulaires, RCIU (SMARD)	N	N ou atteinte corne antérieure	Aspécifique	Bien connue (SMN, NAIP, IGHMBP2)	Respiratoire +++ ; léta dans les 2 premières années de vie Nombre de copies SMN2, délétion NAIP chez la fille
MGNT	Passage transplacentaire d'anticorps maternels	dans les 4 premiers jours de vie : hypotonie, cri faible. Rarement séquence d'immobilisme fœtal	N	N ou bloc neuromusc.	Aspécifique (atrophie des fibre type II)	Non	Symptômes transitoires (quelques semaines)
SMC	Pathologie génétique de la JNM	Présentation aspécifique proche de celle des MC	N	N ou bloc neuromusc.	Aspécifique (atrophie des fibres type II)	Génétique des SMC	Pronostic variable ; plusieurs traitements à l'essai
NM sévère	MC	Hypotonie sévère, avec insuffisance ventilatoire systématisée, atteinte faciale	N ou ↑	N ou myogène ou neurogène	hypotrophie des fibres type I, bâtonnets	Mutation <i>ACTA1</i> ++, rarement <i>NEB</i> ou <i>TPM2</i> , <i>TPM3</i>	Pronostic corrélé à la quantité de protéine mutante
MTM	MC	Garçon, hypotonie sévère, ophtalmoplogie externe, hydrocéphalie, cryptorchidie, macrosomie	N ou ↑	N ou myogène ou neurogène	noyau centralisé et un aspect de myotube	Mutation <i>MTM1</i> ; locus Xp28	Sévère. Corrélation au type de mutation, variabilité inter et intra-familiale. Intelligence N
DM1	Répétition CTG de DMPK ; inactivation de protéines du myocyte ; phénomène d'anticipation	mère Steinert, diplogie faciale, tableau d'hypotonie sévère	N	N ou abondantes fibrillations	inégalité de taille des fibres, atrophie des types I, contours arrondis ou annulaires, noyaux centralisés, masses sarcoplasmiques	Répétition du triplet CTG sur gène <i>DMPK</i> (chromosome 19)	Possible amélioration secondaire du tonus. Retard mental 50-60%. Pronostic : nombre de triplets CTG ? ; durée de la ventilation initiale
DMC	Désorganisation de l'architecture tissulaire musculaire	Héréditaire ou cas sporadiques ; certains éléments d'orientation : pseudohypertrophie musculaire, contractures articulaires diffuses ; possible atteinte cardiaque ; grande valeur de l'examen neurologique ; mimique conservée	↑↑	N ou myogène ou neurogène	remaniements dystrophiques avec fibre marquée, inégalité de taille des fibres et nécroses ; immunohistochimie + (expression laminine)	Diagnostic moléculaire = 50% des cas : <i>LAMA2</i> , <i>FKRP</i> , <i>COLGAI2/3</i> , <i>SEPN1</i> , <i>ITGA7</i> , <i>FCMD</i> , <i>POMT1</i> , <i>LARGE</i> , <i>POMT1</i> , <i>POMT2</i>	Evolution vers insuffisance ventilatoire. Pas de corrélation entre le début précoce et la gravité secondaire. Pronostic neurologique parfois au 1 ^{er} plan. Cardiopathies possibles
MM	Dysfonctionnement énergétique cellulaire	Sporadiques Affections systémiques	↑	N ou myogène	Surcharge mitochondriale	Biologie moléculaire	Pronostic souvent léta sur atteinte multisystémique.

Annexe 2 : Classification génétique et morphologique des myopathies congénitales

Disorder	Inheritance	Gene/protein/locus	Reference
<i>Myopathies with protein accumulations</i>			
Nemaline myopathy	AD, AR	α -Tropomyosin _{slow}	[1,2]
	AR	Nebulin	[3]
	AD,AR	Skeletal α -actin	[4]
	AD	β -Tropomyosin	[5]
	AR	Troponin T	[6]
	AR	Cofilin	[7]
	AD	15q21-q24	[8]
	AD	Slow/ β -cardiac myosin heavy chain (MYH7)	[9]
Myosin storage myopathy (hyaline body myopathy)	AD	β -Tropomyosin	[10,11]
Cap disease	AD	Four and a half LIM domain 1 (FHL1)	[12]
Reducing body myopathy	X-linked		
<i>Myopathies with cores</i>			
Central core disease	AD, AR	Ryanodine receptor	[13-16]
Core-rod myopathy	AD	Ryanodine receptor	[17,18]
Multiminicore disease (including congenital myopathy with cores)	AD, AR	Ryanodine receptor	[19,20]
	AR	Selenoprotein N	[21]
	AD	Skeletal α -actin	[22]
<i>Myopathies with central nuclei</i>			
Myotubular myopathy	X-linked	Myotubularin	[23]
Centronuclear myopathy	AD	Dynamin 2	[24]
	AR	Amphiphysin 2	[25]
<i>Myopathies with fibre size variation</i>			
Congenital fibre type disproportion	AD	Skeletal α -actin	[26]
	AD	α -Tropomyosin _{slow}	[27]
	AR	Selenoprotein N	[28]
	X-linked	Xp22.13 to Xq22.1	[29]
<i>Myopathies with vacuoles</i>			
Sarcotubular myopathy	AR	TRIM32 (ubiquitin ligase)	[30]
<i>Addendum - myopathies with unknown genetic aetiology (reviewed in [31])</i>			
Possible disease entities (several familial cases)		Doubtful (rare sporadic cases only)	
Fingerprint body myopathy		Broad A band disease	
Tubular aggregate myopathy		Lamellar body myopathy	
Cylindrical spirals myopathy		Myopathy with excess spindles	
Myopathy with hexagonally cross-linked tubular arrays		Zebra body myopathy	
		Myopathy with mosaic fibres and interlacing sarcomeres	
		Myopathy with apoptotic changes	

AR, autosomal recessive; AD, autosomal dominant.

Source : North K. What's new in congenital myopathies? Neuromuscul Disord. 2008 Jun;18(6):433-42. (42)

CLINIQUE

- ATCD MNM familiales
- Signes anténataux
- Hypotonie d'origine périphérique sévère
- Hypomimie ou amimie faciale
- Hyperlaxité articulaire ou autre
- Amyotrophie identifiable
- Réflexes ostéotendineux présents
- Ptosis
- Ophtalmoplégie
- Autre trouble de l'oculomotricité
- Dysmorphie (faciès allongé ou autre)
- Fasciculations linguales
- Détresse respiratoire : VA
- Détresse respiratoire : Ventilation spontanée
- Dysfonctionnement bulbaire avec troubles de déglutition
- Dysfonctionnement bulbaire avec troubles alimentaires
- Anomalies orthopédiques distales des membres inférieurs
- Anomalies orthopédiques distales des membres supérieurs
- Anomalies orthopédiques proximales ou axiales
- Anomalie du thorax (élargi ou dystrophique)
- Anomalies viscérales autres
- Eveil & Interactions normales

BILAN INITIAL

- TGP (N° 1, 2)
- CPK (N° 1, 2)
- Radiographie Pulmonaire : ascension coupole diaphragmatique droite
- OES ou radiographies osseuses : arthrogrypose isolée ou multiple
- Echographie cardiaque : valvulopathie, autre malformation, cardiomyopathie
- Dosage des anticorps anti-RAC et MusK chez l'enfant
- Dosage des anticorps anti-RAC et MusK chez la mère
- Test à la prostigmine (enfant sous VA) ou au Mestinon (ventilation spontanée)
- Etude gène *SMN1* (résultat)
- Etude gène *Prader Willi* (résultat)
- Etude gène *DMPK* (résultat)
- Etude gène *MTM1* (myotubularine), si garçon (résultat)

- Prélèvement EDTA systématique
- Prélèvement lignée lymphoblastoïde systématique

BILAN SECONDAIRE (si bilan initial négatif)

