



Amyotrophie spinale proximale de type Ia : caractérisation du phénotype pré- et postnatal à partir de 12 patients porteurs d'un génotype 0SMN1/1SMN2

Sarah Grotto

► **To cite this version:**

Sarah Grotto. Amyotrophie spinale proximale de type Ia : caractérisation du phénotype pré- et postnatal à partir de 12 patients porteurs d'un génotype 0SMN1/1SMN2. Human health and pathology. 2013. <dumas-00911743>

HAL Id: dumas-00911743

<http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00911743>

Submitted on 29 Nov 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

Sarah GROTTTO

NEE LE 31 OCTOBRE 1984 A VOUZIERS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 OCTOBRE 2013

**AMYOTROPHIE SPINALE PROXIMALE DE TYPE Ia :
CARACTERISATION DU PHENOTYPE PRE- ET POSTNATAL
A PARTIR DE 12 PATIENTS PORTEURS D'UN GENOTYPE 0SMN1/1SMN2**

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Thierry FREBOURG

DIRECTEUR DE THESE : Madame le Docteur Pascale SAUGIER-VEBER

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Stéphane MARRET

Monsieur le Professeur Eric VERSPYCK

Madame le Docteur Valérie DROUIN-GARRAUD

ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013
U.F.R. DE MEDECINE - PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M.P. AUGUSTIN - J. ANDRIEU-GUITRANCOURT – M. BENOZIO - J. BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - DESHAYES - C. FESSARD - J.P. FILLASTRE - P. FRIGOT - J.GARNIER - J. HEMET- B. HILLEMAND – G. HUMBERT – J.M.JOUANY – R. LAUMONIER – Ph. LAURET – M. LE FUR – J.P.LEMERCIER – J.P. LEMOINE – Mlle. MAGARD – MM. B.MAITROT – M. MAISONNET – F. MATRAY – P. MITROFANOFF – Mme. A.M. ORECCHIONI – MM P. PASQUIS – H. PIGUET – M.SAMSON – Mme. SAMSON-DOLLFUS – MM. J.C. SCHRUB – R.SOYER – B. TARDIF – TESTART – J.M. THOMINE – C. THUILLEZ – P. TRON – C. WINCKLER – L.M. WOLF**

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (<i>Surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain CRIBIER (<i>Surnombre</i>)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale

M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Méd./Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique / Médecine-Interne / Gériatrie
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-Gastro-Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique -Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie-Chirurgie Orthopédique-Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre-Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique)
M. Eric MALLET (<i>Surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive

M. Bruno MIHOUT (<i>Surnombre</i>)	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-Gastro-Entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie

Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie -Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIES

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II – PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mlle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mlle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laëtitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie

Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
--------------------------------	---------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim MEKAOUI	Chimie Analytique
Mlle Virginie OXARAN	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mlle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytiqu

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie Informatique

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Thierry Frébourg qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein du service de génétique du CHU de Rouen, où j'ai pu découvrir la grande diversité de cette discipline passionnante et travailler avec beaucoup de plaisir. Je vous remercie pour votre enseignement. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus grande estime et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Pascale Saugier-Veber qui me fait l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie de m'avoir confié ce sujet et pour l'aide précieuse et considérable que vous m'avez apportée tout au long de ce travail. Merci de m'avoir enseigné avec patience, rigueur et passion la génétique moléculaire. Merci pour votre soutien et votre confiance. Je vous adresse l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Stéphane Marret. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je tiens à vous remercier de m'avoir accueillie dans votre service et permis de découvrir la neuropédiatrie. Veuillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements et de ma profonde estime.

A Monsieur le Professeur Eric Verspyck. Je suis très honorée que vous ayez accepté de faire partie du jury de cette thèse. Je vous remercie sincèrement de juger ce travail et vous prie de trouver ici l'expression de ma profonde considération.

A Madame le Docteur Valérie Drouin-Garraud qui me fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse. Je te remercie de m'avoir formée à la génétique clinique et de m'avoir transmis, avec beaucoup de bienveillance, ton expérience et partagé avec moi ton intérêt pour les maladies neuromusculaires. Je t'adresse tous mes remerciements et l'expression de ma sincère reconnaissance.

Merci à toutes les personnes grâce à qui ce travail a été possible :

Au Dr Séverine Drunat, au Pr Jean-Paul Bonnefont et au Pr Isabelle Desguerre pour leur collaboration dans cette étude.

A Madame Patricia Faure pour la collecte des données de la base UMD-SMN1.

A tous les médecins qui ont collaboré à ce travail en nous communiquant les informations cliniques de leurs patients :

Au Dr Hubert Journal,

Au Dr Joëlle Roume et à Cécile Oheix,

Au Dr Renaud Touraine,

Au Pr Stanislas Lyonnet et au Dr Marjolaine Willems,

Au Pr Sylvain Renolleau,

Au Pr Sylvie Odent et au Dr Anne-Gaëlle Grebille,

Au Dr Séverine Audebert-Bellanger,

Au Dr Brigitte Simon-Bouy, au Dr Marlène Rio et au Dr Fabrice Lesage,

Au Dr Anne-Gaëlle Le Moing et au Dr Jean-Marie Cuisset,

Au Dr Ghislaine Plessis,

Au Dr Vincent Flurin,

Au Dr Alexandra Afenjar,

Au Pr Stéphane Marret, au Dr Catherine Vanhulle, au Dr Anne-Marie Guerrot et à toute l'équipe de réanimation néonatale du CHU de Rouen.

A Madame Nathalie Haslin pour son aide bibliographique.

A Monsieur le Dr Jean-Marie Cuisset pour sa relecture et ses conseils.

Merci au Dr Alexandra Dürr et au Dr Delphine Héron et à toute l'équipe de génétique de la Pitié-Salpêtrière de m'avoir accueillie si chaleureusement en fin d'externat et permis de découvrir la génétique clinique. Merci à tous les médecins du service pour leur enseignement au cours de mon interCHU.

Merci au Dr Alice Goldenberg de m'avoir formée et donné le gout à la génétique pédiatrique, de m'avoir guidée tout au long de ma formation. Merci pour la richesse de ton enseignement, pour ta très grande disponibilité, ta rigueur et ton dévouement.

Merci au Dr Pascal Chambon et au Dr Géraldine Joly-Hélas de m'avoir fait découvrir, avec beaucoup disponibilité et de gentillesse, la cytogénétique.

Merci au Dr Anne-Marie Guerrot, au Dr Julie Tinat, au Pr Didier Hannequin, au Dr Lucie Guyant-Maréchal, au Dr Nathalie Le Meur, au Dr Annick Rossi et à l'ensemble des équipes de génétique clinique, de génétique moléculaire et de cytogénétique du CHU de Rouen pour la qualité de leur accueil et leur enseignement.

Merci à toute l'équipe du service de neurologie du CHU de Rouen qui a guidé mes premiers pas d'interne.

Merci à tous les membres du service de Pédiatrie de l'Hôpital d'Evreux pour leur accueil et leur disponibilité.

Merci à toute l'équipe de la consultation de neuropédiatrie du CHU de Rouen pour la qualité de son accueil. Merci en particulier au Dr Catherine Vanhulle d'avoir partagé avec moi son expérience dans la prise en charge et l'accompagnement des patients atteints de maladies neuromusculaires.

Merci à tous les médecins qui depuis les premières années m'ont enseigné la médecine avec passion et humanité.

Merci aux techniciennes, aux infirmières et à tous les professionnels qui ont enrichi ma formation de leur expérience.

Merci aux patients.

Merci à mes co-internes, de diverses spécialités : Emilie, Anne, Gaël, Hina et Marilyn et la joyeuse bande d'Evreux. Merci pour ces moments partagés, pour votre soutien et votre amitié.

Merci à mes amis, rencontrés au fil de ces années d'études et les autres, de divers horizons. Merci pour tout.

Merci à mes parents. Merci pour votre soutien tout au long de ces années. Je vous en suis profondément reconnaissante.

A ma sœur et à John. Merci d'être là.

Merci à ma famille.

A ces enfants dont la vie a été si courte

SOMMAIRE

INTRODUCTION	2
1. AMYOTROPHIE SPINALE PROXIMALE.....	3
1.1 GENERALITES.....	3
1.2 PRESENTATIONS CLINIQUES	4
1.3 BASES GENETIQUES.....	7
1.3.1 Gène <i>SMN1</i>	7
1.3.2 Protéine SMN	7
1.3.3 Corrélacion génotype-phénotype	9
1.3.3.1 Gène <i>SMN2</i> , principal gène modificateur de la SMA.....	9
1.3.3.2 Autres gènes modificateurs de la SMA	12
1.4 SMA DE TYPE IA	12
1.5 DEMANDES DE DIAGNOSTIC DE SMA EN PERIODE ANTENATALE : ETAT DES LIEUX	14
2. PATIENTS ET METHODES	16
3. RESULTATS.....	17
4. DISCUSSION	30
4.1 GENOTYPE <i>0SMN1/1SMN2</i>	33
4.1.1 Fréquence du génotype <i>0SMN1/1SMN2</i>	33
4.1.2 Corrélacion génotype-phénotype	33
4.2 ETUDE DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ATTEINTS DE SMA DE TYPE IA.....	35
4.2.1 Données épidémiologiques	35
4.2.2 Phénotype postnatal.....	37
4.2.2.1 Présentation clinique	37
4.2.2.2 Evolution.....	44
4.2.2.3 Diagnostics différentiels.....	45
4.2.3 Données obstétricales.....	49
4.2.4 Phénotype anténatal.....	50
4.2.4.1 Signes observés	50
4.2.4.2 Présentation anténatale.....	59
CONCLUSION	61
BIBLIOGRAPHIE.....	66
ANNEXE.....	78

INTRODUCTION

L'amyotrophie spinale proximale (SMA) est une des maladies autosomiques récessives les plus fréquentes. Elle se caractérise par une dégénérescence progressive des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière, à l'origine d'un déficit musculaire progressif. La sévérité de l'atteinte est variable, allant de formes graves débutant précocement dans l'enfance à des formes de début plus tardif et dont l'évolution est plus lente. Quatre types ont été définis (I à IV) en fonction de l'âge de début de l'évolution de la maladie. Le type I, correspondant aux formes précoces, est divisé en trois sous-types (Ia à Ic). La SMA de type Ia représente la forme la plus sévère de SMA. Elle se manifeste dès la naissance et entraîne un décès en période néonatale. Dans la littérature, seules quelques observations de ce type ont été rapportées, le plus souvent de manière isolée. Les connaissances concernant la période anténatale de ces formes sévères de SMA sont limitées.

L'amyotrophie spinale proximale résulte d'une inactivation homozygote du gène *SMN1* localisé en 5q11q13. Dans cette même région chromosomique se trouve un gène copie, le gène *SMN2*. Ce gène possède une forte homologie avec le gène *SMN1* mais n'est que partiellement fonctionnel. Le nombre de copies du gène *SMN2* est variable. La sévérité de la SMA est inversement corrélée au nombre de copies du gène *SMN2*. L'absence de gène *SMN2* en présence d'une délétion homozygote du gène *SMN1* est létale. La présence d'une seule copie du gène *SMN2* correspond donc à la plus petite quantité de gène *SMN2* pouvant être associée à une délétion homozygote du gène *SMN1*. Le génotype *0SMN1/1SMN2*, très rare, est associé aux formes les plus sévères de SMA.

Le premier objectif de ce travail est de définir, de la façon la plus précise possible, la présentation clinique de l'amyotrophie spinale proximale de type Ia en période néonatale. Grâce à la banque de données nationale de patients atteints de SMA UMD-SMN1, les patients diagnostiqués en France avec un génotype *0SMN1/1SMN2* depuis 1999 ont pu être répertoriés. Les données concernant douze patients porteurs d'un génotype *0SMN1/1SMN2* et atteints de SMA de type Ia ont pu être recueillies, analysées et comparées aux données de la littérature. Le second objectif de ce travail est d'étudier la présentation anténatale de ces patients atteints de la forme la plus sévère de SMA. En effet, le laboratoire de génétique moléculaire est régulièrement sollicité pour des demandes de diagnostic de SMA en période anténatale devant des signes d'appel à type d'immobilismes fœtaux, de pieds bots ou d'hydramnios. Or il n'a, dans notre expérience, jamais été porté de diagnostic de SMA dans ce contexte. Une meilleure connaissance de la présentation anténatale des formes les plus sévères de la maladie permettra de mieux cibler les indications des analyses moléculaires pour le diagnostic de SMA en période anténatale.

1. AMYOTROPHIE SPINALE PROXIMALE

1.1 Généralités

L'amyotrophie spinale proximale, également appelée amyotrophie spinale infantile (en anglais *spinal muscular atrophy* ou SMA) est caractérisée par la **dégénérescence des motoneurones alpha de la corne antérieure de la moelle épinière** (Fig. 1) à l'origine d'un déficit progressif de la force musculaire et d'une amyotrophie, sans atteinte sensitive, ni cognitive, ni des voies longues (Chabrol *et al.* 2010).

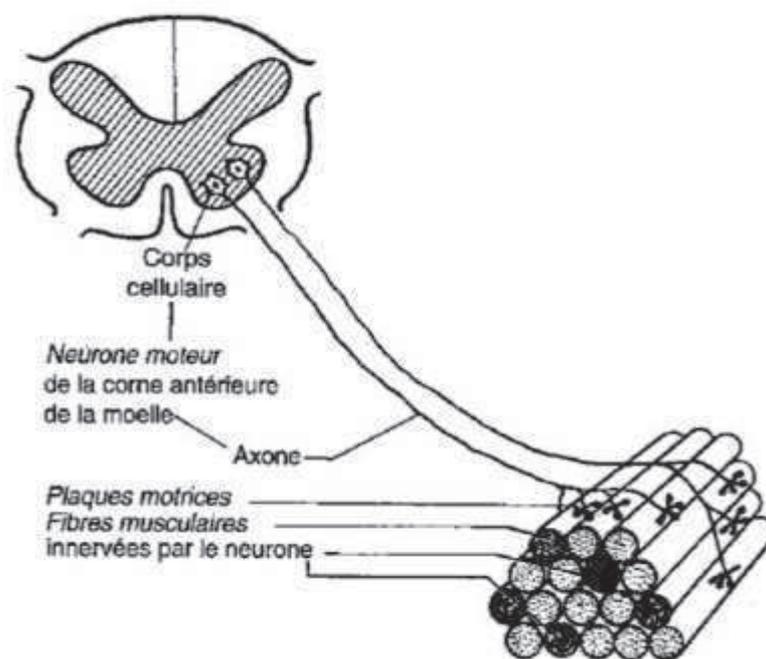


Figure 1 Localisation du neurone moteur de la corne antérieure de la moelle épinière

La SMA est la maladie neuromusculaire de l'enfant la plus fréquente après la dystrophie musculaire de Duchenne. La SMA se transmet sur un mode **autosomique récessif**. Son incidence est estimée à 1/6 000 à 1/10 000. La fréquence des hétérozygotes dans la population générale est d'environ 1/40 à 1/60 (Ogino *et al.* 2002) (Prior *et al.* 2010), avec des fréquences variables en fonction des différents groupes ethniques (Hendrickson *et al.* 2009).

L'amyotrophie spinale proximale a été décrite pour la première fois dans les années 1890 par Guido Werdnig et Johann Hoffmann (Werdnig 1891) (Werdnig 1894) (Hoffmann 1893) (Hoffmann 1900). A quelques années d'intervalle, ces neurologues autrichien et allemand ont observé, chez plusieurs enfants de mêmes fratries, une atteinte neurologique associant une hypotonie et une faiblesse

musculaire progressives, débutant avant l'âge d'un an et entraînant un décès précoce dans l'enfance suite à des complications respiratoires.

Par la suite, la SMA s'est révélée regrouper un **très large spectre de sévérité** allant de ces formes sévères décrites initialement à des formes modérées de l'adulte (Kugelberg and Welander 1956).

A l'heure actuelle, le traitement de la SMA demeure essentiellement symptomatique. Cependant, au cours de ces dernières années, les efforts de compréhension de la régulation de l'épissage du gène *SMN1* ont permis d'ouvrir plusieurs pistes thérapeutiques, certaines ayant débouché sur des essais cliniques (Nurputra *et al.* 2013).

1.2 Présentations cliniques

La SMA est classiquement divisée en **quatre types en fonction de l'âge de début et de l'évolution de la maladie** (Tableau 1). La première classification, établie au début des années 1990 par Munsat et Davis, était basée sur l'âge d'apparition des premiers signes de la maladie (Munsat 1991) (Munsat and Davies 1992). Une seconde classification, basée sur des critères fonctionnels, a été proposée par Wang *et al.* en 2007. Cette classification, plus objective, repose sur les dernières acquisitions motrices de l'enfant (Wang *et al.* 2007). Le type I et le type II représentent les formes les plus fréquentes de SMA (Ogino, Wilson, and Gold 2004) (Chabrol *et al.* 2010).

	Age de début	Acquisitions motrices	Décès
Type I (Maladie de Werdnig-Hoffmann)	0-6 mois	Station assise libérée non acquise	Avant 2 ans
Type II	6-18 mois	Station assise acquise Absence d'acquisition de la marche	Après 2 ans
Type III (Maladie de Kugelberg-Welander)	Après 18 mois	Marche libérée acquise	Age adulte
Type IV	2 ^{ème} -3 ^{ème} décennie	Marche préservée	Age adulte

Tableau 1 Classification clinique des amyotrophies spinales proximales
D'après Munsat et Davis (Munsat and Davies 1992) et Wang *et al.* (Wang *et al.* 2007)

En réalité, la présentation clinique associée à la SMA est un continuum et il existe des chevauchements phénotypiques entre les différents types. **La rapidité d'évolution et l'espérance**

de vie sont corrélées à l'âge de début : plus la maladie débute à un âge précoce, plus l'évolution est rapide et plus l'espérance de vie est réduite (Bertini *et al.* 2005).

La SMA de type I ou Maladie de Werdnig-Hoffmann est caractérisée par une absence d'acquisition de la station assise. La maladie se manifeste avant l'âge de 6 mois, par une diminution de la force musculaire, initialement au niveau des racines et prédominant aux membres inférieurs. Cette atteinte, à peu près symétrique, évolue vers une quadriparésie flasque. Les mouvements des extrémités sont longtemps préservés. L'examen met en évidence une abolition des réflexes ostéotendineux. Des fasciculations des mains et de la langue peuvent être observées. L'atteinte des muscles paraspinaux est à l'origine d'une hypotonie du tronc et d'une absence d'acquisition ou une perte précoce de la tenue de tête. L'atteinte des muscles intercostaux entraîne une insuffisance respiratoire progressive. La toux est inefficace. Le diaphragme étant préservé, une respiration abdominale paradoxale et une déformation du thorax en carène sont observées. Il peut exister une atteinte du tronc cérébral, principalement des paires crâniennes et du bulbe. L'atteinte des nerfs crâniens est à l'origine de troubles de la déglutition, de troubles de la succion, d'une faiblesse du cri. La motricité faciale et l'oculomotricité sont longtemps préservées. L'atteinte des centres bulbaires est à l'origine de troubles des fonctions respiratoire et cardiaque prenant souvent l'aspect de troubles dysautonomiques, pouvant aller jusqu'à la mort subite. Il n'y a pas de trouble sensitif, pas de trouble sphinctérien, et classiquement, pas d'atteinte des fonctions supérieures. L'évolution est marquée par une aggravation progressive. L'insuffisance respiratoire chronique, aggravée par les infections respiratoires et les fausses routes, entraîne un décès avant 2 ans, généralement avant 12 à 18 mois. Compte-tenu de la sévérité du pronostic et de l'absence de traitement curatif, la prise en charge de ces patients est essentiellement palliative (Chabrol *et al.* 2010) (D'Amico *et al.* 2011) (Bertini *et al.* 2005, Jong, Chang, and Wu 1998).

La SMA de type II est définie par une absence d'acquisition de la marche. Le développement de l'enfant est normal au cours des premiers mois de vie, avec une acquisition possible de la station assise. La maladie débute entre 6 et 18 mois. Les premières manifestations peuvent être des difficultés à la station assise libérée, une absence d'acquisition de la station debout avec appui ou l'absence d'acquisition de la marche. Les réflexes ostéotendineux peuvent être initialement conservés mais disparaissent au cours de l'évolution. La motricité des membres supérieurs est initialement conservée. Il existe des fasciculations des mains et de la langue. Les fonctions cognitives sont habituellement très bonnes, avec une acquisition précoce du langage. L'évolution est marquée par une aggravation globale du déficit musculaire et par la survenue de complications

orthopédiques (scoliose sévère, rétractions articulaires) et respiratoires sévères (syndrome restrictif secondaire à l'atteinte des muscles intercostaux et abdominaux, difficultés à la toux secondaires à l'atteinte des muscles expirateurs et à une possible composante centrale par atteinte des centres bulbaires), des troubles de la déglutition, des difficultés de mastication, des troubles digestifs (dilatation gastrique aiguë, reflux gastro-œsophagien, constipation), des complications nutritionnelles et des troubles vasomoteurs. Avec une prise en charge intensive multidisciplinaire, la survie de ces enfants peut être prolongée jusqu'à l'âge adulte (Chabrol *et al.* 2010) (D'Amico *et al.* 2011) (Bertini *et al.* 2005) (Cuisset and Estournet, 2012).

La SMA de type III ou Maladie de Kugelberg-Welander débute après l'acquisition la marche par une présentation d'allure myopathique. Les premiers signes peuvent se manifester par une gêne à la marche dès son acquisition, ou plus tardivement par des difficultés pour courir ou monter les escaliers et des chutes, ou encore par une gêne lors d'épreuves sportives au cours de l'enfance. Le déficit et l'amyotrophie prédominent au niveau des racines et aux membres inférieurs. Les réflexes ostéotendineux sont conservés aux membres supérieurs. L'évolution peut être marquée par la survenue de complications orthopédiques (rétractions articulaires, scoliose) et respiratoires. La progression est plus lente que dans les types I et II. La sévérité est variable et le maintien de la marche à l'âge adulte est corrélé à l'âge de début de la maladie. Un meilleur pronostic est observé dans les formes débutant après l'âge de 3 ans. L'espérance de vie n'est pas significativement différente de celle la population générale (Chabrol *et al.* 2010) (D'Amico *et al.* 2011) (Bertini *et al.* 2005).

La SMA de type IV débute au cours de la deuxième ou troisième décennie et se manifeste par une gêne motrice proximale. La marche est conservée à l'âge adulte, il n'y a pas d'atteinte respiratoire (Chabrol *et al.* 2010) (D'Amico *et al.* 2011) (Bertini *et al.* 2005).

Le diagnostic, pour la SMA de types I et II, est généralement évoqué sur la présentation clinique et l'analyse moléculaire permet une confirmation rapide du diagnostic.

Pour les types III et IV, le recours à des examens neurophysiologiques est souvent nécessaire. L'**électromyogramme** montre un tracé neurogène, avec des signes de dénervation. Les vitesses de conduction motrice et sensitive sont normales ou discrètement diminuées (Hausmanowa-Petrusewicz 1988). Une présentation myopathique peut motiver la réalisation d'une biopsie musculaire. L'**analyse histologique du muscle** retrouve des fibres atrophiées, regroupées en îlots de fibres de même type (« grouping ») (Buchthal and Olsen 1970).

1.3 Bases génétiques

1.3.1 Gène *SMN1*

Le gène *SMN1* (*Survival Motor Neuron 1*) a été identifié en 1995, cinq ans après sa localisation en 5q11q13 (Brzustowicz *et al.* 1990) (Melki *et al.* 1990) (Lefebvre *et al.* 1995). **La SMA est liée à une inactivation homozygote du gène *SMN1*.** Chez environ 95% des patients atteints de SMA, le gène *SMN1* est absent sur chacun des deux allèles. L'absence du gène *SMN1* est secondaire soit à une délétion du gène, soit à une conversion génique (correspondant au transfert de la séquence du gène *SMN2* à la place du gène *SMN1*). Chez les autres patients, l'absence du gène *SMN1* sur un allèle est associée à une mutation délétère intragénique sur le second allèle (Alías *et al.* 2009).

1.3.2 Protéine SMN

Le gène *SMN1* code pour la protéine SMN (*Survival Motor Neuron*). L'insuffisance de production de protéine SMN fonctionnelle est à l'origine de la SMA. **La sévérité de la maladie est corrélée au taux de protéine SMN, les formes les plus sévères étant associées à des faibles taux de protéine** (Lefebvre *et al.* 1997).

La protéine SMN est exprimée de manière ubiquitaire, dans les cellules neuronales et non neuronales. Elle est présente dans le cytoplasme et le noyau des cellules. Dans le noyau, la protéine SMN est localisée au sein de structures nucléaires particulières appelées Gems pour *gemini of coiled bodies*. Les Gems semblent être étroitement associés aux corps de Cajal (ou *coiled bodies*). Les corps de Cajal contiennent un niveau élevé de *small nuclear ribonucleoproteins* (snRNP) qui jouent un rôle clé dans le mécanisme de l'épissage (Liu and Dreyfuss 1996).

La protéine SMN appartient à un complexe multiprotéique composé de SMN sous forme oligomérisée, de Gemines, d'Unrip (*Unr-interacting protein*) et de protéines Sm (*RNA binding proteins*). Le complexe SMN intervient dans l'assemblage des snRNP (*small nuclear ribonucleoproteins*) du spliceosome dans le cytoplasme. Le complexe SMN permet la liaison des protéines Sm aux snRNAs. Les snRNP ainsi formés pourront subir une hyperméthylation de la coiffe et une maturation de l'extrémité 3' et être importés dans le noyau (Fig. 2). Dans le noyau, les snRNP participent à l'épissage des ARN pré-messagers (Paushkin *et al.* 2002) (Pellizzoni, Yong, and Dreyfuss 2002) (Gabanella *et al.* 2007). Zhang *et al.* ont montré, chez des modèles murins, que le déficit en protéine SMN est responsable de défauts d'épissage de divers gènes et dans différents tissus tels que la moelle épinière, le cerveau et le rein, **suggérant que la SMA est une maladie générale de l'épissage** (Zhang *et al.* Cell 2008). Il est intéressant de souligner que, chez un patient

atteint d'une forme sévère de SMA, a été observé un effondrement du complexe mineur tri-snRNPs U4atac/U6atac/U5, associé à des anomalies d'épissage de certains introns, démontrant un lien entre le déficit en protéine SMN et les altérations d'épissage (Boulistfane *et al.* 2011). A ce jour, aucun lien causal n'a pu être établi entre les anomalies d'épissage et la pathogenèse de la SMA, en particulier l'atteinte spécifique du motoneurone.

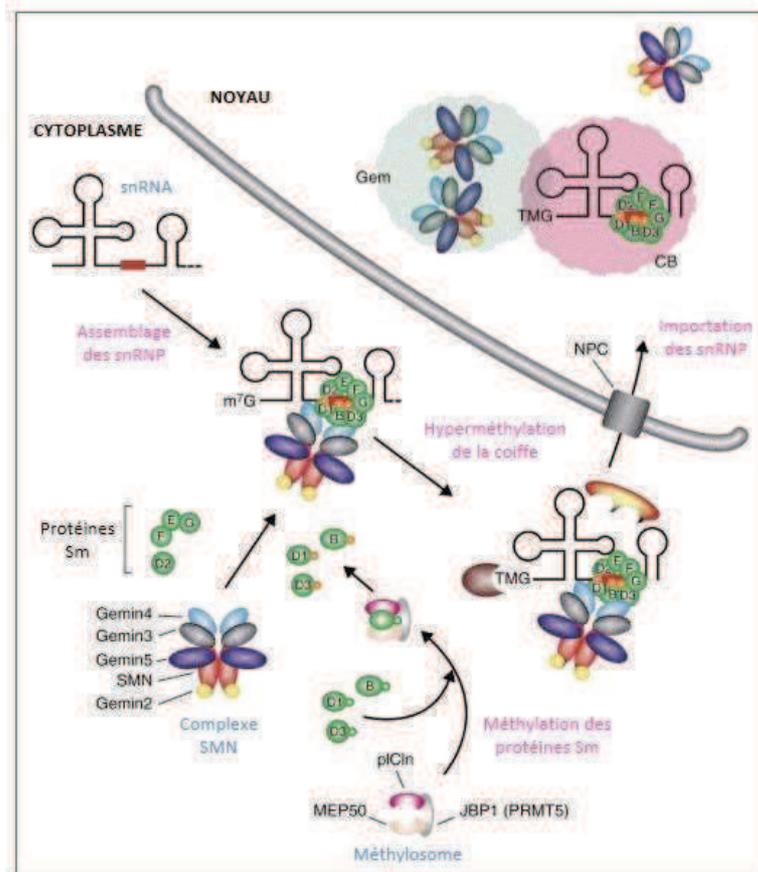


Figure 2 Rôle de la protéine SMN dans la biogenèse des snRNP
 snRNA : *small nuclear RNA*; CB : *Cajal body*; NPC : *nuclear pore complex*
 D'après Paushkin *et al.* (Paushkin *et al.* 2002)

Par ailleurs, d'autres études suggèrent un rôle spécifique de la protéine SMN dans les cellules neuronales. Des études, chez le zebrafish et chez des modèles murins de SMA, ont montré un rôle spécifique de la protéine SMN dans la croissance neuritique, la différenciation neuronale, la maturation des voies axonales et le développement de la jonction neuromusculaire (Fan and Simard 2002) (McWhorter *et al.* 2003) (Shafey, MacKenzie, and Kothary 2008).

Enfin, d'autres études se sont intéressées à l'implication de la dynamique du cytosquelette dans la pathogenèse de la SMA. En effet, les modifications de la dynamique du cytosquelette interviennent dans l'axonogenèse des motoneurones. Des observations ont suggéré un lien, dans la SMA, entre le défaut de protéine SMN et la dérégulation du cytosquelette, à l'origine d'un défaut dans l'axonogenèse (Bowerman, Shafey, and Kothary 2007) (Oprea *et al.* 2008) (Bowerman *et al.* 2009) (Wen *et al.* 2010).

Ainsi, à ce jour, la physiopathologie de la SMA n'est pas parfaitement comprise.

1.3.3 Corrélation génotype-phénotype

Il existe une très grande variabilité dans la sévérité des différentes présentations cliniques associées à la SMA. Cette variabilité est expliquée en grande partie par la présence d'un gène modificateur, le gène *SMN2*. Les gènes modificateurs représentent des cibles thérapeutiques potentielles et la connaissance de ces gènes et de leurs rôles est un enjeu important pour l'élaboration de pistes thérapeutiques dans la SMA.