- EMG à réaliser soit à terme soit à J15 ou plus (si enfant transportable)
- IRM encéphale (+ médullaire si arthrogrypose)
- Biopsie musculaire N°1 :
 - Résultat immunochimie & immunohistochimie
 - Résultat coupes semi-fines
 - Résultat microscopie électronique
- Biopsie musculaire N°2 (si réalisée) :
 - Résultat immunochimie & immunohistochimie
 - Résultat coupes semi-fines
 - Résultat microscopie électronique
- Résultats études génétiques (tous les gènes testés)
- Autopsie, résultats

DIAGNOSTIC FINAL

EVOLUTION

- Autonomie respiratoire
 - Si non, VA sur trachéotomie
 - Si non, VNI
- Autonomie fonctionnelle
- Marche acquise
- Fonctionnalité Membres Supérieurs obtenue
- Décès :
 - Si oui, à J... en réanimation
 - Si oui, à J... en néonatalogie
 - Si oui, à J... autre lieu (préciser)
 - Si oui, décès spontanée
 - Si oui, décès accompagné
- A l'issue de la prise en charge en réanimation pédiatrique ou néonatalogie :
 - Suivi commun systématique Réanimation ou Néonatalogie & Neuropédiatrie
 - Proposition d'une consultation de génétique systématique
 - Réalisation d'une consultation de génétique systématique
 - Proposition d'un accompagnement psychologique
 - Réalisation d'un accompagnement psychologique
 - Remise d'une note d'information sur la fratrie endeuillée (si nécessaire)
 - Remise d'une plaquette du Centre de Référence et coordonnées du service de Génétique

Cas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Données cliniques																			
Histoire familiale	-	-	-	-	ATCD MNMC	-	Décès fratrie C+	Décès fratrie C+	Décès fratrie C+	FCS	Décès fratrie C+	-	-	-	Mère myast.	-	-	Décès fratrie (SMC)	-
Polyhydramnios	-	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+
Immobilisme	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Anoxie périnat.	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	?	?	-
Hypotonie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Détresse SDN	CPAP	I	I	I	I	I	I	I	CPAP	I	I	I	I	-	CPAP	-	CPAP	I	CPAP
Rétractions art.	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+
Amimie	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-
Trouble oculomoteur	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-
Trouble oralité	+	+	ns	+	-	ns	+	+	+	+	+	G	G	G	-	-	G	G	G
Eveil normal	-	+	+	+	-	-	?	?	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Diagnostic évoqué (histologie)	NM ?	MM ?	SMARD	CFDT ?	MTM	?	DMC /MM ?	DMC ?	?	Cores ?	DMC ?	SMC	MCN ?	?	MGNT BM NF	?	NM	SMC	? BM NF
Génétique	ACTA1-TPM2-TPM3-TNNT1-	ADN mitoch.	RYR1-TPM2-TPM3-ACTA1-IGHMB P2+ hétéroz	RYR1-TPM2-TPM3-ACTA1-TPM3-TNNT1-SEPNI-MYH-	MTM1 +	POMT1 et POMT2 prévus	Non fait	Gènes SMC en cours Oonline-	ColQ +homoz. (=père) Oonline-CGHa prévue	Non fait	FKRP-LAMA2 -	RAPSN-DOK7-CHAT-CHRN+ hétéroz.	MTM1- RYR1 et SEPNI en attente	?	Non fait	LPINI-ADN mitoch- RYR1-TPM2-TPM3-TNNT1-	ACTA1 +	RAPSN + (rapsyne)	DM2 en attente
Décision thérapeutique																			
Evolution																			
Durée ventilation	4j	63j	104j	44j	56j	37j	18j	98j	61j	28j	88j	25m	347j	T	23j	?	?	?	50j
Décès	J3	J62	J103	J43	J55	J36	J17	J97	J60	J27	J87	M25	J346	-	-	-	-	-	-
Suivi neuropéd.	-	+	+	+	-	+	+	?	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Suivi génétique	Proposé	Proposé	Réalisé	Réalisé	Réalisé	Proposé	Proposé	?	?	Proposé	Proposé	Réalisé	?	?	-	Réalisé	Réalisé	Proposé	Réalisé
Suivi psycho.	Proposé	Proposé	Réalisé	Proposé	Proposé	Proposé	?	?	?	Proposé	?	Réalisé	?	?	?	Réalisé	Réalisé	Réalisé	?

BM=biopsie musculaire ; C+ =consanguinité ; CFDT=myopathie congénitale avec disproportion de fibres ; CGHa=CGHarray ; cores=myopathie congénitale à cores ; CPAP= Continuous Positive Airway Pressure ou ventilation spontanée en pression positive continue ; DMC=dystrophie musculaire congénitale ; FCS=fausse-couche spontanée ; G=gastrostomie ; I=intubation ; MC=myopathie congénitale ; MCN=myopathie congénitale centronucléaire ; MM=myopathie métabolique ; MNMC=maladie neuromusculaire congénitale ; MTM=myopathie myotubulaire ; ns=non significatif ; NF=non fait ; NM=némaline myopathie ; SDN=salle de naissance ; SMARD=amyotrophie spinale avec détresse respiratoire ; SMC=syndrome myasthénique congénital ; T=trachéotomie

Annexe 5 : Protocole d'exploration de Maladies Neuromusculaires Néonatales
(Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Grand Sud Ouest, France)

Clinique	Hypotonie d'allure périphérique suspectée : notion anténatale d'une séquence d'immobilisme fœtal, éveil normal, rétractions articulaires...
Bilan initial <i>J0 - J7</i>	• Biologie standard : Hémogramme, ionogramme, bilan hépatocellulaire • Dosage de créatine phosphokinase (CPK), à J0, renouvelé après J7 • Bilan génétique précoce : étude des gènes SMN1(ASI), DMPK(DM1), étude de la méthylation de la région 15q11.q13(Prader-Willi Syndrome) • Dosage des anticorps anti-Récepteur à l'acétylcholine et Musk chez l'enfant et sa mère ; test diagnostique à la néostigmine ou mestinon • Radiographie thoracique • Cliché OES ou radiographies osseuses orientées, si arthrogrypose • Echographie cardiaque • IRM encéphalique et médullaire • Prélèvement ADN thèque, +/- lignées lymphoblastoïdes
Bilan secondaire (si bilan initial négatif) <i>J7 et +</i>	• Electroneuromyogramme (si enfant mobilisable) • Biopsie musculaire vers J7-J10, puis, si négative, à renouveler à J30 si enfant sans autonomie ventilatoire : (1^{er} fragment pour analyse sur muscle frais. 2nd fragment congelé de manière immédiate) • Biopsie cutanée, pour culture et immortalisation des fibroblastes • Etude du gène MTM1, systématique si sexe masculin • Consultation génétique systématique pour avis étiologique et conseil génétique initial. • Si décès, proposition d'une autopsie scientifique
A l'issue de la prise en charge initiale	• Proposition d'un suivi commun systématique par le médecin référent de réanimation pédiatrique ou de néonatalogie et le neuropédiatre (délai de 2-3 mois). • Proposition d'un suivi génétique auprès du généticien référent (délai de 3-6 mois). • Remise d'une plaquette du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires. • Proposition d'un accompagnement psychologique. • Remise d'une note d'information sur la fratrie endeuillée (selon besoin).

Etablissements : Pôles ENFANTS & NEUROSCIENCES
Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de MYOLOGIE

Date :

NOM :

Date de naissance :

Dossier présenté par : Dr

Médecins présents :

RESUME de l'OBSERVATION CLINIQUE :

- Données cliniques :
- Age d'apparition des premiers symptômes :
- Particularités cliniques :
- Evolution :

Antécédents personnels :

Antécédents familiaux :

RESUME des DONNEES PARACLINIQUES :

- CPK :
- Explorations métaboliques :
- ENMG :
- Imagerie :
- Anatomopathologie :
- Génétique :
- Autres :

COMPTE RENDU DES RCP PRECEDENTES :

- (année) :

SYNTHESE & QUESTION(s):

SYNTHESE RCP :

- Etiologie :
- Proposition(s) :

Signature : Dr

FICHE DE CONSULTATION D'ANNONCE
Consultation médicale

Nom du patient :

Prénom :

Date de naissance :

Nom des parents :

Nom du médecin :

Jour de la consultation : lundi mardi mercredi jeudi vendredi

Date de la consultation : .../.../..... **Heure :**.....

Bureau : de consultation ☐ spécifique ☐

Temps prévu :..... **Temps passé :**.....

Motif de la consultation :

☐ Premier entretien d'annonce
☐ Deuxième entretien d'annonce
☐ Demande d'information complémentaire

Médecin neurologue ou pédiatre référent :

Dossier discuté en RCP Myologie : ☐Oui ☐Non

Date : .../.../.....

Médecin traitant informé : ☐Oui ☐Non

Date : .../.../.....

Entretien spécifique avec le patient

☐ Premier entretien d'annonce
☐ Deuxième entretien d'annonce
☐ Demande d'information complémentaire

Conditions de réalisation de l'entretien :

Compréhension correcte de la langue
Interprète nécessaire

☐ Oui
☐ Oui

☐ Non
☐ Non

Accompagnant(s) pendant la consultation :

☐ Oui

☐ Non

Lien de parenté :

Le patient :

Connaît le diagnostic
Connaît le pronostic

☐ Oui
☐ Oui

☐ Non
☐ Non

En a-t-il parlé à un autre membre de l'équipe ?

☐ Oui

☐ Non

CE QUI A ETE DIT AU PATIENT :

Nom du Médecin : Date : .../.../.....

Diagnostic (tel qu'annoncé) :

.....

.....

.....

.....

Traitement(s) (tel(s) qu'annoncé(s)) :

.....

.....

.....

.....

Autres éléments :

.....

.....

.....

.....

REACTIONS :

.....

.....

.....

.....

CE QUE LE PATIENT A ENTENDU OU COMPRIS :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Une proposition de consultation pour un conseil génétique a-t-elle été proposée ?

☐ Oui ☐ Non

Une proposition d'entretien avec la psychologue a-t-elle été proposée ?

☐ Oui ☐ Non

Une proposition d'entretien avec l'assistante sociale a-t-elle été proposée ?

☐ Oui ☐ Non

Une proposition de suivi spécifique a-t-elle été proposée ?

☐ Oui ☐ Non

Les documents spécifiques suivants ont-ils été remis :

- ☐ Compte-Rendu médical
 - ☐ Compte-Rendu génétique
 - ☐ Plaquette sur votre maladie
 - ☐ Plaquette du centre de référence
- ☐ Plaquette d'association de patients
- ☐ Coordonnées téléphoniques, si oui lesquelles :
- ☐ Autres :

IMPRESSION GLOBALE DE LA CONSULTATION

.....

.....

.....

.....

Entretien avec la famille ou la personne de confiance si vue séparément du patient

☐ Premier entretien d'annonce
☐ Deuxième entretien d'annonce
☐ Demande d'information complémentaire

Conditions de réalisation de l'entretien :

Compréhension correcte de la langue ☐ Oui ☐ Non
 Interprète nécessaire ☐ Oui ☐ Non

Membre(s) de la famille présent pendant la consultation : ☐ Oui ☐ Non

Lien de parenté :

Autres accompagnants : Personne de confiance ☐ Oui ☐ Non

Nom et lien de parenté avec la Personne de confiance :

La famille (ou la Personne de confiance)

Connaît le diagnostic	☐ Oui	☐ Non
Connaît le pronostic	☐ Oui	☐ Non
En a-t-elle parlé avec le patient	☐ Oui	☐ Non
En a-t-elle parlé à l'équipe	☐ Oui	☐ Non

CE QUI A ETE DIT A LA FAMILLE (OU A LA PERSONNE DE CONFIANCE) :

Nom du Médecin : Date : .../.../.....

Diagnostic (tel qu'annoncé) :

.....

.....

.....

.....

Traitement(s) (tel(s) qu'annoncé(s)) :

.....

.....

.....

.....

Autres éléments :

.....

.....

.....

.....

REACTIONS :

.....

.....

CE QUE LA FAMILLE A ENTENDU OU COMPRIS :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Une proposition de consultation pour un conseil génétique a-t-elle été proposée ?

☐ Oui ☐ Non

Une proposition d'entretien avec la psychologue a-t-elle été proposée ?

☐ Oui ☐ Non

Une proposition d'entretien avec l'assistante sociale a-t-elle été proposée ?

☐ Oui ☐ Non

Une proposition de suivi spécifique a-t-elle été proposée ?

☐ Oui ☐ Non

Les documents spécifiques suivants ont-ils été remis :

- ☐ Compte-Rendu médical
 - ☐ Compte-Rendu génétique
 - ☐ Plaque sur la maladie
 - ☐ Plaque du centre de référence
- ☐ Plaque d'association de patients
- ☐ Coordonnées téléphoniques
- ☐ Autres :

IMPRESSION GLOBALE DE LA CONSULTATION

.....

.....

.....

.....

MOTS UTILISES	Médecin	Patient	Accompagnant(s)
Maladie neuro-musculaire			
Atteinte du muscle			
Maladie évolutive			
Maladie grave			
Atteinte du nerf			
Lésion			
Stade d'évolution			
Diagnostic			
Pronostic			
Guérison			
Prise en charge thérapeutique			
Médicaments			
Trouble de la marche			
Perte de la marche			
Fauteuil roulant			
Aides techniques (ex : orthèses)			
Mort / fin de vie			
Handicap			
Douleur / souffrance			
Angoisse			
Peur			
Dépression			
Fatigue			
Biopsie			
Prélèvement sanguin			
Chirurgie			
Palliatif / traitement symptomatique			
Rééducation			
Activités physiques			
Thérapie génique			
Recherche			
Progrès thérapeutique			
Neurologue			
Généticien			
Transmission			
Fratrie			
Conseil génétique			
Tests génétiques			
Grossesse			
Contraception			
Discussion en RCP Myologie			
Proposition d'un second avis			
Association AFM			
Service Régional			

Maladies neuromusculaires congénitales à expression respiratoire néonatale, après exclusion des diagnostics de dystrophie myotonique de type 1 et amyotrophie spinale infantile.

Expérience du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Grand Sud-Ouest, entre 2007 et 2012.

Congenital neuromuscular diseases with neonatal respiratory failure, myotonic dystrophy type 1 and infantile spinal muscular atrophy excluded.

Reference centre for neuromuscular diseases of Great Southwest France practice between 2007 and 2012.

J. Raignoux¹, U. Walther-Louvier², C. Espil³, L. Berthomieu⁴, E. Uro-Coste⁵, F. Rivier², C. Cances¹

1. Unité de Neuropédiatrie, CHU Toulouse, France

2. Service de Neuropédiatrie, CHU Montpellier, France

3. Service de Neuropédiatrie, CHU Bordeaux, France

4. Service de Réanimation néonatale et pédiatrique, CHU Toulouse, France

5. Service d'Anatomopathologie, CHU Toulouse, France

Résumé

Hormis l'amyotrophie spinale infantile (ASI) et la Dystrophie Myotonique de type 1 (DM1), les maladies neuromusculaires congénitales (MNMC) d'expression précoce constituent un défi diagnostique et pronostique d'autant plus lorsque les nouveau-nés requièrent une assistance ventilatoire.

Objectifs : Répertoire les étiologies des MNMC chez les nouveau-nés hypotoniques, ventilés, après exclusion des diagnostics bien définis (DM1, ASI). Comparer leurs prises en charge et leurs évolutions.

Patients et méthodes : Nouveau-nés hypotoniques dépendants d'un soutien ventilatoire, dans le premier mois de vie, après exclusion des diagnostics d'ASI, DM1, syndromes de Prader-Willi et encéphalopathies. Etude rétrospective (2007-2012), multicentrique, à partir d'un questionnaire aux neuropédiatres référents des sites pédiatriques du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Grand Sud-Ouest.