1.3.3.1 Gène *SMN2*, principal gène modificateur de la SMA

Le locus 5q11q13 comporte un élément inversé répété de 500 Kb. Le gène *SMN1* se situe dans la partie télomérique de cette région. Dans la partie centromérique de la région 5q11q13, se trouve une copie presque identique au gène *SMN1*, le gène *SMN2* (Lefebvre *et al.* 1995) (Fig. 3).

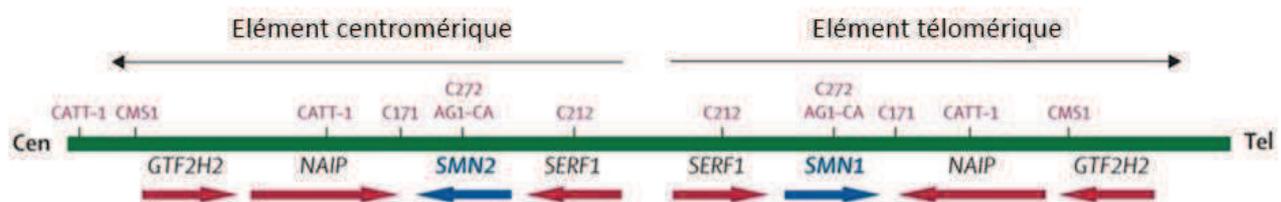


Figure 3 Élément inversé répété de 500 Kb en 5q11q13
D'après Lunn et Wang (Lunn and Wang 2008)

Le nombre de copies du gène *SMN2* est variable d'un individu à un autre, allant de 0 à 4 et rarement 5 copies (Prior *et al.* 2004). La présence d'un grand nombre de copies du gène *SMN2* chez des individus porteurs d'une délétion du gène *SMN1* pourrait être expliquée par un phénomène de conversion génique par lequel le gène *SMN2* serait copié au locus télomérique (Burghes 1997). La séquence des gènes *SMN1* et *SMN2* ne diffère que de 5 nucléotides, ces différences n'entraînant aucune modification sur la séquence d'acides aminés (Lefebvre *et al.* 1995). Cependant, **le gène**

SMN2 n'est que partiellement fonctionnel. En effet, la substitution nucléotidique synonyme en position +6 de l'exon 7 (c.840C>T, p.Phe280Phe) altère un site exonique activateur d'épissage, entraînant l'absence d'inclusion de l'exon 7 dans la majorité des transcrits du gène *SMN2* (Lorson and Androphy 2000). Ces transcrits aboutissent à la production d'une protéine tronquée qui est instable et rapidement dégradée (Lorson *et al.* 1999) (Monani *et al.* 1999). Un faible taux de transcrit contenant l'exon 7 est toutefois produit à partir du gène *SMN2*. Le gène *SMN1*, quant à lui, produit exclusivement des transcrits pleine longueur (Fig. 4).

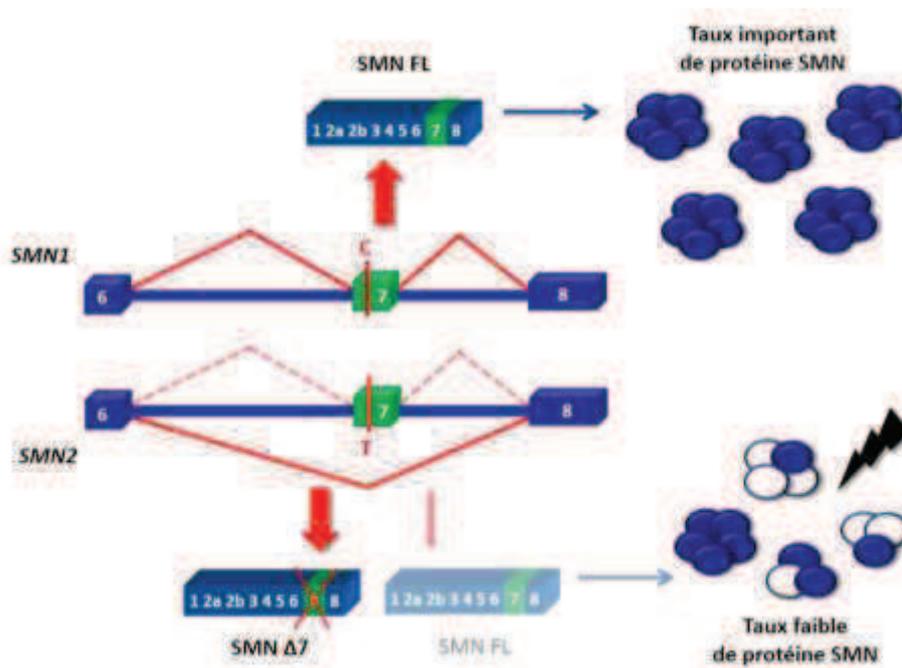


Figure 4 Production de protéine SMN à partir des gènes *SMN1* et *SMN2*

SMN FL : transcrit SMN pleine longueur, SMN Δ7 : transcrit SMN ne contenant pas l'exon 7

Dans la SMA, le gène *SMN2*, par la production d'un faible taux de protéine SMN fonctionnelle, ne compense que partiellement l'absence du gène *SMN1*. Plus le nombre de copies du gène *SMN2* est élevé, plus la production de protéine SMN fonctionnelle est importante et plus la sévérité du phénotype est atténuée. Ainsi, **la sévérité de la présentation clinique dans la SMA est inversement corrélée au nombre de copies du gène *SMN2***. Feldkötter *et al.* ont analysé le nombre de copies du gène *SMN2* chez 375 patients atteints de SMA de différents types. 73% des patients atteints de SMA type I ont 2 copies du gène *SMN2*, 82% des patients atteints de SMA type II ont 3 copies du gène *SMN2* et parmi les patients atteints de SMA type III, 51% ont 3 copies du gène *SMN2* et 46% ont 4 copies du gène *SMN2* (Feldkötter *et al.* 2002) (Tableau 2).

Il n'est pas décrit de patient porteur d'une délétion homozygote du gène *SMN1* associée à une délétion homozygote du gène *SMN2*, suggérant que ce génotype n'est pas viable (Lefebvre *et al.* 1995) (Rodrigues *et al.* 1996). **Une délétion homozygote du gène *SMN1* associée à une seule copie du gène *SMN2* (génotype 0*SMN1*/1*SMN2*) correspond donc au plus faible taux de protéine SMN pouvant être produit.**

	Nombre de copies du gène <i>SMN2</i>			
	1	2	3	4
SMA Type I	6.9%	73.4%	19.7%	0%
SMA Type II	0.0%	10.9%	81.8%	7.3%
SMA Type III	0.0%	3.9%	50.6%	45.5%

Tableau 2 Distribution du nombre de copies du gène *SMN2* chez 375 patients atteints de SMA
D'après Feldkötter *et al.* (Feldkötter *et al.* 2002)

Le gène *SMN2* représente une des principales cibles thérapeutiques dans la SMA. Des stratégies thérapeutiques en cours d'évaluation cherchent à moduler l'expression du gène *SMN2* ou à modifier l'épissage du gène pour générer des transcrits incluant l'exon 7 et augmenter la production de protéine SMN (Seo *et al.* 2013).

Toutefois, **la corrélation entre le nombre de copies du gène *SMN2* et la sévérité de la maladie n'est pas absolue.** En effet, un même nombre de copies du gène *SMN2* peut être associé à plusieurs types de SMA et pour un type de SMA donné, le nombre de copies du gène *SMN2* n'est pas toujours identique. De plus, de rares cas de discordance phénotypique intrafamiliale ont été rapportés dans la SMA. Plusieurs observations ont rapporté des patients asymptomatiques porteurs d'une délétion homozygote du gène *SMN1* avec le même haplotype que leurs frères ou sœurs atteints (Hahnen *et al.* 1995) (Cobben *et al.* 1995) (Wang *et al.* 1996). Par la suite, d'autres auteurs ont rapporté, chez des membres d'une même fratrie atteints de SMA et porteurs d'un nombre identique de copies du gène *SMN2*, une évolution variable de la maladie. Ces différences intrafamiliales ont été observées pour des patients porteurs de 2, 3 ou 4 copies du gène *SMN2* et concernaient le plus souvent des frères et sœurs atteints de SMA de type III pour qui l'âge de début et l'évolution de la maladie était fortement variable au sein de la fratrie (Wirth *et al.* 1999), (Cuscó

et al. 2006, Petit *et al.* 2011). Ces observations suggèrent l'existence d'autres facteurs modificateurs dans la SMA.

1.3.3.2 Autres gènes modificateurs de la SMA

Le rôle, dans la SMA, de gènes localisés à proximité immédiate du gène *SMN1*, comme le gène codant pour la protéine NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein) ou le gène *GTF2H2* codant pour la protéine p44 (facteur de transcription) n'a pas été démontré (Taylor *et al.* 1998), (Bürglen *et al.* 1997).

En 2008, Oprea *et al.* ont étudié six familles dans lesquelles était observée une discordance phénotypique pour la SMA. Dans ces familles, il existait des femmes asymptomatiques porteuses d'une délétion homozygote du gène *SMN1*. Ces femmes étaient porteuses du même nombre de copies (3 ou 4 copies) du gène *SMN2* que leurs frères ou sœurs atteints. A partir d'analyses de transcriptomes, les auteurs ont mis en évidence, chez ces femmes, une surexpression du gène *PLS3* en comparaison à leurs apparentés atteints. Le gène *PSL3* est localisé sur le chromosome X et code pour la plastine 3. La plastine 3 est impliquée dans la dynamique du cytosquelette d'actine et joue un rôle important dans l'axonogenèse. L'équipe d'Oprea a montré qu'une surexpression de *PSL3* dans des modèles animaux (souris et zebrafish) corrigeait le défaut de croissance des axones associé à la dégénérescence des neurones moteurs dans la SMA. Ainsi, ces auteurs concluent que le gène *PSL3* est un gène modificateur de la SMA (Oprea *et al.* 2008).

1.4 SMA de type Ia

La classification de la SMA établie au début des années 1990 définissait trois types : les types I, II et III. La présence d'une arthrogrypose, d'une atteinte des muscles de la face ou des muscles oculomoteurs, la présence d'une atteinte sensitive ou d'une atteinte cardiaque, étaient considérées comme des critères d'exclusion pour le diagnostic de SMA (Munsat 1991) (Munsat and Davies 1992). Des observations de plusieurs patients atteints de SMA avec des formes particulièrement sévères avaient déjà été rapportées avant l'identification du gène *SMN1* (Kyllerman 1977) (Cunningham and Stocks 1978). Après l'identification du gène en 1995, plusieurs auteurs ont rapporté des observations de patients atteints de SMA, cette fois caractérisées sur le plan moléculaire, avec des atteintes extrêmement sévères, à l'origine d'un décès dans les premières semaines de vie. Ces patients présentaient dès la naissance une insuffisance respiratoire sévère, des rétractions articulaires congénitales et, dans certains cas, une ophtalmoplégie externe ou une atteinte axonale sévère (Devriendt *et al.* 1996) (Bürglen *et al.* 1996) (Korinthenberg *et al.* 1997) (Bingham

et al. 1997). En 1999, sur la base de ces quatre publications rapportant des présentations cliniques distinctes du type I classique de par l'extrême gravité de l'atteinte en période néonatale et la présence de signes associés jusqu'alors exclus de la définition de la SMA, les auteurs du *59th ENMC International Workshop* proposent de revoir les critères diagnostiques de la SMA. L'arthrogrypose ne fait alors plus partie des critères d'exclusion pour le diagnostic de SMA (Zerres and Davies 1999).

En 1999, suite à de nouvelles descriptions de SMA plus sévères que le type I (MacLeod *et al.* 1999), Dubowitz a proposé d'inclure un type 0 à la classification de la SMA, le type 0 caractérisant les formes les plus sévères de SMA, avec un début en période anténatale et se manifestant à la naissance par une détresse respiratoire sévère à l'origine d'un décès précoce en période néonatale. Dubowitz décrit plusieurs degrés de sévérité au sein du type 0, comme du type I et souligne l'existence d'un certain degré de chevauchement entre les différents types de SMA (Dubowitz 1999).

Dans le *134th ENMC international workshop* en 2005, une classification des différents types de SMA, plus détaillée que celles rapportées précédemment, est présentée. Dans cette classification, la SMA de type I est divisée en trois groupes distincts. **Le type Ia caractérise la forme sévère néonatale avec rétractions articulaires et absence de motricité à la naissance, associée à un mauvais pronostic et nécessitant souvent une ventilation mécanique en période néonatale.** Le type Ib correspond à la SMA de type I classique avec une acquisition médiocre de la tenue de tête. Le type Ic représente une minorité de patients qui acquièrent une tenue de tête, parfois une station assise avec appui et est associé à un meilleur pronostic (Bertini *et al.* 2005).

A ce jour, une trentaine de patients ont été rapportés dans la littérature avec une SMA caractérisée sur le plan moléculaire et correspondant sur le plan clinique au type Ia (ou type 0). L'ensemble de ces cas seront détaillés dans la suite du travail. Le terme « type Ia » n'est pas employé de manière courante dans la littérature. Quelques auteurs utilisent le terme « type 0 » pour caractériser ces formes, d'autres utilisent le terme « forme néonatale très sévère de SMA » mais dans la plupart des cas, le terme « type I » reste appliqué à ces formes très sévères. La majorité des cas rapportés sont des cas isolés. Seules quelques études rapportent de petites séries de patients. La plus grande série demeure celle de Bürglen *et al.* en 1996 qui comporte 6 patients avec une arthrogrypose congénitale porteurs d'une délétion homozygote du gène *SMN1* (Bürglen *et al.* 1996). Pour la majorité des patients rapportés, le nombre de copies du gène *SMN2* n'est pas précisé.

1.5 Demandes de diagnostic de SMA en période anténatale : état des lieux

La SMA est une maladie autosomique récessive. Ainsi, pour un couple ayant donné naissance à un enfant atteint, le risque de récurrence de la maladie pour chacune des autres grossesses est de 25%. Dans ce contexte de maladie particulièrement grave, un diagnostic prénatal peut-être réalisé, à la demande des parents et conduire, si le diagnostic de SMA est porté chez le fœtus, à une interruption médicale de grossesse à un terme précoce.

Une autre circonstance de demande de diagnostic de SMA en période anténatale concerne la mise en évidence de signes d'appels au cours de la grossesse, chez un couple *a priori* non à risque pour la maladie.

Nous avons répertorié l'ensemble des analyses moléculaires réalisées au laboratoire de génétique du CHU de Rouen entre 2000 et 2009 pour des **demandes de diagnostic de SMA devant des signes d'appel échographiques**. 83 demandes ont été répertoriées. **Les principales indications étaient un immobilisme fœtal et/ou des malpositions des extrémités, associées ou non à un hydramnios**. Il s'agissait de **signes d'appel du deuxième trimestre dans 55% des cas et de signes d'appel du troisième trimestre dans 44% des cas**. Par ailleurs, une hyperclarté nucale au premier trimestre était signalée dans 4 cas (Fig. 5).

Dans ces indications, le diagnostic de SMA est effectué soit par la recherche d'une délétion du gène *SMN1* à l'état homozygote chez le fœtus sur prélèvement de liquide amniotique, soit par la recherche d'une délétion à l'état hétérozygote chez chacun des deux parents.

Sur les 83 analyses réalisées, aucun diagnostic de SMA n'a été porté.

Les deux autres laboratoires français réalisant l'analyse moléculaire de la SMA (Dr Séverine Drunat à l'hôpital Robert Debré à Paris et Pr Jean-Paul Bonnefont à l'hôpital Necker Enfant Malades à Paris) ne rapportent également **aucun cas de diagnostic de SMA en période anténatale devant des signes d'appels échographiques**.

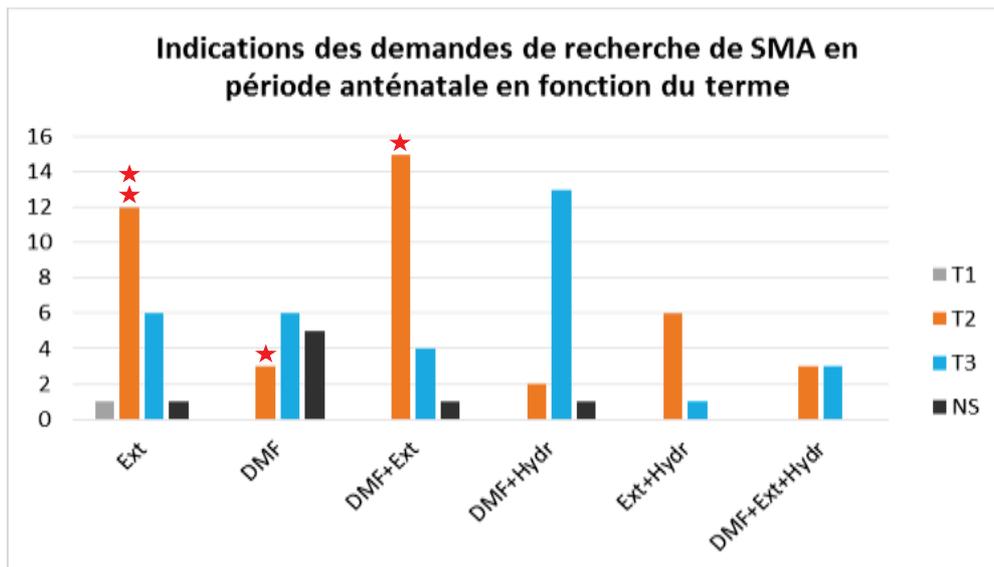


Figure 5 Analyses moléculaires pour la recherche de SMA en période anténatale entre 2000 et 2009 au laboratoire de génétique moléculaire du CHU de Rouen. Ext : malpositions des extrémités, DMF : diminution des mouvements actifs fœtaux, Hydr : Hydramnios, T1 : premier trimestre de grossesse, T2 : deuxième trimestre, T3 : troisième trimestre, NS : terme non spécifié. Les étoiles représentent les cas pour lesquels une hyperclarté nucale au premier trimestre était rapportée.

Les indications de l'analyse moléculaire pour le diagnostic de SMA en période anténatale sont mal définies. Une meilleure connaissance du phénotype associé aux formes les plus sévères de SMA devrait permettre de mieux cibler ces indications.

2. PATIENTS ET METHODES

Grâce à la **banque de données nationale UMD-SMN1** (UMD pour *universal mutation database*) de patients SMA dont le Dr Pascale Saugier-Veber est le coordonnateur moléculaire, nous avons répertorié **l'ensemble des patients atteints de SMA diagnostiqués en France avec un génotype 0SMN1/1SMN2**. Les diagnostics moléculaires ont été réalisés dans les laboratoires de génétique moléculaire de quatre CHU : le CHU Robert Debré à Paris, le CHU Necker Enfants Malades à Paris, le CHU de Nice et le CHU de Rouen.

Un total de 19 patients a été répertorié, parmi lesquels 8 ont été diagnostiqués au CHU Robert Debré entre 2000 et 2011, 1 au CHU Necker Enfants Malades en 2009, 1 au CHU de Nice en 2012 et 9 au CHU de Rouen entre 2004 et 2013.

Un de ces 19 patients porteurs d'un génotype 0SMN1/1SMN2 est né, a été pris en charge et a été diagnostiqué au CHU de Rouen (Service de Pédiatrie Néonatale et Réanimation du Professeur Stéphane Marret) au moment où nous débutons cette étude. Pour ce patient, il a été possible d'accéder directement au dossier médical de réanimation et au dossier obstétrical de la mère. Pour les autres patients, les cliniciens qui avaient prescrit les analyses moléculaires ont été recontactés : une **fiche de renseignements cliniques** leur a été adressée, accompagnée d'un courrier leur expliquant notre projet et leur demandant de nous retourner, avec la fiche de renseignements complétée, les comptes rendus d'hospitalisation de l'enfant ainsi que les comptes rendus des échographies anténatales. La fiche de renseignements cliniques a été réalisée en collaboration avec les services de génétique clinique (Dr Valérie Drouin-Garraud, Dr Alice Goldenberg, Dr Anne-Marie Guerrot), d'obstétrique (Pr Eric Verspyck) et de médecine néonatale et réanimation (Pr Stéphane Marret, Dr Catherine Vanhulle) du CHU de Rouen, les services de neuropédiatrie de l'hôpital Necker-Enfants Malades (Pr Isabelle Desguerre) et du CHU de Lille (Dr Jean-Marie Cuisset) et le laboratoire de génétique moléculaire de l'hôpital Robert-Debré (Dr Séverine Drunat). La fiche de renseignements cliniques est présentée en annexe.

Les données concernant 13 patients ont pu nous être communiquées. Les comptes rendus des échographies anténatales ont pu nous être adressés pour 7 d'entre eux (patients 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 9).

3. RESULTATS

Patient 1

La patiente 1 est le deuxième enfant de parents d'origine arménienne, sans notion de consanguinité ni antécédent familial notable. Le premier enfant du couple est un garçon né à 39 semaines d'aménorrhée (SA) et 6 jours par césarienne, il est bien portant. La grossesse pour la patiente 1 s'est déroulée sans particularité. Elle est née à 41 SA et 5 jours par césarienne, en l'absence de mise en travail spontanée et en raison de l'utérus cicatriciel et d'un col non favorable pour un déclenchement. Un excès de liquide amniotique a été observé lors de la rupture de la poche des eaux. La présentation était céphalique très haute et l'extraction a nécessité l'utilisation d'une ventouse. A la naissance, la patiente 1 présentait une hypotonie majeure et une hypoventilation. Le score d'APGAR a été mesuré à 1 à 1 minute et à 5 à 3 et 5 minutes. Le pH au cordon était à 7,24 et les lactates à 3 mmol/L. Il a été réalisé immédiatement une aspiration nasopharyngée et une ventilation au masque, puis à 10 minutes de vie, devant la faible ampliation thoracique et l'importance des besoins en oxygène, elle a été intubée. Sur le plan neurologique, elle présentait une hypotonie axiale sévère, une réduction majeure des mouvements spontanés (existence de très discrets mouvements des membres), des rétractions des coudes (extension passive à 120-130° à gauche et 90-100° à droite), des genoux (flexion passive à 100° à gauche et 90° à droite) et des chevilles (flexion passive à 80°), des mains en col de cygne, une abolition des réflexes ostéotendineux, des fasciculations linguales, une absence de réflexes archaïques (grasping, succion, réflexe de Moro) et des troubles de la déglutition justifiant une alimentation exclusivement entérale. L'ouverture spontanée des yeux et le suivi oculaire étaient préservés. Sur le plan morphologique, l'examen mettait en évidence un rétrognathisme, un palais ogival, des oreilles discrètement dysplasiques, des petits ongles enchâssés au niveau des pieds, un chevauchement des troisième et quatrième orteils gauches et des œdèmes des pieds. Les mensurations de naissance étaient de 3 680 g (50-75^{ème} p), 55 cm (>90^{ème} p) et 34 cm de périmètre crânien (25-50^{ème} p). La patiente 1 a été traitée initialement par antibiothérapie dans l'hypothèse d'une infection materno-fœtale, hypothèse qui n'a pas été confirmée à 48 heures de vie. L'échographie cardiaque réalisée le premier jour de vie a mis en évidence une communication interventriculaire trabéculée en peigne associée à une large communication interauriculaire. L'électroencéphalogramme et l'échographie transfontanellaire étaient sans particularité. Le caryotype n'a pas mis en évidence d'anomalie. Le taux de CPK (créatine phosphokinase) plasmatique était à 384 UI/L. L'électromyogramme a mis en évidence une atteinte neurogène marquée. Les vitesses de conduction motrice n'ont pas pu être

mesurées, en l'absence de potentiel moteur enregistrable. L'analyse moléculaire a confirmé le diagnostic d'amyotrophie spinale proximale en mettant en évidence une délétion homozygote du gène *SMN1*. La patiente présentait par ailleurs une seule copie du gène *SMN2*. L'évolution a été marquée sur le plan respiratoire par la persistance d'une faible ampliation thoracique, par la survenue de désaturations immédiates lors des essais d'autonomie ventilatoire et par une augmentation des besoins en oxygène et des pressions de ventilation. A 33 jours de vie, la patiente 1 a présenté des épisodes successifs de malaises sévères avec désaturations et bradycardies. Compte-tenu du mauvais pronostic et de l'aggravation de l'état clinique, les pressions de ventilation ont été diminuées. La patiente 1 est décédée à 33 jours de vie, en présence de ses parents.

Concernant la période anténatale, l'échographie du premier trimestre, réalisée à 13 SA et 2 jours, avait mis en évidence une hyperclarté nucale, mesurée à 3,1 mm pour une longueur cranio-caudale à 74 mm, sans autre anomalie visualisée. Des mouvements actifs fœtaux étaient visualisés et décrits comme vifs, les trois segments des quatre membres avaient un aspect normal, le liquide amniotique apparaissait en quantité normale. Le test combiné pour le dépistage de la trisomie 21 ne mettait pas la patiente dans un groupe à risque (1/1325). A l'échographie du deuxième trimestre, le diamètre bipariétal a été mesuré au 5^{ème} percentile, justifiant la réalisation d'une nouvelle échographie afin de contrôler la croissance. L'échographie réalisée à 25 SA et 1 jour retrouvait une biométrie normale. Les échographies réalisées à 21 SA et 6 jours, 25 SA et 1 jour, 33 SA et 6 jours et 41 SA n'ont pas révélé d'anomalie : des mouvements actifs fœtaux ont été observés à chaque examen. Le liquide amniotique apparaissait en quantité normale à chaque examen. Les quatre membres ont pu être correctement visualisés sur leurs différents segments au deuxième trimestre. Aucune anomalie morphologique n'a été visualisée, en particulier, pas de malformation cardiaque. La croissance était satisfaisante.

Patient 2

La patiente 2 est le premier enfant du couple. La grossesse a été marquée par la mise en évidence à l'échographie du premier trimestre, réalisée à 12 SA et 2 jours, d'un hygroma associé à un lymphœdème, qui ont été rapidement régressifs avec à 13 SA et 1 jour, une normalisation de la clarté nucale et une disparition complète du lymphœdème. Le caryotype sur biopsie de trophoblaste n'a pas mis en évidence d'anomalie. Au cours du suivi échographique rapproché (échographies à 17 SA et 5 jours, 23 SA et 2 jours, 25 SA et 1 jour, 30 SA et 5 jours et 36 SA), aucune autre anomalie n'a été visualisée. Une quantité normale de liquide amniotique a été observée à chaque échographie, les trois segments des quatre membres ont été visualisés sur les échographies des premier et

deuxième trimestres et à l'échographie réalisée à 30 SA et 5 jours. Des mouvements actifs fœtaux ont été observés aux deuxième et troisième trimestres. Aucune anomalie morphologique n'a été observée, en particulier pas de malformation cardiaque. Par ailleurs, la mère a rapporté une sensation de diminution des mouvements actifs fœtaux, à partir du troisième trimestre de grossesse, avec une non perception de la mobilité fœtale pendant 3 à 4 jours consécutifs. La suite de la grossesse a été marquée par une menace d'accouchement prématurée à 30 SA et 5 jours. La patiente 2 est née à 37 SA et 5 jours, après une mise en travail spontanée. A la naissance, elle présentait une hypoventilation franche et une absence de réactivité. Elle a été ventilée au masque puis intubée à 10 minutes de vie. Sur le plan neurologique, elle présentait une hypotonie majeure, une absence de réflexes ostéotendineux et des rétractions, prédominant aux membres supérieurs. Le contact et le suivi oculaires étaient très bons. Les mensurations de naissance étaient de 2 400 g (3-10^{ème} p), 47,5 cm (10-50^{ème} p) et 31,2 cm de périmètre crânien (10^{ème} p). Sur le plan morphologique, elle présentait des fentes palpébrales orientées en haut et en dehors, une base du nez large, une nuque épaisse, un thorax étroit et des mamelons ombiliqués. Elle a présenté, par ailleurs, une coagulation intravasculaire disséminée, corrigée après simple administration de vitamine K. L'échographie cardiaque a mis en évidence une large communication interauriculaire. Le taux de CPK plasmatique était à 123 UI/L. Une tentative d'extubation à J1 a été suivie d'une franche hypoventilation ayant conduit à une réintubation immédiate. L'analyse moléculaire a confirmé le diagnostic de SMA avec un génotype 0SMN1/1SMN2. Il a alors été décidé une limitation active des traitements. La patiente 2 est décédée à 16 jours de vie, en présence de ses parents.

Patient 3

Le patient 3 est le premier enfant du couple. La grossesse a été marquée par la mise en évidence à l'échographie du premier trimestre, réalisée à 12 SA et 2 jours, d'une hyperclarté nucale, mesurée à 3,1 mm et d'une malformation cardiaque. Les échocardiographies fœtales réalisées à 24 et 34 SA ont confirmé la présence d'une communication interventriculaire et d'une dysplasie aortique non sténosante. Aucune autre anomalie n'a été visualisée sur les échographies fœtales réalisées à 17 SA et 1 jour, 22 SA et 2 jours et 32 SA et 1 jour. Le liquide amniotique était en quantité normale, des mouvements actifs fœtaux ont été observés à chaque échographie, les membres ont été visualisés sur toute leur longueur aux premier et deuxième trimestres, il n'a pas été observé d'autre anomalie morphologique, la croissance était satisfaisante. Un caryotype a été réalisé sur villosités chorales et n'a pas montré d'anomalie. Le patient 3 est né à 39 SA et 6 jours. L'extraction a eu lieu à l'aide de spatules en raison de la durée prolongée de l'expulsion et de l'existence de troubles du rythme

cardiaque fœtal. A la naissance, le patient 3 a présenté une détresse respiratoire. Il a été immédiatement ventilé au masque puis intubé à 10 minutes de vie. L'examen mettait en évidence une hypotonie importante, une absence de réactivité, un déficit moteur prédominant aux racines, des rétractions des hanches et des genoux, une absence de réflexes ostéotendineux, une absence de réflexes archaïques, des fasciculations de la langue. Le contact et la poursuite oculaires étaient préservés et de bonne qualité. Le poids de naissance était de 3 480 g (50-75^{ème} p). Sur le plan respiratoire, l'évolution a été marquée par deux épisodes d'encombrement pulmonaire, dont un avec atelectasie complète du poumon gauche, à l'origine de désaturations profondes avec bradycardies. Le patient 3 est resté dépendant de la ventilation mécanique, malgré la présence de quelques mouvements respiratoires spontanés. L'échographie cardiaque a mis en évidence une cardiopathie complexe avec une communication interauriculaire postérieure, une petite communication interventriculaire trabéculée et un isthme aortique étroit. L'analyse moléculaire a mis en évidence une délétion homozygote du gène *SMN1* et la présence d'une seule copie du gène *SMN2*. Compte-tenu de la sévérité du pronostic, un arrêt des traitements actifs de réanimation a été décidé. Le patient 3 est décédé à 10 jours de vie, en présence de ses parents.