Résultats : dix-neuf nouveau-nés ont été inclus. Des démarches diagnostiques variées ont abouti à une identification anatomopathologique et génétique chez six d'entre eux, une orientation seulement histologique chez sept ; un tiers n'ayant pas d'orientation précise. L'hydramnios et l'hypomobilité fœtale étaient les signes anténataux les plus fréquents. La prématurité modérée, la dystocie et la mauvaise adaptation néonatale étaient surreprésentées. Treize enfants sont décédés, à un âge médian de soixante-et-un jours ; dix dans une démarche palliative. Cinq enfants ont été autonomisés de leur assistance ventilatoire ; leur développement moteur est subnormal. Un enfant bénéficie d'une ventilation chronique sur trachéotomie.

Conclusions : Ces données, comparables aux séries antérieures, ont illustré la nécessité d'harmoniser nos prises en charge, notamment l'exploration des nouveau-nés suspects de MNMC. Le protocole standardisé pourrait ainsi constituer un outil de travail auprès des professionnels concernés.

Apart from spinal muscular atrophy (SMA) and Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1), congenital neuromuscular diseases (CNMD) with early neonatal symptoms mean diagnostic and prognostic challenges mainly when infants require ventilatory support. Objectives:

Identify CNMD aetiologies on floppy and ventilatory support-dependant infants, after exclusion of well-known diseases (DM1, SMA). Compare their medical care and becoming. Consider a standardized protocol for suspected CNMD infants. Patients and methods: Floppy infants requiring ventilatory support in their first month of life, but showing no evidence of DM1, SMA, Prader-Willi syndrom or encephalopathy. The retrospective multicenter study was based on the response of regional referent neuropediatricians in the Reference Centre for Neuromuscular Diseases of Great Southwest France to a questionnaire about antenatal and perinatal history, investigations, diagnosis and outcome of the child and family. It was performed between 2007 and 2012. Results: Among the nineteen newborns studied, all had a severe hypotonia. Seventeen required ventilator support immediately after birth, the other two in a second time. Polyhydramnios and decreased fetal movements were the most common antenatal features but in almost half of cases, there was no warning sign for fetal hypotonia. Moderate prematurity, dystocia and perinatal asphyxia occurred more often than usual (prematurity rate: 36%, C-sections rate: 44 %, fetal distress rate: 26%, low Apgar score rate: 55%). Diagnostic processes were different, leading to pathological and genetic diagnosis for six infants, histological orientation for seven ones, and no specific diagnostic orientation for the last six. As a result, the most frequent diagnosis was congenital myopathies. The median survival by Kaplan-Meier was 6.9 months. Thirteen children died at median age of sixty-one days, ten of them were under a palliative procedure. Five children had achieved respiratory independence, but suffered from a little delay in their motor development. Among the three children who continuously required ventilatory support, only one survived (follow-up period: 23 months); he was the only one undergoing tracheostomy in the cohort. Conclusion: Our study highlights difficulties in getting a diagnosis and a precise prognosis for floppy ventilated infants. An exploration-standardized protocol for suspected CNMD infants was made, in order to harmonize our habits. It could be used as a tool for all involved professionals.

Introduction

Face à un nouveau-né hypotonique, les équipes soignantes doivent relever un double défi : approcher au plus près l'origine de son hypotonie, tout en l'aidant à préserver son autonomie respiratoire et nutritionnelle. Si les causes centrales sont les plus fréquentes et bien connues (l'asphyxie périnatale au premier rang), les maladies neuromusculaires congénitales (MNMC) précoces restent confidentielles, lorsque l'on a écarté les diagnostics d'amyotrophie spinale infantile (ASI) et de dystrophie myotonique de type 1 (DM1). Auprès des patients qui présentent une hypotonie et une défaillance respiratoire néonatale précoce, une prise en charge en réanimation est engagée ; les questions du diagnostic et du devenir de ces enfants deviennent rapidement cruciales. Par ailleurs, les MNMC, hors ASI et DM1, sont aujourd'hui encore imparfaitement connues. Leur diagnostic est délicat : il repose sur des critères histologiques et leur documentation génétique est encore complexe. De plus, malgré des orientations pronostiques maintenant établies, leur évolution reste souvent incertaine.

Il est admis que les MNMC de révélation néonatale précoce sévère peuvent correspondre à :

- des pathologies du motoneurone, variantes néonatales précoces des ASI : amyotrophie spinale avec arthrogrypose et fractures osseuses, dite également type 0 ; amyotrophie avec détresse respiratoire ou SMARD (mutation autosomique récessive de *IGHMBP2*) ; amyotrophie spinale liée à l'X ou SMAX2, avec arthrogrypose et fractures congénitales, létale dans l'enfance (mutation liée à l'X de *UBA1*) ; amyotrophie spinale avec hypoplasie pontocérébelleuse ou SMA-PCH (mutation autosomique récessive de *VRK1*) ;
- d'exceptionnelles neuropathies héréditaires sensitivomotrices et syndromes de Guillain-Barré néonataux ;
- des pathologies de la jonction neuromusculaire : Myasthenia Gravis néonatale transitoire (MGNT) ; syndromes myasthéniques congénitaux (SMC), dont le plus fréquent en période néonatale serait le déficit en acétylcholinestérase ;

- des myopathies congénitales (MC) : myopathies congénitales à némaline (NM) ; myopathies myotubulaires (MTM) (forme liée à l’X des myopathies centronucléaires, MCN) ; certaines myopathies avec accumulation de myosine ; certaines myopathies à cores centraux et multiminicores ;
- des dystrophies musculaires congénitales (DMC) : formes sévères de DMC type 1A, dystroglycanopathies ou DMC d’Ullrich ;
- des myopathies métaboliques (MM) : glycogénoses de type II, IV et VII, cytopathies mitochondriales, troubles de la bêta-oxydation des acides gras.

Notre objectif principal était donc de répertorier les étiologies retrouvées chez les nouveau-nés hypotoniques et ventilés, dans le cadre d’une probable affection neuromusculaire, après exclusion des diagnostics d’ASI type 1 et DM1, au sein du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Grand Sud-Ouest, entre 2007 et 2012.

Nos objectifs secondaires étaient de comparer les démarches diagnostiques et les prises en charge proposées par les différentes équipes, ainsi que les évolutions des patients.

Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective, multicentrique, auprès des unités de réanimation et soins intensifs néonataux des centres hospitaliers universitaires de Bordeaux, Montpellier et Toulouse, répertoriant les cas de nouveau-nés ayant nécessité un support ventilatoire dans leur premier mois de vie, du fait d’une probable MNMC, entre 2007 et 2012. Pour cela, nous avons soumis un questionnaire à chaque neurologue pédiatre référent du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Grand Sud-Ouest (régions Aquitaine, Languedoc-Roussillon et Midi-Pyrénées). L’inclusion des enfants était décidée par ce correspondant, sur la confrontation de sa cohorte de patients aux critères d’inclusion et d’exclusion.

Les critères d’inclusion étaient une détresse respiratoire ayant nécessité une assistance ventilatoire dans le premier mois de vie (ventilation invasive ou ventilation spontanée en pression positive continue, CPAP), et des signes cliniques évocateurs d’une origine musculaire responsable de la défaillance respiratoire.

Les critères d’exclusion étaient la constatation d’arguments cliniques ou para-cliniques en faveur d’une encéphalopathie néonatale, les diagnostics moléculaires positifs de DM1, ASI ou Syndrome Prader-Willi.

Le questionnaire reprenait l’anamnèse familiale, obstétricale, périnatale, la présentation clinique de l’enfant, la démarche diagnostique et les résultats obtenus, le diagnostic final retenu, l’évolution de l’enfant et le suivi ultérieur. Les données étaient anonymisées par le correspondant, avant leur transmission.