Patient 4

Le patient 4 est le deuxième enfant d'un couple non apparenté. Le premier enfant du couple est né avec des pieds varus réductibles, qui ont été traités par kinésithérapie pendant les trois premiers mois de vie, il était par ailleurs bien portant à l'âge de 4 ans. Il n'y a pas d'autre antécédent familial particulier. La grossesse pour le patient 4 a été marquée par la mise en évidence d'une hyperclarté nucale, mesurée à 3,4 mm à l'échographie de 12 SA et 2 jours. Il n'y avait pas d'autre anomalie à l'échographie du premier trimestre. Les trois segments des quatre membres ont été visualisés, le liquide amniotique était d'abondance normale, des mouvements actifs fœtaux ont été observés. Le caryotype sur biopsie de trophoblaste n'a pas révélé d'anomalie. L'échographie du deuxième trimestre, réalisée à 22 SA et 4 jours, a mis en évidence un pied bot varus fixé à gauche et un œdème du dos du pied droit. Une nouvelle échographie, réalisée à 23 SA et 6 jours, a mis en évidence un pied droit malposé et des membres inférieurs peu mobiles au cours de l'examen. La mobilité des membres supérieurs était quant à elle relativement correcte. Le liquide amniotique était en quantité normale. Aucune autre anomalie morphologique n'a été observée, en particulier, pas de malformation cardiaque, la croissance était satisfaisante. Une IRM cérébrale fœtale a été réalisée à 32 SA et 5 jours et n'a pas mis en évidence d'anomalie. L'accouchement a eu lieu à 40 SA et 5 jours, après une mise en travail spontanée. A la naissance, le patient 4 présentait des mouvements

respiratoires faibles, il a été ventilé au masque, puis intubé à 30 minutes de vie. Il présentait par ailleurs une hypotonie majeure, des rétractions articulaires des quatre membres, une malposition des pouces, un pied gauche en varus fixé et une malposition du pied droit, une quasi absence de motricité spontanée, en dehors de quelques mouvements de la main droite, une diminution de la motricité faciale, une absence de réflexes ostéotendineux, des fasciculations de la langue. Le contact et le suivi oculaires étaient préservés, avec un regard vif. Il présentait par ailleurs des œdèmes des extrémités, un pli palmaire transverse unique, un épicanthus, des oreilles mal ourlées. Les mensurations de naissance étaient de 2 800 g (3-10^{ème} p) et 32 cm de périmètre crânien (10^{ème} p). L'évolution a été marquée par des bradycardies fréquentes lors des aspirations et une atelectasie du poumon droit. L'échographie cardiaque a révélé une très large communication interauriculaire. L'échographie transfontanelle, l'électroencéphalogramme et l'IRM cérébrale étaient sans particularité. Le taux de CPK plasmatique était à 653 UI/L. L'électromyogramme a mis en évidence des signes de dénervation et une absence de potentiels moteurs. Le diagnostic de SMA a été confirmé par la mise en évidence d'une délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN1*. Le patient était porteur d'une seule copie du gène *SMN2*. Il est décédé à 8 jours de vie, après une limitation active des traitements.

Patient 5

La patiente 5 est le premier enfant d'un couple non apparenté, sans antécédent familial particulier. Il existe chez la mère un antécédent d'utérus bicorne. La grossesse a été marquée par la mise en évidence d'une hyperclarté nucale, mesurée à 3,8 mm à 12 SA et 4 jours. Le caryotype sanguin sur liquide amniotique était normal. Les autres échographies étaient sans particularité. Des mouvements actifs fœtaux et des mouvements respiratoires ont été observés à l'échographie des deuxième et troisième trimestres. Les trois segments des quatre membres ont été visualisés sur l'échographie du premier trimestre et il n'a pas été visualisé de malposition des extrémités au deuxième trimestre. La quantité de liquide amniotique était normale aux deuxième et troisième trimestres. Aucune anomalie morphologique n'a été visualisée, en particulier pas de malformation cardiaque. La croissance fœtale était normale. La mère a rapporté *a posteriori* une diminution nette des mouvements actifs fœtaux à partir de 5 mois et demi de grossesse.

La patiente 5 est née à 38 SA et 3 jours par césarienne, en raison d'une présentation par le siège. A la naissance, elle présentait une hypoventilation et a été rapidement ventilée au masque puis intubée. Sur le plan neurologique, elle présentait une hypotonie globale importante, une absence de réactivité, une altération de mobilité de la face, une abolition des réflexes ostéotendineux, des

troubles de la déglutition, une absence de réflexes archaïques et une camptodactylie irréductible. Le contact visuel était initialement médiocre. Les mensurations de naissance étaient de 3 364 g (50-75^{ème} p), 50 cm (50-90^{ème} p) et 35 cm de périmètre crânien (50-90^{ème} p). L'examen morphologique a mis en évidence un palais ogival, un pli palmaire transverse unique bilatéral, une hypoplasie unguéale marquée au niveau des orteils et une augmentation de l'écartement mamelonnaire. Elle présentait par ailleurs une xérose cutanée et des œdèmes des mains et des pieds. La radiographie de thorax a mis en évidence une cardiomégalie et l'échographie cardiaque a révélé une très large communication interauriculaire de type ostium secundum. Des difficultés ventilatoires majeures ont persisté avec une absence totale d'autonomie respiratoire et la survenue d'atélectasies. La patiente 5 est décédée à 27 jours de vie. Des anomalies évocatrices d'une atteinte du motoneurone ont été mises en évidence sur la biopsie musculaire. Le diagnostic de SMA a été confirmé par la mise en évidence d'une délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN1*. L'analyse des gènes *SMN1* et *SMN2* chez les parents de la patiente 5 a montré que le père était porteur de zéro copie du gène *SMN2* et la mère d'une seule copie du gène *SMN2* impliquant la présence chez la patiente 5 d'au maximum une seule copie du gène *SMN2*. Le reste du bilan avait comporté un électroencéphalogramme, une échographie transfontanellaire, une IRM cérébrale, un caryotype sanguin, une recherche en génétique moléculaire du syndrome de Prader-Willi et de la dystrophie myotonique de Steinert, un dosage de CPK et de transaminases plasmatiques, un dosage de lactates et pyruvates plasmatiques, une ammoniémie, une chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires, une chromatographie des acides organiques urinaires, un dosage de lactates dans le liquide céphalorachidien, une recherche de syndrome CDG (*Congenital Disorders of Glycosylation*). L'ensemble de ces examens était normal.

Par la suite, le couple a eu deux fausses couches spontanées précoces avant le terme de la biopsie de trophoblaste et un enfant bien portant, né après la réalisation d'un diagnostic prénatal dont le résultat était favorable.

Patient 6

Le patient 6 est le deuxième enfant d'un couple non apparenté. Le premier enfant du couple est bien portant. Il est rapporté chez la mère un antécédent de deux fausses couches spontanées précoces. La grossesse pour le patient 6 s'est déroulée sans particularité. L'accouchement a eu lieu spontanément à 39 SA et 3 jours, par voie basse, avec une présentation céphalique. Un excès de liquide amniotique a été noté à la rupture de la poche des eaux. A la naissance, le patient 6 était en état de mort apparente. Des manœuvres de réanimation (ventilation au masque, massage cardiaque externe,

intubation oro-trachéale à 15 minutes de vie, instillation d'adrénaline intratrachéale) ont permis la récupération d'un rythme cardiaque supérieur à 100/min. Les dosages de lactates sériques et le pH étaient normaux. Sur le plan neurologique, il présentait une hypotonie axiale sévère, des rétractions articulaires des quatre membres, une absence de motricité spontanée, un visage figé, une absence de réactivité, une absence de réflexe de succion et de déglutition, une absence de contact oculaire, une abolition des réflexes ostéotendineux et une amyotrophie. Le poids de naissance était de 2 380 g (<3^{ème} p). Sur le plan respiratoire, il est resté dépendant de la ventilation assistée. L'échographie transfontanellaire, l'électroencéphalogramme et l'échographie cardiaque étaient normaux. Le dosage de CPK plasmatique était à 556 UI/L. L'analyse moléculaire a confirmé le diagnostic de SMA avec un génotype 0SMN1/1SMN2. L'évolution a été marquée par des difficultés de ventilation secondaires à des atélectasies et une majoration des besoins en oxygène. Suite au diagnostic de SMA, une limitation des gestes invasifs a été décidée, le patient 6 est décédé à 16 jours de vie, en présence de ses parents.

Concernant la période anténatale, la mère a rapporté, *a posteriori*, une sensation de diminution des mouvements actifs fœtaux comparativement à sa première grossesse. L'échographie réalisée à 28 SA et 6 jours avait mis en évidence une croissance au 10^{ème} percentile avec une biométrie fémorale au 3^{ème} percentile mais la croissance était satisfaisante sur les échographies suivantes. Aucune autre anomalie n'a été objectivée. Le liquide amniotique était en quantité normale sur les échographies des deuxième et troisième trimestres, les membres et les extrémités avaient un aspect normal à l'échographie réalisée à 22 SA. Des mouvements actifs fœtaux ont été observés au cours des échographies des deuxième et troisième trimestres. Aucune anomalie morphologique n'a été mise en évidence.

Patient 7

La patiente 7 est le troisième enfant d'un couple non apparenté, sans antécédent familial notable. La grossesse s'est déroulée sans particularité. Les échographies anténatales étaient normales. La patiente 7 est née à 39 SA par voie basse après une mise en travail spontanée, avec une présentation céphalique. Dès les premières minutes de vie, elle a présenté un malaise avec cyanose ayant nécessité une ventilation au masque et un massage cardiaque externe, qui ont permis une récupération rapide, mais elle a rapidement présenté un deuxième arrêt cardiorespiratoire ayant conduit à un nouveau massage cardiaque externe et une intubation oro-trachéale. Sur le plan neurologique, elle présentait une hypotonie majeure, une faible réactivité, une absence de motricité spontanée, des rétractions articulaires des quatre membres, une amyotrophie, une absence de

réflexes ostéotendineux, une absence de réflexes de succion et de déglutition, un cri faible, des fasciculations de la langue. La motricité de la face était préservée, le contact visuel était de bonne qualité, ainsi que la poursuite oculaire. Les mensurations de naissance étaient normales. Sur le plan morphologique, elle présentait un micrognathisme, un palais ogival et des oreilles bas implantées. Le bilan infectieux et métabolique étaient négatifs. L'échographie transfontanellaire et l'électroencéphalogramme étaient normaux. Le taux de CPK plasmatique était à 211 UI/L. L'électromyogramme a mis en évidence une absence d'activité musculaire. Aucune réponse n'a été mesurée à l'enregistrement des vitesses de conduction motrice. En revanche, les vitesses de conduction et l'amplitude de réponse sensibles étaient normales. L'échographie cardiaque était normale. L'évolution a été marquée sur le plan respiratoire par une absence de mouvements respiratoires spontanés et une hypoxie réfractaire avec des atelectasies bilatérales. L'hypothèse d'une dysplasie alvéolo-capillaire a été infirmée par l'analyse anatomopathologique d'une pièce de biopsie pulmonaire. La patiente a présenté des épisodes de désaturation et de bradycardie à chaque tentative de déventilation. L'analyse moléculaire a confirmé le diagnostic de SMA par la mise en évidence d'une délétion homozygote du gène *SMN1*. La patiente était porteuse d'une seule copie du gène *SMN2*. Elle est décédée à 23 jours de vie, suite à un malaise avec échec des manœuvres de réanimation.

Patient 8

Le patient 8 est le premier enfant d'un couple non apparenté d'origine turque. Sur le plan familial, on note un antécédent d'amyotrophie spinale proximale de type I chez un cousin de la mère, décédé à 2 mois de vie. La grossesse, pour le patient 8, a été marquée par l'absence de visualisation de mouvements actifs fœtaux à l'échographie du troisième trimestre. La mère a été hospitalisée pendant quatre jours, au cours desquels plusieurs échographies ont été réalisées, qui ont mis en évidence des mouvements actifs fœtaux. Aucune anomalie morphologique n'a été observée. La grossesse a été poursuivie. Par ailleurs, les échographies des premier et deuxième trimestres étaient sans particularité. L'accouchement a eu lieu à 39 SA par césarienne pour non-progression du travail, 14 heures après la rupture de la poche des eaux et une mise en travail spontané. Le liquide était d'abondance normale et la présentation céphalique. A la naissance, le patient 8 ne présentait aucun mouvement spontané. Dans un premier temps, la ventilation au Néopuff a permis une amélioration transitoire, mais dès l'arrêt de la ventilation une aggravation a été constatée avec la réapparition d'une cyanose et une absence de mouvements respiratoires spontanés efficaces. L'enfant a donc rapidement été intubé. Sur le plan neurologique, il présentait une hypotonie

importante, une absence de mouvements spontanés des membres, une abolition des réflexes ostéotendineux, des rétractions principalement au niveau des genoux et des mains, des fasciculations de la langue. Le contact oculaire était présent mais le suivi oculaire altéré. Le poids de naissance était de 3 230 g (50^{ème} p). Il présentait par ailleurs une kératose pileuse et une pilosité excessive de la région lombaire. L'échographie cardiaque, l'échographie transfontanellaire, l'échographie médullaire et l'échographie abdominale n'ont pas révélé d'anomalie. Le dosage de CPK plasmatique était normal (89 UI/L). Le diagnostic de SMA a été confirmé par l'analyse moléculaire qui a mis en évidence une délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN1* et la présence d'une seule copie du gène *SMN2*. Sur le plan respiratoire, l'évolution a été marquée par une majoration des besoins en oxygène et des besoins ventilatoires, un encombrement bronchique important puis des épisodes répétés de bradycardies. Le patient 8 est décédé à 13 jours de vie.

Patient 9

La patiente 9 est le deuxième enfant de parents non apparentés. Le premier enfant du couple est une fille bien portante. Il n'y a pas d'antécédent familial de maladie neuromusculaire. La grossesse s'est déroulée sans particularité, en dehors d'une position en siège et d'une diminution des mouvements actifs fœtaux ressentie par la mère en comparaison à la grossesse précédente, et marquée au cours du dernier mois de grossesse. La mère s'est présentée à la maternité au terme de 36 SA et 2 jours après une chute de sa hauteur. L'examen a mis en évidence une diminution franche des mouvements actifs fœtaux et une anomalie du rythme cardiaque fœtal qui ont conduit à réaliser une extraction par césarienne à 36 SA et 2 jours. A la naissance, la patiente 9 ne présentait aucun mouvement respiratoire, elle a été immédiatement ventilée au masque puis intubée à trois minutes de vie. L'examen neurologique mettait en évidence une hypotonie, une absence de mouvements spontanés, une absence de réflexes ostéotendineux, une absence de réflexes de succion et de déglutition, une absence de grasping, des rétractions des coudes, des poignets et des doigts, avec une main botte à gauche et une atrophie musculaire globale. Le contact et la poursuite oculaire étaient préservés, avec un regard intense. Elle présentait par ailleurs des œdèmes des mains et des pieds. Les mensurations étaient à 2 557 g (10-25^{ème} p), 51,3 cm (90^{ème} p) et 32,9 cm de périmètre crânien (50^{ème} p). La radiographie thoracique a mis en évidence des côtes grêles. L'échographie transfontanellaire et l'électroencéphalogramme étaient normaux. Le dosage de CPK plasmatique était normal (240 UI/L). L'évolution a été marquée par un encombrement respiratoire important avec un épisode d'atélectasie du poumon droit, de nombreux épisodes de désaturations et de bradycardies. L'analyse moléculaire a confirmé le diagnostic d'amyotrophie spinale proximale à 5

jours de vie, avec un génotype 0SMN1/1SMN2. Par la suite, une prise en charge palliative a été mise en place. Une analgésie-sédation a été instaurée à petites doses et l'enfant est décédée à 9 jours de vie, en présence de ses parents.