Résultats

Dix-neuf enfants ont été inclus : 3 provenant de la région Aquitaine, 7 du Languedoc-Roussillon et 9 de Midi-Pyrénées. Notre population comprenait 7 filles et 12 garçons. Il existait une fratrie de 2 enfants. Certaines données n’ont pu être recueillies, expliquant les variations d’effectifs ci-après. Les principaux éléments de l’anamnèse anténatale et périnatale ainsi que les caractéristiques cliniques de la série et de chaque enfant sont reportés respectivement dans le *tableau 1* et la *figure 1*.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

	Population totale (n=19)
Signes anténataux	Présence de signes anténataux Hydramnios Immobilisme fœtal
Pathologie périnatale	Prématurité Césarienne Présentation en siège Situation d'état fœtal non rassurant Score d'Apgar < 4 à 1 min ou < 7 à 10 min
Présentation clinique	Hypotonie néonatale Insuffisance respiratoire Ventilation mécanique CPAP seule Hypotrophie Altération de la mimique Trouble de l'oculomotricité Abolition des réflexes ostéotendineux Fasciculations linguales Troubles de l'oralité Rétractions articulaires Eveil normal

Cas	A	B	C	D	E	F	O	R	S	I	N	J	Q	P	G	H	K	L	M	
Histoire familiale	-	-	-	-	ATCD MNMC	-	Décès fratrie C+	Décès fratrie C+	Décès fratrie C+	FCS	Décès fratrie C+	-	-	-	Mère myast.	-	-	Décès fratrie (SMC)	-	
Polyhydramnios	-	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	
Immobilisme	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	
Anoxie périnat.	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	?	?	-	
Hypotonie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	
Détresse SDN	CPAP	I	I	I	I	I	I	I	CPAP	I	I	I	I	-	CPAP	-	CPAP	I	CPAP	
Rétractions art.	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	
Amimie	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	
Trouble oculomoteur	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	
Trouble oralité	+	+	ns	+	-	ns	+	+	+	+	+	G	G	G	-	-	G	G	G	
Eveil normal	-	+	+	+	-	-	?	?	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Diagnostic évoqué (nérologie)	NM ?	MM ?	SMARD	CFDT ?	MTM ?	?	DMC /MM ?	DMC ?	?	Cores ?	DMC ?	SMC	MCN ?	?	MGMT /BM NF	MC ?	NM	SMC	?	BM NF
Génétique	ACTA1-TPM2-TPM3-TNNT1-	ADN mitochond.	RYR1-TPM2-TPM3-IGF1R-P2 + héritage	RYR1-TPM2-TPM3-TNNT1-MYH1-	MTM1 +	POMT1 et POMT2 prévis	Non fait	Gènes SMC en cours Ouline-	ColQ (homoz. type) Oculom. CGHa prévis	Non fait	FKRP-LAMA2 -	RAPSN-DOK7-CHAT-CHRM+ héritage	MTM1- RYR1 et SEPNI en attente	?	Non fait	LPIN1-ADN mitochond. RYR1-TPM2-TPM3-TNNT1-	ACTA1 +	RAPSN + (négative)	En attente	?
Décision thérapeutique	Décision d'accompagnement									Décès spontané		Pas d'autonomie ventilatoire			Autonomie ventilatoire					
Durée ventilation	4j	63j	104j	44j	56j	37j	18j	98j	61j	28j	88j	25m	34j	T	23j	?	?	?	50j	
Décès	J3	J62	J103	J43	J55	J36	J17	J97	J60	J27	J87	M25	J346	-	-	-	-	-	-	
Suivi neuropéd.	-	+	+	+	-	+	+	?	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	
Suivi génétique	Proposé	Proposé	Réalisé	Réalisé	Réalisé	Proposé	Proposé	?	?	Proposé	Proposé	Réalisé	?	?	-	Réalisé	Réalisé	Proposé	Réalisé	
Suivi psycho.	Proposé	Proposé	Réalisé	Proposé	Proposé	Proposé	Proposé	?	?	Proposé	?	Réalisé	?	?	?	Réalisé	Réalisé	Réalisé	?	

Figure 1 : Anamnèse anténatale et périnatale et profil évolutif des enfants de la série

Légende :

BM=biopsie musculaire ; C+ =consanguinité ; CFDT=myopathie congénitale avec disproportion de fibres ; CGHa=CGHarray ; cores=myopathie congénitale à cores ; CPAP=Continuous Positive Airway Pressure ou ventilation spontanée en pression positive continue ; DMC=dystrophie musculaire congénitale ; FCS=fausse-couche spontanée ; G=gastrostomie ; I=intubation ; MC=myopathie congénitale ; MCN=myopathie congénitale centronucléaire ; MM=myopathie métabolique ; MNMC=maladie neuromusculaire congénitale ; MTM=myopathie myotubulaire ; NF=non fait ; NM=némaline myopathie ; ns=non significatif ; SDN=salle de naissance ; SMARD=amyotrophie spinale avec détresse respiratoire ; SMC=syndrome myasthénique congénital ; T=trachéotomie

Huit enfants de la série avaient une histoire familiale atypique, à laquelle s'ajoutait une boucle de consanguinité dans la moitié des cas : décès périnataux chez 5 familles (voire même dans la fratrie pour 4), 1 antécédent maternel de fausse-couche spontanée, 1 antécédent maternel de myasthénie auto-immune, 1 antécédent familial indirect de MNMC non identifiée.

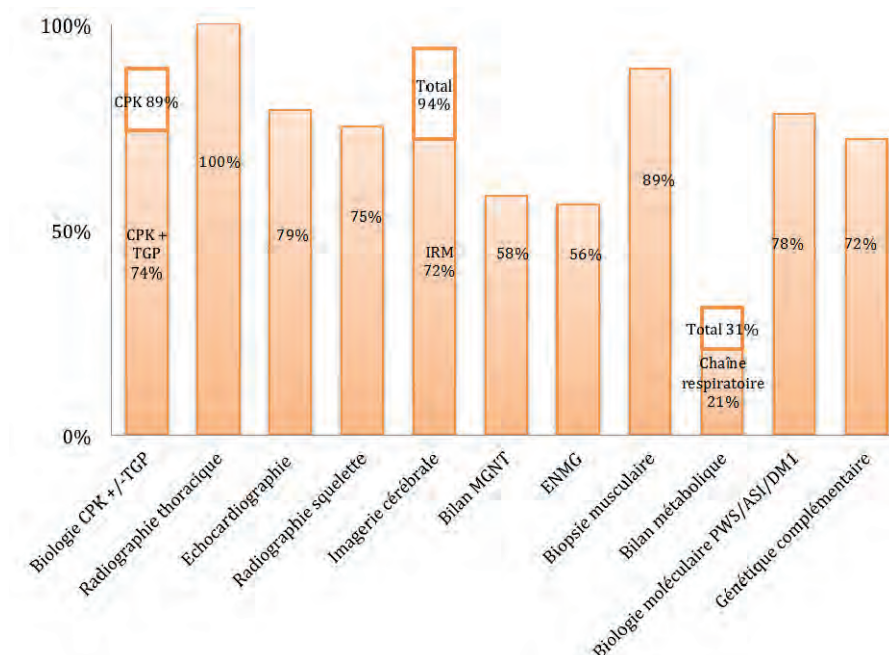
Parmi les 10 grossesses pour lesquelles des anomalies échographiques avaient été notées, l'hydramnios et l'immobilisme fœtal étaient les signes les plus fréquents. Pour 6 d'entre elles, une réflexion au sein d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal a conduit à proposer la réalisation d'explorations fœtales complémentaires, refusées par 1 famille. Les premiers tests habituels de biologie moléculaire (diagnostic moléculaire de DM1, ASI et Syndrome Prader-Willi) ont été envisagés chez 2 d'entre elles seulement.