Concernant la période anténatale, la clarté nucale avait été mesurée à 1,8 mm à 13 SA et 3 jours et le risque combiné de trisomie 21 au premier trimestre était calculé à 1/8168. La diminution des mouvements actifs fœtaux, rapportée par la mère, n'a pas été objectivée sur les échographies réalisées à 13 SA et 3 jours, 22 SA et 3 jours, 29 SA et 5 jours et 31 SA et 4 jours. Une quantité de liquide amniotique normale a été notée au deuxième et au troisième trimestre. Les trois segments des quatre membres étaient mobiles au premier et au deuxième trimestre. Aucune anomalie morphologique n'a été observée. La croissance était satisfaisante.

Patient 10

La patiente 10 est le premier enfant du couple. Il n'a pas été rapporté d'antécédent familial de maladie neuromusculaire. Les mouvements actifs fœtaux ont été perçus par la mère tout au long de la grossesse. La patiente 10 est née à 40 SA et 6 jours, par césarienne en raison d'une présentation par le siège et d'anomalies du rythme cardiaque fœtal. A la naissance, elle a présenté une détresse respiratoire ayant nécessité une aspiration des voies aériennes supérieures et une mise sous CPAP nasale. Sur le plan neurologique, il a été noté d'emblée une hypotonie globale majeure, une faiblesse musculaire importante, incluant la face, avec quelques mouvements possibles uniquement au niveau des membres supérieurs, une abolition des réflexes ostéotendineux. Le contact visuel et la poursuite oculaire étaient préservés. Elle présentait par ailleurs un retard de croissance intra-utérin important avec un poids de 1 560 g (<3^{ème} p), une taille à 44 cm (<3^{ème} p) et un périmètre crânien à 31,5 cm (3-10^{ème} p) et un micrognathisme. Il a rapidement été observé des troubles de succion et déglutition, des fasciculations de la langue, une hypersudation. L'échographie cardiaque a mis en évidence une communication interauriculaire de type ostium secundum. L'évolution a été marquée par une aggravation sur le plan respiratoire avec persistance d'une hypercapnie importante et survenue de désaturations fréquentes, nécessitant la mise en place d'une ventilation assistée à 10 jours de vie. Le diagnostic de SMA a été rapidement évoqué et confirmé par la mise en évidence d'une délétion homozygote du gène *SMN1*. L'analyse a mis en évidence la présence d'une seule copie du gène *SMN2*. La patiente est décédée à 18 jours de vie. Le bilan a comporté par ailleurs une échographie transfontanellaire, un bilan métabolique (chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires, chromatographie des acides organiques urinaires, dosage d'ammoniémie, dosage des acides gras à très longue chaîne), une recherche en génétique moléculaire du syndrome de Prader-

Willi ainsi qu'une recherche en génétique moléculaire de la dystrophie myotonique de Steinert chez la mère. Ces examens n'ont pas mis en évidence d'anomalie.

Patient 11

La patiente 11 est le premier enfant d'un couple non apparenté, sans antécédent familiaux particuliers. Elle est née à 38 SA et 5 jours par césarienne en raison d'un bassin étroit. Elle a présenté à la naissance une détresse respiratoire ayant nécessité la mise en place d'une ventilation assistée à 30 minutes de vie. Sur le plan neurologique, elle présentait une hypotonie globale majeure, un déficit musculaire sévère, épargnant la face, une absence de réflexes ostéotendineux, une absence de succion/déglutition, une limitation de l'extension des doigts et un flessum des genoux. Le contact oculaire était fluctuant. Les mensurations étaient à 2 750 g (10-50^{ème} p), 50 cm (50-90^{ème} p) et 31,5 cm de périmètre crânien (5^{ème} p). Sur le plan morphologique, elle présentait de multiples anomalies avec des fentes palpébrales étroites, une base du nez large, un microrétrognathisme, un palais ogival, des oreilles asymétriques, un aspect infiltré de la peau, avec un excès de peau au niveau du cou, une hypoplasie des ongles des pieds, un hirsutisme, une hypertrophie clitoridienne, un anus antéposé, une fossette sacrococcygienne, un thorax étroit, des mamelons ombiliqués, un chevauchement des sutures et des anomalies des membres avec un pouce dupliqué à droite, une insertion basse du cinquième rayon de la main droite et un aspect grêle du poignet droit. L'évolution a été marquée par une dépendance prolongée à la ventilation mécanique, des épisodes d'atélectasie à bascule et de bradycardies sinusales suite à des épisodes d'encombrement respiratoire. L'échographie cardiaque a mis en évidence une communication interventriculaire pérимembraneuse de petite taille. L'IRM cérébrale, l'électroencéphalogramme, l'échographie transfontanellaire, l'échographie abdomino-rénale étaient sans particularité. Le bilan a comporté un caryotype standard, une CGH array, une recherche de syndrome de Prader-Willi, de maladie de Fanconi, de syndrome de Smith-Lemli-Opitz, de CDG syndrome, des points redox, des chromatographies des acides aminés plasmatiques et urinaires et des acides organiques urinaires, une étude des enzymes peroxysomales et un dosage d'acides gras à très longue chaîne. Ces examens n'ont pas mis en évidence d'anomalie. Le dosage de CPK plasmatique était normal, la biopsie musculaire a mis en évidence une myélinolyse importante. Devant la sévérité du pronostic, après discussion multidisciplinaire et entretien avec les parents, l'enfant a été déventilée. Elle est décédée à 28 jours de vie. Le diagnostic de SMA a été confirmé par l'analyse moléculaire, qui a mis en évidence un génotype *0SMN1/1SMN2*.

Concernant la période anténatale, les échographies réalisées à 12 SA et 5 jours, 30 SA, 33 SA et 4 jours étaient normales. Les mouvements actifs fœtaux ont été observés sur chacune de ces échographies, il n'a pas été noté d'anomalie de croissance ni d'anomalie morphologique. A l'échographie réalisée à 37 SA et 4 jours, il a été mis en évidence une microcéphalie, avec un diamètre bipariétal inférieur au troisième percentile.

Patient 12

La patiente 12 est le premier enfant d'un couple non apparenté. Il est rapporté un antécédent de fausse couche spontanée chez la mère. La grossesse pour la patiente 12, a été marquée par la mise en évidence d'une hyperclarté nucale à l'échographie du premier trimestre. Le caryotype fœtal a mis en évidence une inversion péricentrique du chromosome 9, sans anomalie associée. La mère a rapporté une diminution des mouvements actifs fœtaux aux alentours de 34-35 SA. L'accouchement a eu lieu à 37 SA par césarienne pour stagnation du travail, celui-ci ayant été déclenché après une rupture spontanée de la poche des eaux. Le liquide amniotique était en quantité normale. La présentation était céphalique. La patiente 12 a présenté à la naissance une détresse respiratoire ayant nécessité une intubation à 5 minutes de vie, après ventilation au masque et massage cardiaque externe. Sur le plan neurologique, l'examen a mis en évidence une hypotonie majeure, une abolition des réflexes ostéotendineux, des raideurs de toutes les articulations et une absence de motricité spontanée, avec atteinte de la face. Elle présentait par ailleurs un rétrognathisme, des œdèmes des extrémités aux membres inférieurs, un pli palmaire transverse unique. Le poids de naissance était normal à 2 900 g (25-50^{ème} p). L'évolution a été marquée par la survenue de désaturations et de bradycardies répétées. Le dosage de CPK plasmatique était normal, à 202 UI/L. L'électroencéphalogramme n'a pas mis en évidence d'anomalie. Le bilan métabolique (points redox, chromatographie des acides aminés plasmatiques, chromatographie des acides organiques urinaires, recherche de CDG syndrome) était normal. Les recherches en génétique moléculaire de la dystrophie myotonique de Steinert et du syndrome de Prader-Willi étaient négatives. L'échographie cardiaque était normale. L'électromyogramme a mis en évidence des signes de franche dénervation et des troubles de l'excitabilité et de la conduction nerveuse. L'analyse moléculaire a confirmé le diagnostic d'amyotrophie spinale proximale, avec un génotype 0SMN1/1SMN2. La patiente est décédée à 8 jours de vie suite à un arrêt des thérapeutiques actives.

Patient 13

La patiente 13 est le premier enfant d'un couple consanguin. La mère a eu un garçon d'une première union qui est bien portant. La grossesse, pour la patiente 13, s'est déroulée sans particularité. Les mouvements actifs fœtaux ont été perçus correctement tout au long de la grossesse. Elle est née par voie basse à 40 SA et 1 jour, avec des mensurations à 3 960 g (90^{ème} p), 53 cm (>90^{ème} p) et 36 cm de périmètre crânien (50-90^{ème} p). Elle n'a pas présenté de complication en période néonatale. Le développement psychomoteur était satisfaisant au cours du premier mois de vie. A partir de l'âge de 1 mois, les parents ont remarqué une diminution des mouvements des membres inférieurs et une chute des mains. A l'examen, à l'âge de 1 mois et demi, elle présentait une hypotonie globale et un déficit moteur proximal, caractérisé par une incapacité à soulever les jambes et les avants bras du plan du lit. La mobilité des extrémités était conservée. Les réflexes ostéotendineux étaient abolis. Elle présentait une respiration abdominale paradoxale, avec une saturation en oxygène conservée, des fasciculations linguales et une voix bitonale. Le contact visuel, la poursuite oculaire et la mobilité faciale étaient conservés. Le diagnostic d'amyotrophie spinale proximale a été évoqué d'emblée et confirmé par l'analyse moléculaire qui a révélé l'absence de l'exon 7 du gène *SMN1* et la présence d'une seule copie du gène *SMN2*. L'évolution a été marquée par des complications sur le plan nutritionnel et respiratoire. Elle été à nouveau hospitalisée à l'âge de 4 mois et demi pour une perte de poids dans un contexte de difficultés alimentaires et de troubles de la déglutition, compliqués d'une pneumopathie. Par la suite, elle a présenté des épisodes de polypnée avec une très faible ampliation thoracique puis de nombreux épisodes de malaises avec cyanose et désaturations, dans un contexte d'encombrement pulmonaire. Elle est décédée à l'âge de 5 mois et 11 jours.

4. DISCUSSION

Les observations de 13 patients porteurs d'un génotype 0SMN1/1SMN2 ont été collectées. Les patients 1 à 12 sont porteurs d'une SMA de type Ia. En effet, tous ces patients présentaient dès la naissance une hypotonie majeure et une faiblesse musculaire très sévère. De plus, onze de ces douze patients ont présenté d'emblée une détresse respiratoire sévère ayant nécessité la mise en place d'une ventilation mécanique dans les premières minutes de vie. Pour le patient 10, le recours à la ventilation artificielle a été nécessaire à 10 jours de vie, les capacités respiratoires ayant été relativement préservées initialement. Les principales caractéristiques de ces 12 patients sont rapportées dans le tableau 3. **Le patient 13 présente en revanche une SMA de type I classique (type Ib), avec des premiers signes observés à l'âge d'un mois, il ne sera donc pas inclus dans la suite de l'étude.**

D'autre part, dans le but de comparer ces observations à celles des patients atteints de SMA de type Ia déjà rapportées dans la littérature, **une revue de la littérature a été réalisée.** Les patients ont été sélectionnés sur les critères suivants :

- Délétion homozygote du gène *SMN1*
- Et détresse respiratoire à la naissance ayant nécessité une ventilation assistée dans les premières heures de vie, sans possibilité de sevrage par la suite
- Et/ou hypotonie sévère et/ou faiblesse musculaire globale majeure à la naissance.

Ainsi, **33 patients atteints de SMA de type Ia ont été répertoriés dans la littérature.** Il est à noter que dans certains cas, les données disponibles sont relativement limitées. Le tableau 4 résume les principales caractéristiques de ces patients. Les photographies de quelques-uns de ces patients sont présentées en annexe.

	Patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	Sexe	F	F	M	M	F	M	F	M	F	F	F	F	
PRENATAL	HCN	+	+	+	+	+	-	-	-	-	ns	-	+	
	Hydramnios	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ns	-	-	
	DMF	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	+	
	Malposition des extrémités	-	-	-	+	-	-	-	-	-	ns	-	ns	
	Malformation cardiaque	-	-	+	-	-	-	-	-	-	ns	-	ns	
ACCT	Terme (SA)	41+5	37+5	39+6	40+5	38+3	39+3	39	39	36+2	40+6	38+5	37	
	Siège	-	-	-	ns	+	-	-	-	+	+	ns	-	
	Césarienne	+	-	-	ns	+	-	-	+	+	+	+	+	
POSTNATAL	Intubation à la naissance	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	
	Hypotonie néonatale	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Motricité spontanée	f	f	f	f	-	-	-	-	-	f	-	-	
	Amyotrophie	ns	ns	ns	ns	ns	+	+	ns	+	+	ns	ns	
	Rétractions articulaires	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	
	Abolition des ROT	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Fasciculations linguales	+	ns	+	+	ns	ns	+	+	ns	+	ns	-	
	Troubles succion/déglutition	+	ns	+	ns	+	+	+	ns	+	+	+	ns	
	Motricité faciale	N	ns	ns	f	f	f	N	ns	N	-	N	f	
	Contact oculaire	N	N	N	N	f	-	N	N	N	N	f	ns	
	Oculomotricité	+	+	+	+	ns	-	+	-	+	+	ns	ns	
	Fractures	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ns
	Malformations th/pectus	-	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	ns
	Œdème des extrémités	+	ns	ns	+	+	ns	ns	ns	ns	+	ns	+	+
	Dysmorphie	+	+	ns	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+
	Malformation cardiaque	+	+	+	+	+	-	-	-	-	ns	+	+	-
	Age de décès (j)	33	16	10	8	27	16	23	13	9	18	28	8	
	GENOTYPE (<i>SMN1/SMN2</i>)	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	

Tableau 3 Caractéristiques des 12 patients de notre cohorte porteurs d'un génotype *0SMN1/1SMN2* et atteints de SMA de type Ia.

HCN : hyperclarté nucale, DMF : diminution des mouvements actifs fœtaux, ACCT : accouchement, ROT : réflexes ostéotendineux, th : thorax,

+ : présent, - : absent, ns : non spécifié, f : faible, N : normal

REFERENCES		Bürglen 1996	Devriendt 1996	Mulleners 1996	Bingham 1997	Rijhsinghani 1997	Korinthenberg 1997	Korinthenberg 1997	Korinthenberg 1997	Jong 1998	MacLeod 1999	Stiller 1999	Hergersberg 2000	Kuo 1999	Balslev 2001	El-Matary 2004	Garcia-C. 2004	Vaidla 2007	Nadeau 2007	Menke 2008	Rudnik-S. 2008	Rudnik-S. 2008	Rudnik-S. 2008	Rudnik-S. 2008	Parra 2011											
	Sexe	M	F	M	M	M	M	M	F	M	M	M	M	F	M	M	M	M	M	M	M	M	F	M	M	F	M	F	M	F	F	F	M			
PRENATAL	HCN	ns	ns	ns	+	ns	ns	ns	-	-	ns	ns	ns	ns	+	ns	ns	+	ns	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns								
	Hydramnios	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-	ns	+	-	+	+	+	-	-	ns	ns	ns	ns	ns	-	+	ns	+	+	ns	-	ns	+	+	+	-	ns		
	DMF	+	+	-	+	-	-	+	ns	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	ns	+	+	+	ns	+	+	+	+	+	ns	ns	ns	ns	
	Malposition des extrémités	ns	ns	ns	-	ns	ns	ns	-	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns							
	Malformation cardiaque	ns	ns	ns	-	ns	ns	ns	-	-	ns	ns	ns	ns	ns	-	ns	ns	ns	ns	ns	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns						
ACCT	Terme (SA)	ns	ns	ns	ns	ns	N	39	40	37	N	N	N	ns	37	41	36	39	40	ns	38	N	N	37	41	38	37	40	37	41	40	41	ns			
	Siège	ns	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns							
	Césarienne	ns	+	+	ns	ns	ns	ns	-	-	-	-	-	+	+	ns	ns	-	+	+	+	ns	-	-	+	+	ns									
PHENOTYPE POSTNATAL	Intubation à la naissance	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	ns	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	ns	
	Hypotonie néonatale	+	+	+	+	+	+	ns	+	ns	+	+	+	+	+	+	+	+	+	ns	+	+	+	ns	+	+	+	+	+	ns	ns	ns	ns	ns	+	
	Motricité spontanée	-	-	-	-	-	-	f	f	ns	f	f	f	-	-	f	f	f	f	ns	-	-	f	-	ns	-	f	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
	Amyotrophie	+	+	+	+	+	+	ns	ns	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	Rétractions articulaires	+	+	+	+	+	+	+	+	ns	+	+	+	+	+	+	-	+	ns	+	ns	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+
	Abolition des ROT	ns	+	+	ns	+	+	+	+	+	+	+	+	ns	+	+	ns	ns	+	+	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns						
	Fasciculations linguales	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	+	+	ns	+	+	+	+	+	+	+	ns	+	+	ns	ns	+	ns	ns	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	Troubles succion/déglutition	ns	ns	+	ns	ns	ns	ns	+	ns	+	ns	ns	ns	ns	ns	+	ns	ns	ns	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns						
	Motricité faciale	ns	ns	ns	ns	ns	ns	N	ns	ns	ns	f	f	f	N	-	ns	ns	N	f	ns	f	ns	ns	ns	N	N	N	ns	ns	ns	ns	ns	f	ns	
	Contact oculaire	ns	ns	N	ns	N	N	N	ns	N	ns	ns	ns	ns	ns	ns	N	ns	ns	N	N	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns						
	Oculomotricité	N	N	N	N	N	N	ns	ns	N	ns	f	f	f	N	ns	N	ns	N	N	ns	f	-	ns	ns	N	ns	ns	N	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	Fractures	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns						
	Malformation th/pectus	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-	+	ns	ns	ns	ns	ns	+	+	ns	ns	+	+	ns	+	ns	ns	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	Œdèmes des extrémités	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	ns	ns	+	ns	ns	ns	ns	+	ns	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	ns	ns	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	Dysmorphie	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	ns	ns	ns	ns	+	ns	ns	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	ns	ns	+	+	ns	ns	ns	ns	ns	
	Malformation cardiaque	ns	+	ns	ns	ns	ns	+	+	ns	-	ns	ns	ns	+	+	ns	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	+	+	-	+	+	+	ns	+	ns		
Age de décès (j)	8	6	1	25	11	13	25	14	30	61	21	28	2	ns	4	64	17	92	25	9	28	21	ns	ns	16	20	<30	4	9	11	18	122	14			
GENOTYPE (SMN1/SMN2)		0/ns	0/ns	0/ns	0/ns	0/ns	0/1	0/ns	0/ns	0/ns	0/ns	0/ns	0/ns	0/ns	0/ns	0/ns	0/ns	0/ns	0/ns	0/ns	0/ns	0/ns	0/ns	0/ns	0/1	0/ns	0/1	0/ns	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1		

Tableau 4 Caractéristiques des 33 patients de la littérature atteints de SMA de type Ia

4.1 Génotype 0SMN1/1SMN2

4.1.1 Fréquence du génotype 0SMN1/1SMN2

Le génotype 0SMN1/1SMN2 est particulièrement rare. **Dans la banque de données UMD-SMN1**, sur la période 1999-2013, le nombre total de cas de SMA confirmées sur des bases moléculaires pour lesquels le nombre de copies du gène SMN2 a été quantifié s'élève à 843. Parmi eux, seuls 19 patients étaient porteurs d'un génotype 0SMN1/1SMN2, soit **environ 2,3 % des patients atteints de SMA**.

D'autre part, **plusieurs études ont quantifié le nombre de copies du gène SMN2 dans des cohortes de patients atteints de SMA**. Ces études confirment la faible proportion du génotype 0SMN1/1SMN2. En effet, d'après ces études, le génotype 0SMN1/1SMN2 semble représenter **moins de 5%** des cas de SMA (tout type confondu). Dans l'immense majorité des cas, le génotype 0SMN1/1SMN2 est associé à une SMA de type I (Tableau 5). Le phénotype précis des patients de ces études n'est pas rapporté. Il n'est donc pas possible de déterminer la proportion de patients atteints de SMA de type Ia.

	SMA type I	SMA type II	SMA type III	Total
(Vitali <i>et al.</i> 1999)	0/5	0/7	0/5	0/17
(Gérard <i>et al.</i> 2000)	0/10	0/4	0/3	0/17
(Feldkötter <i>et al.</i> 2002)	13/188	0/110	0/77	13/375
(Mailman <i>et al.</i> 2002)	7/52	-	0/90	7/142
(Ogino <i>et al.</i> 2003)	3/16	0/8	0/4	3/28
(Cuscó <i>et al.</i> 2006)	4/16	2/14	0/15	6/45
(Zapletalová <i>et al.</i> 2007)	0/12	0/42	0/21	0/75
(Cobben <i>et al.</i> 2008)	3/29	-	-	3/29
(Petit <i>et al.</i> 2011)	4/45	0/23	0/33	4/101

Tableau 5 Fréquence du génotype 0SMN1/1SMN2 en fonction du type de SMA dans différentes études

4.1.2 Corrélation génotype-phénotype

La présentation clinique de 12 des 13 patients de notre série porteurs d'un génotype 0SMN1/1SMN2 correspond à une SMA de type Ia. Cependant, un des 13 patients est porteur d'une SMA de type I classique (type Ib) (patient 13). De la même manière, on note dans la

série de patients rapportés par Cuscó *et al.*, deux patients porteurs d'un génotype 0SMN1/1SMN2 présentant une SMA de type II (Cuscó *et al.* 2006) (Tableau 5). Cela signifie qu'**exceptionnellement le génotype 0SMN1/1SMN2 peut être associé à un phénotype moins sévère**. Il est établi que la corrélation entre le nombre de copies du gène SMN2 et la forme clinique de la SMA n'est pas stricte. En effet, un nombre de copies du gène SMN2 donné peut être associé à différents types de SMA (Feldkötter *et al.* 2002) (Tableau 2). Ces variations de sévérité pourraient être liées à des gènes modificateurs ou à la présence de variations dans le gène SMN2 atténuant le phénotype, comme l'ont montré Vezain *et al.* En effet, ces auteurs ont identifié, chez un patient atteint de SMA de type III et porteur de seulement 2 copies du gène SMN2, une variation rare du gène SMN2, c.859G>C, qui réduit la sévérité clinique de la SMA en induisant l'inclusion de l'exon 7 (Vezain *et al.* 2010).

Concernant les patients de la littérature porteurs d'une SMA de type Ia, le nombre de copies du gène SMN2 n'est le plus souvent pas rapporté. Seuls quelques auteurs (Devriendt *et al.* 1996) (García-Cabezas *et al.* 2004) (Nadeau *et al.* 2007) (Rudnik-Schöneborn *et al.* 2008) (Parra *et al.* 2011) rapportent une quantification du nombre de copies du gène SMN2 chez leurs patients. **Ces huit patients atteints de SMA de type Ia sont porteurs d'une seule copie du gène SMN2 (génotype 0SMN1/1SMN2).**

Rudnik-Schöneborn *et al.* ont rapporté 66 patients porteurs d'une SMA de type I pour lesquels le nombre de copies du gène SMN2 a été quantifié. Les quatre patients porteurs d'un génotype 0SMN1/1SMN2 étaient porteurs d'une SMA de type Ia (Rudnik-Schöneborn *et al.* 2009). Les quatre patients de la série de Petit *et al.* porteurs d'une seule copie du gène SMN2 étaient porteurs d'une SMA de type I sévère, avec un décès précoce entre 1 jour et 11 mois de vie (Petit *et al.* 2011).

Ces observations suggèrent l'existence d'une forte corrélation entre le type Ia et le génotype 0SMN1/1SMN2.

4.2 Etude des caractéristiques des patients atteints de SMA de type Ia

4.2.1 Données épidémiologiques

Sex-ratio

De manière générale, il n'est pas observé de déséquilibre du sex-ratio dans la SMA. En effet, le sex-ratio calculé à partir de 1 538 patients de la banque de données UMD-SMN1, tous types confondus est de 1,12.

Le sex-ratio H:F pour les 13 patients de notre étude, recrutés sur le génotype *0SMN1/1SMN2* est de 0,44. Le sex-ratio H:F pour les patients de la littérature porteurs d'une SMA de type Ia, est de 2,67.

Ce déséquilibre du sex-ratio pourrait résulter d'une sévérité de la SMA différente chez les garçons par rapport aux filles. En effet, les deux cohortes de patients sont recrutées sur des critères différents. Dans notre travail, chez les patients porteurs du génotype *0SMN1/1SMN2*, il est observé une prédominance de filles. Parmi ces patients, le seul patient porteur d'une forme moins sévère de SMA (type Ib) est une fille (patiente 13). En revanche, dans le groupe de patients porteurs d'une SMA de type Ia issus de la littérature, donc recrutés sur des critères cliniques, il existe une nette prédominance de garçons. Le déséquilibre du sex-ratio observé dans ces formes très précoces de SMA pourrait être expliqué par l'existence d'une sévérité plus importante de la SMA chez les garçons à l'origine, d'une part de formes létales associées au génotype *0SMN1/1SMN2* et d'autre part d'une plus grande proportion de garçons au sein des formes les plus sévères de SMA. Il est d'ailleurs intéressant de noter qu'à l'autre extrémité du spectre phénotypique, les personnes asymptomatiques décrites avec un génotype *0SMN1/4SMN2* sont dans la grande majorité des cas de sexe féminin (Oprea *et al.* Science 2008) (Jedrzejowska *et al.* 2008) (Bernal *et al.* 2011). Ces observations suggèrent l'existence d'un gène modificateur sexe-dépendant.

Toutefois, compte-tenu de la petite taille de ces cohortes, il est possible que les déséquilibres du sex-ratio soient le fruit du hasard.

Parmi les 45 patients atteints de SMA de type Ia, il ne semble pas exister de différence de sévérité entre les garçons et les filles. La moyenne de survie est de 22,8 jours chez les garçons et 22,4 jours chez les filles.

Antécédents familiaux

Dans notre cohorte, un antécédent familial de SMA est rapporté pour un patient (patient 8). Il s'agissait d'une SMA de type I chez un cousin de la mère du patient. Pour un patient de la littérature, il est rapporté un antécédent familial de SMA de type I chez la sœur de la mère (Devriendt *et al.* 1996). Compte-tenu de la fréquence importante des hétérozygotes dans la population générale, il est naturel de trouver, dans de rares cas, des antécédents familiaux de SMA dans d'autres branches familiales.

Les patients rapportés par Korinthenberg *et al.* appartiennent à la même fratrie (Korinthenberg *et al.* 1997). Ces trois patients présentent une SMA de type Ia, avec une présentation clinique relativement homogène. Pour trois autres patients de la littérature, il est rapporté une récurrence de SMA pour une autre grossesse du couple, qui s'est terminée dans les trois cas par une interruption médicale de grossesse. Ces trois fœtus présentaient des signes en période anténatale, faisant supposer l'existence d'une forme très sévère de SMA, du même type que celle déjà observée dans la fratrie (Rijhsinghani *et al.* 1997) (Menke *et al.* 2008) (Parra *et al.* 2011). L'**homogénéité de la présentation clinique au sein de la fratrie** est attendue. En effet, le gène *SMN2*, qui est le principal gène modificateur, est localisé à proximité immédiate du gène *SMN1*. Au sein d'une même fratrie, tous les enfants qui héritent les allèles morbides de leurs parents, héritent du même nombre de copies du gène *SMN2*.

Pour un autre patient de la littérature, il est rapporté un décès à la naissance d'un frère né à 24 SA avec des rétractions articulaires. Il n'y a pas de renseignements supplémentaires concernant cet enfant (Bingham *et al.* 1997).

Des antécédents de **fausses couches** sont rapportés pour les parents de trois patients de notre série et deux patients de la littérature. Un antécédent de deux fausses couches à un terme précoce est rapporté chez les parents des patients 5 et 6. Pour les parents du patient 12, un antécédent de fausse couche est rapporté, dont le terme n'est pas précisé. MacLeod *et al.* rapportent un antécédent de fausse couche à un terme précoce (6 SA) pour les parents de deux patients de leur étude (MacLeod *et al.* 1999). Compte-tenu du terme très précoce de ces fausses couches et de la fréquence élevée des fausses couches spontanées précoces dans la population générale, il n'est pas certain que les fausses couches soient en lien avec la SMA.

Consanguinité

Il existe une notion consanguinité chez les parents pour un seul des cas de notre cohorte (patiente 13). Il n'est pas rapporté de consanguinité pour les patients de la littérature. La fréquence importante des hétérozygotes dans la population générale explique que la consanguinité n'est pas un facteur déterminant pour la survenue de cette maladie de transmission autosomique récessive.

4.2.2 Phénotype postnatal

4.2.2.1 Présentation clinique

4.2.2.1.1 Présentation neurologique

A la naissance, les signes neurologiques retrouvés de façon constante chez les patients de notre cohorte sont une **hypotonie majeure** (n=12/12), une **motricité spontanée absente ou extrêmement limitée** au niveau des extrémités (n=12/12), une **absence de réflexes ostéotendineux** (n=12/12). La faiblesse musculaire s'accompagne d'une abolition des réflexes archaïques (7/7). L'existence d'une **amyotrophie**, de **fasciculations linguales** et d'une **attitude en grenouille** semblent également faire partie de la présentation neurologique (respectivement n=4/4, n=6/7 et n=5/6). Concernant les 33 patients de la littérature, la présentation neurologique est globalement homogène et l'association de ces mêmes signes est retrouvée chez la majorité des patients : hypotonie majeure (n=25/25), motricité spontanée absente ou extrêmement limitée (n=25/25), absence de réflexes ostéotendineux (n=16/16), amyotrophie (n=8/8) et fasciculations linguales (n=14/14). Une attitude en grenouille est rapportée dans deux cas (Vaidla *et al.* 2007), (García-Cabezas *et al.* 2004). Ces signes neurologiques correspondent à ceux observés dans la SMA de type I classique à un stade avancé et sont le reflet de l'**atteinte des motoneurons de la corne antérieure de la moelle épinière**.

Chez la grande majorité des patients de notre cohorte (n=11/12) et des patients de la littérature (n=28/31), il existe dès la naissance une **détresse respiratoire sévère avec absence de mouvements respiratoires, nécessitant d'emblée une assistance ventilatoire**. Ces enfants restent par la suite dépendants de la ventilation artificielle. Cette insuffisance respiratoire, d'emblée sévère, est secondaire à la faiblesse des muscles respiratoires accessoires mais aussi à un certain degré d'hypoplasie pulmonaire (Cunningham and Stocks 1978).