Un tiers des enfants est né prématurément, généralement après 33 semaines d'aménorrhée (1 seul né avant, au terme de 30 semaines d'aménorrhée) ; 4 par mise en travail spontanée, 3 par décision obstétricale. Concernant les 8 enfants nés par césarienne, 5 césariennes étaient programmées et 3 décidées en urgence en raison d'un état fœtal non rassurant. Dix enfants ont eu une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, selon la lecture du score d'Apgar (Apgar < 4 à 1 minute ou < 7 à 10 minutes).

Dès la naissance, 18 enfants présentaient une hypotonie franche et 17 enfants ont développé une détresse respiratoire en salle de naissance ; les 2 autres patients ont été secondairement ventilés sur épuisement respiratoire (à 7 et 40 jours de vie). Le recours à la ventilation invasive a été nécessaire au cours de la prise en charge de 16 enfants alors que la ventilation en CPAP constituait le support ventilatoire minimal dans notre population.

Les explorations para-cliniques n'ont pas toutes été réalisées chez chacun des enfants de la série (figure 2).

Figure 2 : Taux de réalisation des différents examens para-cliniques



ASI=Amyotrophie spinale infantile ; CPK=Créatine PhosphoKinase ; DM1=Dystrophie Myotonique de Steinert ; ENMG=ElectroNeuroMyoGramme ; IRM=Imagerie par Résonance Magnétique ; MGNT=Myasthenia Gravis Néonatale Transitoire ; PWS=Syndrome de Prader-Willi ; TGP=Transaminase Glutamo Pyruvique

La radiographie thoracique a montré des signes de rétraction thoracique en rapport avec la faiblesse ventilatoire (thorax étroit, côtes grêles), alors que l'ascension de la coupole diaphragmatique droite n'a été relevée que dans le cas diagnostiqué SMARD. L'échocardiographie n'a pas mis en évidence de cardiopathie congénitale sévère. Les anomalies des radiographies du squelette s'inscrivaient dans le prolongement de l'évaluation clinique (arthrogrypose, scoliose). Cinq enfants présentaient des anomalies significatives à l'imagerie cérébrale : pour 3 d'entre eux, il s'agissait d'anomalies de migration neuronale (1 cas de NM, 1 cas de DMC, le dernier sans orientation diagnostique) ; les 2 autres présentaient des lésions de leucomalacie périventriculaire (1 cas pour lequel se pose in fine la question d'une cause centrale, 1 autre sans orientation diagnostique). Le bilan hépatique était perturbé chez 2 enfants (1 cas de MTM et 1 cas de rhabdomyolyses récidivantes). Le taux de Créatine PhosphoKinase (CPK) était très élevé chez 4 enfants (2 suspicions de DMC, 1 cas de rhabdomyolyses récidivantes, 1 cas possible de MC à cores). Le bilan métabolique de débrouillage (explorations sanguines et urinaires), réalisé dans près d'un tiers des cas, s'est révélé non contributif. La recherche de MGNT par dosage des anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine ou MuSK chez la mère et l'enfant, et par test à la prostigmine a permis de confirmer le diagnostic de MGNT dans 1 cas de la série, où le diagnostic était suspecté au vu de l'antécédent maternel. L'électroneuromyogramme, réalisé chez 11 enfants, s'est révélé normal chez 7 d'entre eux (1 cas de SMC, 5 cas de MC ou DMC, 1 cas sans orientation diagnostique), compatible avec le diagnostic dans 3 cas seulement (2 cas de MC, 1 cas de SMC) et a fourni un tracé neurogène dans 1 cas de DMC probable. La biopsie musculaire, réalisée à un âge médian de 32 jours et complétée par un second prélèvement dans 3 cas (échec d'un premier prélèvement ou relance diagnostique), a orienté le diagnostic dans 50% des cas. Pour 17 enfants (1 donnée manquante), du matériel génétique a été conservé. Les explorations génétiques se sont révélées positives chez 5 des 13 enfants testés. Un diagnostic précis a pu ainsi être obtenu pour 6 des 19 enfants de la série (32%), dont 5 avec une identification génétique (le 6^e cas, diagnostiqué MGNT, ne nécessitant pas de confirmation génétique). Pour 7 enfants (37%), il existait une orientation diagnostique, sur des critères anatomopathologiques seulement. Pour les 6 autres enfants, il n'y a pas actuellement d'orientation diagnostique.

La médiane de survie de notre population, selon Kaplan–Meier, est de 6,9 mois (*figure 3*).

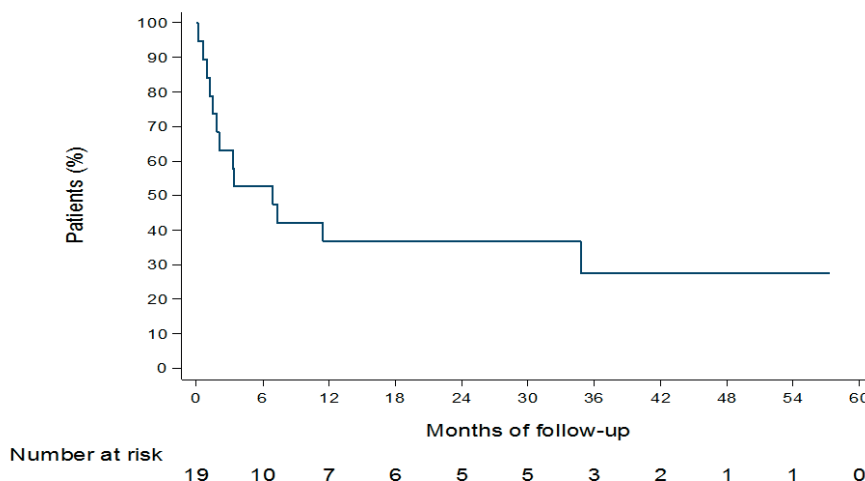


Figure 3 : Courbe de survie des patients de notre série, selon Kaplan-Meier

Treize des 19 enfants de notre série sont décédés au cours du suivi, à un âge médian de 61 jours (extrêmes : 3 jours ; 25 mois). Leur tableau respiratoire était sévère. Pour 10 d'entre eux, la fin de vie avait été anticipée dans une démarche d'accompagnement. Onze enfants sont décédés au cours de leur hospitalisation initiale, restés dépendants d'une assistance ventilatoire. Cinq enfants (1 MGNT, 1 NM, 1 SMC, 1 cas suspect de MC avec rhabdomyolyses

récidivantes, 1 cas de MNMC sans orientation diagnostique) ont pu être sevrés de tout support ventilatoire ; toujours vivants, ils ont eu un développement psychomoteur normal ou des acquisitions motrices légèrement décalées. Trois enfants n'ont pas acquis d'autonomie respiratoire ; 2 sont décédés sur une décompensation respiratoire à l'âge de 11 et 35 mois ; le troisième est vivant, équipé d'une trachéotomie et d'une gastrostomie (recul de 23 mois). A noter qu'il s'agit là du seul enfant de la série pour lequel un soutien ventilatoire prolongé sur trachéotomie a été proposé par les équipes médicales.

Au-delà d'un soutien orthophonique spécialisé, 6 enfants de la série (32%) ont été équipés d'un support entéral pérenne par gastrostomie, justifié par l'importance des troubles de l'oralité. L'intervention a été réalisée à un âge médian de 3 mois (extrêmes : 40 jours – 9 mois), associée à un montage chirurgical anti-reflux dans 3 cas. Parmi ces 6 patients, seuls 2 ont finalement accédé à une autonomie alimentaire, à l'âge de 9 mois et 22 mois. Les autres sont restés dépendants de leur soutien entéral (recul maximal de 3 ans et 3 mois). La lecture de notre série fait ainsi relever la fréquence des troubles de l'oralité chez ces jeunes patients, justifiant une prise en charge rééducative orthophonique précoce pour l'apprentissage de l'autonomie alimentaire.

Concernant les différents suivis mis en place auprès des enfants ou leurs familles endeuillées, le recueil de données, bien qu'incomplet, a révélé que le suivi conjoint par les neuropédiatres et les réanimateurs ou néonatalogues était effectif dans 67% des cas (12/18), alors que dans 1 cas sur 5, les familles étaient perdues de vue. Le conseil génétique, à travers une consultation génétique dédiée, n'a pu être réalisé que dans la moitié des cas environ (7/15). Enfin, les données concernant la mise en place d'un éventuel suivi psychologique sont très lacunaires, car ce soutien n'a généralement pas été formalisé.

Discussion

D'après notre étude, l'incidence des MNMC de révélation néonatale respiratoire, hors DM1 et ASI, serait de 3,9 pour 100 000 naissances, au sein du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Grand Sud-Ouest, entre 2007 et 2012. Toutefois, les faibles échantillons de notre série et le biais déclaratif et rétrospectif du recrutement des patients ne permettent pas une estimation fiable de leur incidence. A ce jour, dans la littérature, il n'existe pas de série qui approche de la même manière l'incidence de ce groupe confidentiel de patients ventilés.

La surreprésentation des histoires familiales à risque, relevée dans notre série, mais aussi dans la littérature, découle du substratum génétique des MNMC.

Concernant la période anténatale, dans notre série, les principaux signes d'appel échographiques étaient la présence d'un hydramnios, d'une hypomobilité fœtale, et surtout leur association qui doit faire évoquer une séquence d'immobilisme fœtal. A l'inverse, dans près de la moitié des cas, le suivi de ces grossesses n'avait révélé aucune atypie qui aurait pu laisser présager l'hypotonie néonatale.

Concernant l'anamnèse périnatale, l'excès de prématurité modérée (36%), de même que celui des césariennes (44%), des présentations en siège (18%) et des mauvaises adaptations à la vie extra-utérine (59%), relevés dans notre population, sont retrouvés dans les autres séries de la littérature, que ce soient celles qui explorent les cas d'hypotonie néonatale [1,2] ou celles qui analysent des cohortes de patients atteints d'un même type de MNMC [3–6]. Toutefois, l'association entre MNMC précoces et mauvaise adaptation à la vie extra-utérine interprétée sur la lecture du score d'Apgar doit être nuancée par l'impact de l'hypotonie profonde de ces nouveau-nés sur les paramètres de ce score, automatiquement abaissés, indépendamment du degré d'anoxie périnatale.

L'analyse sémiologique clinique se révèle imparfaite pour distinguer un mécanisme central ou périphérique de l'hypotonie. Un tiers des enfants de notre série présentaient ainsi des signes d'altération de leurs fonctions centrales. Cette atteinte centrale pourrait être consécutive à une anoxie périnatale (plus fréquente) ou s'intégrer au tableau-même des MNMC (notamment certaines DMC). Elle justifie ainsi la réalisation d'une imagerie cérébrale chez tout nouveau-né suspect de MNMC. Outre l'hypotonie sévère, la présence de rétractions articulaires

orienterait vers une MNMC plutôt qu'une cause centrale [7]. De plus, l'orientation vers un type de MNMC à partir de l'analyse sémiologique clinique est complexe ; en particulier, l'interprétation de l'intégrité de la motricité faciale, qui fait théoriquement la différence entre les MC et les DMC, est souvent mise en défaut chez les nouveau-nés, ce qui est illustré dans notre série.

La biopsie musculaire demeure aujourd'hui la clé de l'orientation diagnostique des MNMC, comme en témoigne son taux de réalisation et ses résultats dans notre série. A l'issue de l'enquête diagnostique, un tiers des enfants de la série est cependant resté sans orientation diagnostique précise, attestant des difficultés persistantes dans l'identification des MNMC. Pour le reste, la répartition montre une nette supériorité des MC (un tiers des enfants), puis viennent les pathologies de la jonction neuromusculaire et DMC (10%), puis une répartition égale (5%) entre MGNT, MM et SMARD. Dans les séries publiées qui s'intéressent aux nouveau-nés hypotoniques (ventilés ou non), les constations sont similaires : nette prédominance des MC et large part de myopathies non classées parmi les MNMC [1,7,8]. La technique du séquençage à haut débit NGS (Next Generation Sequencing) appliquée au diagnostic des MNMC s'annonce prometteuse [9] ; elle sera appliquée prochainement aux patients de la série, qui n'ont pas de diagnostic moléculaire établi.

Devant l'hétérogénéité des démarches diagnostiques relevées, il nous est donc apparu utile de finaliser un protocole commun d'exploration de ces nouveau-nés hypotoniques suspects de MNMC, au sein des unités de réanimation néonatale et de neurologie pédiatrique de l'inter-région Grand Sud-Ouest, dans le cadre du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires (tableau 2).

Tableau 2 : Protocole d'exploration de Maladies Neuromusculaires Néonatales
(Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Grand Sud-Ouest, France)

Clinique	Hypotonie d'allure périphérique suspectée : notion anténatale d'une séquence d'immobilisme fœtal, éveil normal, rétractions articulaires,...
Bilan initial <i>J0 - J7</i>	• Biologie standard : Hémogramme, ionogramme, bilan hépatocellulaire • Dosage de créatine phosphokinase (CPK), à J0, renouvelé après J7 • Bilan génétique précoce : étude des gènes SMN1(ASI), DMPK(DM1), étude de la méthylation de la région 15q11.q13(Prader-Willi) • Dosage des anticorps anti-Récepteur à l'acétylcholine et Musk chez l'enfant et sa mère ; test à la néostigmine ou pyridostigmine • Radiographie thoracique • Cliché OES ou radiographies osseuses orientées, si arthrogrypose • Echographie cardiaque • IRM encéphalique et médullaire • Prélèvement ADN thème, +/- lignées lymphoblastoïdes
Bilan secondaire (si bilan initial négatif) <i>J7 et +</i>	• Electroneuromyogramme (si enfant mobilisable) • Biopsie musculaire vers J7-J10, puis, si négative, à renouveler à J30 si enfant sans autonomie ventilatoire (<i>1^{er} fragment pour analyse sur muscle frais. 2nd fragment congelé de manière immédiate</i>) • Biopsie cutanée, pour culture et immortalisation des fibroblastes • Etude du gène MTM1, systématique si sexe masculin • Consultation génétique systématique pour avis étiologique et conseil génétique initial. • Si décès, proposition d'une autopsie scientifique
A l'issue de la prise en charge initiale	• Proposition d'un suivi commun systématique par le médecin référent de Réanimation Pédiatrique ou de Néonatalogie et le neuropédiatre(2-3 mois). • Proposition d'un suivi génétique auprès du généticien référent(3 à 6 mois). • Remise d'une plaquette du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires. • Proposition d'un accompagnement psychologique • Remise d'une note d'information sur la fratrie endeuillée (selon besoin)

La prise en charge des enfants suspects de MNMC dépendants dès leur naissance d'une assistance ventilatoire confronte les équipes soignantes à d'importants questionnements éthiques. S'il est reconnu que l'hypotonie d'origine périphérique et la défaillance respiratoire assombrissent considérablement le pronostic des nouveau-nés hypotoniques [2] et que certains types de MNMC, comme les MTM ou les NM sévères précoces, sont associés à un pronostic plus sévère, l'évolution de chaque enfant n'est jamais certaine : l'autonomie respiratoire peut être acquise avec la croissance, l'enfant restant fragilisé par les décompensations respiratoires, mais aussi par ses performances fonctionnelles et nutritionnelles déficitaires. L'estimation du devenir global de ces enfants est encore plus délicate lorsqu'il n'y a pas de diagnostic posé. Certains auteurs ont pu établir des critères pronostiques péjoratifs (arthrogrypose, durée de ventilation initiale [5,10], voire même un « score périnatal de sévérité » pour les MTM [11]) mais la validité de ces marqueurs peut être discutée, notamment dans notre série. Par ailleurs, la connaissance de l'évolution des enfants atteints de MNMC précoces sévères grâce à l'expérience « publiée » de différentes équipes est biaisée par leur propre perception éthique de ces pathologies, qui dicte d'éventuelles stratégies de limitation de soins. En effet, que ce soit en matière d'extrême prématurité [12] ou de MNMC sévères précoces comme les MTM [11], il a été montré que l'influence sociétale constitue un marqueur pronostique indépendant pour les patients. Les questionnements éthiques, à propos de la défense de la qualité de vie ou du droit à la vie, sont ainsi au cœur des réflexions qui émaillent la prise en charge des enfants atteints de MNMC précoces. Leurs réponses devraient émaner de la communication des soignants entre eux et avec les familles. Dans le but de faciliter les échanges entre les différents intervenants, deux autres supports de travail ont ainsi été validés au sein du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Grand Sud-Ouest : une trame de consultation d'annonce aux patients et à leurs familles, ainsi qu'une Fiche de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Conclusion

Les MNMC précoces à expression néonatale respiratoire, hors ASI et DM1, sont des pathologies confidentielles, encore aujourd'hui mal connues. Leur diagnostic reste difficile, souvent inabouti. Leur pronostic, bien que globalement sévère, demeure incertain et les estimations de survie sont biaisées par les démarches d'accompagnement de ces enfants, adoptées de façon variable par les équipes médicales. Leur prise en charge soulève des interrogations éthiques dont les réponses individuelles doivent émaner de réflexions collégiales interprofessionnelles et avec les familles. Le protocole standardisé d'explorations des nouveau-nés suspects de MNMC, la fiche de recueil d'annonce et d'entretien avec les parents ou les personnes de confiance, ainsi que de recueil des réflexions dans le cadre des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire en Myologie constituent des outils qui nous aideront probablement à harmoniser nos prises de décisions concertées, au plus près de l'intérêt des patients.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Références

1. Richer LP, Shevell MI, Miller SP. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: an 11-year study. *Pediatr Neurol*. 2001 Jul;25(1):32–7.
2. Laugel V, Cossée M, Matis J, et al. Diagnostic approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates. *Eur J Pediatr*. 2008 May 1;167(5):517–23.
3. Herman GE, Finegold M, Zhao W, et al. Medical complications in long-term survivors with X-linked myotubular myopathy. *J Pediatr*. 1999 Feb;134(2):206–14.
4. Wallgren-Pettersson C, Clarke A, Samson F, et al. The myotubular myopathies: differential diagnosis of the X linked recessive, autosomal dominant, and autosomal recessive forms and present state of DNA studies. *J Med Genet*. 1995 Sep 1;32(9):673–9.
5. Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, et al. Nemaline myopathy: A clinical study of 143 cases. *Ann Neurol*. 2001 Sep;50(3):312–20.
6. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimising care. *Eur J Neurol*. 2007 Jan 1;14(1):38–43.
7. Vasta I, Kinali M, Messina S, et al. Can clinical signs identify newborns with neuromuscular disorders? *J Pediatr*. 2005 Jan;146(1):73–9.
8. Floriach-Robert M, Cabello A, Simón De Las Heras R, et al. Neonatal hypotonia of muscular origin: analysis of 50 cases. *Neurol Barc Spain*. 2001 Jul;16(6):245–53.
9. Vasli N, Böhm J, Gras S, et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neuromuscular diseases. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2012 Apr 18;124(2):273–83.
10. Connolly MB, Roland EH, Hill A. Clinical features for prediction of survival in neonatal muscle disease. *Pediatr Neurol*. 1992 Aug;8(4):285–8.
11. McEntagart M, Parsons G, Buj-Bello A, et al. Genotype–phenotype correlations in X-linked myotubular myopathy. *Neuromuscul Disord*. 2002 Dec;12(10):939–46.
12. Cuttini M, Kaminski M, Saracci R, et al. The EURONIC Project: a European concerted action on information to parents and ethical decision-making in neonatal intensive care. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1997 Oct;11(4):461–74.

VII. Titre et Résumé en anglais

CONGENITAL NEUROMUSCULAR DISEASES WITH NEONATAL RESPIRATORY FAILURE, MYOTONIC DYSTROPHY TYPE 1 AND INFANTILE SPINAL MUSCULAR ATROPHY EXCLUDED. REFERENCE CENTRE FOR NEUROMUSCULAR DISEASES OF GREAT SOUTHWEST FRANCE PRACTICE BETWEEN 2007 AND 2012.

Apart from spinal muscular atrophy (SMA) and Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1), congenital neuromuscular diseases (CNMD) with early neonatal symptoms mean diagnostic and prognostic challenges mainly when infants require ventilatory support.

Objectives: Identify CNMD aetiologies on floppy and ventilatory support-dependant infants, after exclusion of well-known diseases (DM1, SMA). Compare their medical care and becoming. Consider a standardized protocol for suspected CNMD infants.

Patients and methods: Floppy infants requiring ventilatory support in their first month of life, but showing no evidence of DM1, SMA, Prader-Willi syndrom or encephalopathy. The retrospective multicenter study was based on the response of regional referent neuropediatricians in the Reference Centre for Neuromuscular Diseases of Great Southwest France to a questionnaire about antenatal and perinatal history, investigations, diagnosis and outcome of the child and family. It was performed between 2007 and 2012.

Results: Among the nineteen newborns studied, all had a severe hypotonia. Seventeen required ventilator support immediately after birth, the other two in a second time. Polyhydramnios and decreased fetal movements were the most common antenatal features but in almost half of cases, there was no warning sign for fetal hypotonia. Moderate prematurity, dystocia and perinatal asphyxia occurred more often than usual (prematurity rate: 36%, C-sections rate: 44 %, fetal distress rate: 26%, low Apgar score rate: 55%). Diagnostic processes were variable, leading to pathological and genetic diagnosis for six infants, histological orientation for seven ones, and no specific diagnostic orientation for the last six. As a result, the most frequent diagnosis was congenital myopathies. The median survival by Kaplan-Meier was 6.9 months. Thirteen children died at median age of sixty-one days, ten of them were under a palliative procedure. Five children had achieved respiratory independence, but suffered from a little delay in their motor development. Among the three children who continuously required ventilatory support, only one survived (follow-up period: 23 months); he was the only one undergoing tracheostomy in the cohort.

Conclusion: Our study highlights difficulties in getting a diagnosis and a precise prognosis for floppy ventilated infants. An exploration-standardized protocol for suspected CNMD infants was made, in order to harmonize our habits. It could be used as a tool for all involved professionals.

TITRE : Maladies neuromusculaires congénitales d'expression respiratoire néonatale, après exclusion des diagnostics de dystrophie myotonique de Steinert et amyotrophie spinale infantile. **Expérience du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires du Grand Sud-Ouest, 2007 - 2012**

RESUME EN FRANÇAIS :

Hormis l'amyotrophie spinale infantile (ASI) et la Dystrophie Myotonique de type 1 (DM1), les maladies neuromusculaires congénitales (MNMC) d'expression précoce constituent un défi diagnostique et pronostique d'autant plus lorsque les nouveau-nés requièrent une assistance ventilatoire. Notre étude rétrospective (2007-2012), multicentrique, au sein du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Grand Sud-Ouest, a répertorié les étiologies des MNMC chez les nouveau-nés hypotoniques, ventilés, après exclusion des diagnostics bien définis (DM1, ASI), puis comparé leurs prises en charge et leurs évolutions. Les données recueillies, comparables aux séries antérieures, ont illustré la nécessité d'harmoniser nos prises en charge, notamment l'exploration des nouveau-nés suspects de MNMC à travers un protocole standardisé.

TITRE EN ANGLAIS : Congenital neuromuscular diseases with neonatal respiratory failure, myotonic dystrophy type 1 and infantile spinal muscular atrophy excluded. Reference centre for neuromuscular diseases of Great Southwest France practice between 2007 and 2012.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique, Pédiatrie

MOTS-CLES : hypotonie néonatale, maladies neuromusculaires congénitales, insuffisance ventilatoire, éthique, démarche palliative

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
35 Allées Jules Guesde BP 7202
31073 Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Docteur Claude CANCES