L'**atteinte de la succion et de la déglutition** semble constante (n=8/8 dans notre cohorte et n=5/5 dans la littérature). Une **diminution de la motricité faciale** est fréquemment observée (n=6/10 dans notre cohorte et 6/12 dans la littérature). **L'oculomotricité est le plus souvent préservée** (normale chez 7/9 patients de notre cohorte et 13/18 patients de la littérature). Une atteinte de l'oculomotricité a été observée chez les trois patients de la même fratrie rapportés par Korinthenberg *et al.* (Korinthenberg *et al.* 1997) et chez les patients rapportés par Kuo *et al.* et Hergersberg *et al.* (Kuo *et al.* 1999) (Hergersberg *et al.* 2000). Une faiblesse du cri a été rapportée chez deux patients (patient 7) (MacLeod *et al.* 1999). Ces signes correspondent à l'**atteinte du tronc cérébral**, également observée dans les autres formes de SMA, le plus souvent les formes les plus sévères (Petit *et al.* 2011).

Un patient présentait une hypersudation (patient 10), en rapport avec des **troubles vasomoteurs** fréquemment rencontrés dans d'autres formes de SMA (Chabrol *et al.* 2010). Ces troubles vasomoteurs, relevant probablement d'une dysrégulation neurovégétative, pourraient être l'expression également d'une atteinte tronculaire.

La majorité des patients de notre cohorte (n=8/11) ont un **contact visuel préservé**. Le contact visuel est qualifié de vif, très bon ou intense dans la moitié des cas. Pour les patients de la littérature, la présence d'un contact oculaire est rapportée dans n=8/8 cas. La présence d'un contact visuel de bonne qualité témoigne de l'intégrité des fonctions supérieures, comme il est observé dans les autres formes de SMA. Cependant, pour trois patients de notre cohorte, une altération du contact oculaire est rapportée. Pour un de ces patients (patient 11), la présence de plusieurs malformations associées (malformations ano-génitales, anomalies des extrémités), font suspecter l'existence d'une seconde affection. Compte tenu de la possibilité d'une souffrance cérébrale néonatale (liée notamment aux troubles ventilatoires), la constatation éventuelle d'une altération du contact visuel doit faire évoquer de principe qu'il puisse être l'expression d'un surhandicap.

Le taux de **CPK** (créatine phosphokinase) plasmatique est le plus souvent normal ou très légèrement augmenté (moins de cinq fois la normale).

L'électromyogramme, lorsqu'il est réalisé, met en évidence un **tracé neurogène** avec des **signes de dénervation** (patient 4) (Bingham *et al.* 1997) (Jong, Chang, and Wu 1998) (Rijhsinghani *et al.* 1997) (Mulleners *et al.* 1996), comme il est classiquement décrit dans la SMA. Cependant, **pour plusieurs patients, une altération des vitesses de conduction motrice est également observée** (patients 1, 7 et 12). **Dans certains cas, une altération des vitesses de conduction sensitive est associée** (Korinthenberg *et al.* 1997), (Vaidla *et al.*

2007), (MacLeod *et al.* 1999), (García-Cabezas *et al.* 2004) (El-Matary *et al.* 2004) (Kuo *et al.* 1999), (Hergersberg *et al.* 2000). La présence d'une neuropathie a été confirmée par l'analyse histologique du nerf chez plusieurs patients (Korinthenberg *et al.* 1997) (Hergersberg *et al.* 2000). Il est intéressant de noter que l'atteinte sensitive était initialement considérée comme un critère d'exclusion pour le diagnostic de SMA (Munsat 1991), (Munsat and Davies 1992).

4.2.2.1.2 Arthrogrypose et séquence d'akinésie fœtale

L'**arthrogrypose** est définie par la présence de **rétractions articulaires affectant au moins deux articulations dans des régions différentes**. Son incidence est estimée à 1/3000 naissances vivantes. Elle est liée à une diminution des mouvements fœtaux (Hall 1985) (Bamshad, Van Heest, and Pleasure 2009). De très nombreuses causes peuvent être à l'origine d'une arthrogrypose, telles que des causes neurologiques (anomalies du système nerveux central de diverses origines (chromosomique, infectieuse, vasculaire), neuropathie périphérique), des maladies neuromusculaires (dystrophie myotonique de Steinert, anomalie de la jonction neuromusculaire, dystrophie musculaire congénitale, myopathies congénitales, syndromes d'arthrogryposes distales, affections mitochondriales, amyoplasie), des maladies du tissu cutané et conjonctif ou du cartilage (dysplasies squelettiques, dermopathie restrictive, ichtyose d'Harlequin, syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers Danlos, syndrome de Larsen, syndrome de Beals), une compression intra-utérine, ou une exposition maternelle à des infections ou des tératogènes (Rink 2011) (Chabrol *et al.* 2010).

Le développement du fœtus au cours de la grossesse est dépendant de la présence de mouvements fœtaux. Une limitation de ces mouvements, quelle qu'en soit la cause, peut être à l'origine d'une arthrogrypose mais également d'autres anomalies morphologiques fœtales, regroupées sous le terme de **séquence d'akinésie fœtale**. La séquence d'akinésie fœtale associe de manière variable des rétractions articulaires, une anomalie de quantité de liquide amniotique, un retard de croissance intra-utérin, une hypoplasie pulmonaire, des pterygia, une dysmorphie craniofaciale (hypertélorisme, racine du nez large, pointe du nez déprimée, micrognathisme, palais ogival, fente palatine, cou court, oreilles bas implantées, en rotation postérieure et mal ourlées), une hyperclarté nucale, une infiltration des téguments, un lymphœdème, des os fins prédisposant aux fractures (Hall 1986) (Hammond and Donnemfeld 1995).

Initialement, la présence d'une arthrogrypose était considérée comme un critère d'exclusion pour le diagnostic de SMA (Munsat 1991). Cependant, plusieurs auteurs ont rapporté des diagnostics de SMA, confirmés par l'analyse moléculaire, chez des patients avec arthrogrypose. En 1996, Bürglen *et al.* ont identifié pour la première fois une délétion homozygote du gène *SMN1* chez des patients porteurs d'une arthrogrypose multiplexe congénitale. Ces six patients présentaient des rétractions touchant au moins deux régions du corps, concernant aussi bien les articulations proximales que distales et touchant un nombre variable d'articulations, avec une sévérité variable en fonction des patients. Ces patients présentaient une SMA de type Ia avec une détresse respiratoire et une hypotonie sévère à la naissance (Bürglen *et al.* 1996).

Dans notre cohorte, des rétractions articulaires ont été observées chez 11 des 12 patients étudiés. Elles touchent des territoires et un nombre d'articulations variées, allant d'un seul territoire atteint (patiente 5) à des rétractions diffuses des articulations des quatre membres (patients 6 et 12). Des articulations fixées dans des positions anormales sont rapportées dans seulement deux cas et dans un seul territoire : pied en varus fixé chez le patient 4 et main botte chez le patient 9. Il est à noter que pour le patient 4, qui a présenté un pied en varus fixé, il existait un antécédent de pieds varus réductibles chez le frère, par ailleurs bien portant. **La plupart des patients atteints de SMA de type Ia rapportés dans la littérature sont porteurs de rétractions articulaires (n=27/30).** Ces rétractions touchent un nombre variable d'articulations dans différents territoires. Dans la très grande majorité des cas, ces rétractions ne sont pas associées à des déformations articulaires. Seuls quelques patients avec des déformations articulaires sont décrits : déformations modérées des chevilles et des poignets chez un patient (MacLeod *et al.* 1999), pieds bots bilatéraux chez un autre patient (Mulleners *et al.* 1996).

D'autre part, des **anomalies morphologiques faciales** ont été observés chez la majorité des patients de notre cohorte (n=8/11), ainsi que chez plusieurs patients de la littérature (n= 7/7). Le plus souvent, il s'agit d'un **microrétrognathisme** et/ou d'un **palais ogival isolés**. D'autres particularités morphologiques ont été rapportées, telles que des anomalies de position ou de morphologie des oreilles (patients 1, 4, 7 et 11), une base du nez large (patients 2 et 11), des fentes palpébrales orientées en haut et en dehors (patient 2), (Rudnik-Schöneborn *et al.* 2008), ou un épicanthus (patient 4), (MacLeod *et al.* 1999).

Des **œdèmes des extrémités** sont rapportés chez n=6/6 patients de notre cohorte et n=6/6 patients de la littérature. Chez certains patients, des œdèmes plus diffus sont observés

(Rijhsinghani *et al.* 1997) (Devriendt *et al.* 1996). Trois patients présentent un **excès de peau au niveau du cou** (patients 2 et 11) (MacLeod *et al.* 1999). Un **pli palmaire transverse unique** a été observé chez trois patients (patients 4, 5 et 12). Des **fractures** ont été rapportées chez trois patients de la littérature (MacLeod *et al.* 1999) (García-Cabezas *et al.* 2004) (Vaidla *et al.* 2007), aucune dans notre cohorte. Des **côtes grêles** sont rapportées chez le patient 9 ainsi que chez le patient rapporté par Hergersberg *et al.* (Hergersberg *et al.* 2000). Des **déformations thoraciques** sont observées chez deux patients de notre cohorte et 7 patients de la littérature. Une **hypotrophie** est notée chez deux patients de notre cohorte (n=2/12). Il n'est pas rapporté d'anomalie de croissance pour les patients de la littérature.

Des signes appartenant à la séquence d'akinésie fœtale sont donc présents chez la majorité des patients atteints de SMA de type Ia, avec en premier lieu une arthrogrypose, de sévérité variable mais dans la grande majorité des cas, sans désaxation articulaire. Des anomalies morphologiques sont fréquemment observées et sont dominées par un microrétrognathisme et un palais ogival, ainsi que des œdèmes des extrémités.

4.2.2.1.3 Malformations cardiaques

Sept des onze patients de notre cohorte ayant bénéficié d'une échographie cardiaque sont porteurs d'une malformation cardiaque. Un patient présente l'association d'une communication interauriculaire (CIA) et d'une communication interventriculaire (CIV), un patient est porteur d'une cardiopathie complexe associant une CIA postérieure, une CIV trabéculée et un isthme aortique étroit, un patient est porteur d'une CIV isolée. Les quatre autres patients présentent une CIA isolée. **Chez les patients porteurs d'une SMA de type Ia rapportés dans la littérature, 13 sont porteurs d'une malformation cardiaque (n=13/15).**

Comme l'arthrogrypose, la présence d'une atteinte cardiaque faisait initialement partie des critères d'exclusion pour le diagnostic de SMA (Munsat 1991). L'observation de malformations cardiaques chez les patients atteints de SMA a souvent été interprétée comme une association fortuite étant donné la fréquence relativement élevée des deux affections. Cependant, le taux de malformations cardiaques rapportées chez les patients atteints de formes sévères de SMA semble relativement important. **Ces observations suggèrent l'existence d'un lien causal.** Les malformations cardiaques les plus souvent observées sont des **anomalies septales** isolées. Elles représentent près de la moitié des malformations cardiaques observées chez les patients atteints de SMA. Les anomalies septales sont des malformations cardiaques relativement fréquentes. Leur prévalence est estimée à 4,1/1000

naissances vivantes (Garne 2006). Les autres anomalies fréquemment rapportées sont des **obstructions des voies d'éjection** et des **hypoplasies du cœur gauche**. D'autres types de malformations sont décrits plus rarement (Tableau 6).

Rudnik-Schöneborn *et al.*, dans une étude rétrospective portant sur 66 patients atteints de SMA de type I, ont suggéré l'existence d'une relation causale entre le faible nombre de copies du gène *SMN2* et l'existence d'une malformation cardiaque. Parmi les 4 patients rapportés porteurs d'une seule copie du gène *SMN2*, 3 présentaient une malformation cardiaque, à type d'anomalie septale (ces 3 enfants avaient par ailleurs un caryotype normal). Parmi les 56 patients porteurs de deux copies du gène *SMN2*, 6 étaient porteurs de malformations cardiaques mineures, spontanément résolutive (à type de foramen ovale perméable isolé, persistance du canal artériel isolée, foramen ovale perméable et septum hypertrophique, foramen ovale perméable et persistance du canal artériel, communication interventriculaire et persistance du canal artériel). Enfin, chez les 5 patients porteurs de 3 copies du gène *SMN2*, aucune malformation cardiaque n'a été documentée (Rudnik-Schöneborn *et al.* 2008).

Shababi *et al.* ont étudié des modèles murins de SMA à la recherche d'une atteinte cardiaque. Chez les souris porteuses des formes les plus sévères de SMA, ils ont mis en évidence au stade embryonnaire une diminution de l'épaisseur du septum interventriculaire et de la paroi du ventricule gauche. Des anomalies structurelles similaires ont également été observées après la naissance chez les souris porteuses de formes moins sévères de SMA. Ces souris présentent après la naissance une fibrose interstitielle et des marqueurs de stress oxydatif qui progressent avec l'âge (Shababi *et al.* 2010).

Rappelons enfin qu'il n'existe pas, dans la SMA, de cardiomyopathie primitive, contrairement à ce qui est observé pour d'autres maladies neuromusculaires (Palladino *et al.* 2011).

Une fréquence élevée de malformations cardiaques est observée chez les patients atteints de SMA de type Ia. Les malformations rapportées sont de différents types, les plus fréquentes étant les anomalies septales. Le lien causal n'est à ce jour pas établi

Patients	Type de SMA	Type de malformation cardiaque	Génotype
(Bürglen <i>et al.</i> 1995)	la-lb	CIA	ns
(Bürglen <i>et al.</i> 1995)	la-lb	CIA CIV	OSMN1
(Bürglen <i>et al.</i> 1995)	la-lb	Atrésie valve tricuspide, ventricule unique	OSMN1
(Bürglen <i>et al.</i> 1995)	la-lb	Coarctation aortique, CIA	ns
(Bürglen <i>et al.</i> 1995)	la-lb	Canal atrioventriculaire partiel	OSMN1
(Bürglen <i>et al.</i> 1995)	la-lb	Coarctation aortique	OSMN1
(Rudnik-Schöneborn <i>et al.</i> 1996)	la-lb	ns	OSMN1
(Rudnik-Schöneborn <i>et al.</i> 1996)	lb	CIV	OSMN1
(Rudnik-Schöneborn <i>et al.</i> 1996)	la-lb	CIV	OSMN1
(Devriendt <i>et al.</i> 1996)	la	CIV	OSMN1/1SMN2
(Mulleners <i>et al.</i> 1996)	la	Large CIA	OSMN1
(Mulleners <i>et al.</i> 1996)	III	Transposition des gros vaisseaux, ventricule unique, CIA, persistance du canal artériel	OSMN1
(Jong, Chang, and Wu 1998)	la	CIA, CIV	OSMN1
(MacLeod <i>et al.</i> 1999)	la	CIA	OSMN1
(MacLeod <i>et al.</i> 1999)	la	CIA, hypoplasie mitrale	OSMN1
(El-Matary <i>et al.</i> 2004)	la	CIV multiple, atrium commun, hypoplasie de l'arche aortique, coarctation aortique	OSMN1
(García-Cabezas <i>et al.</i> 2004)	la	CIA	OSMN1/1SMN2
(Cook, Curzon, and Milazzo 2006)	lb	Hypoplasie du cœur gauche	OSMN1
(Vaidla <i>et al.</i> 2007)	la	CIA	OSMN1
(Menke <i>et al.</i> 2008)	la	Hypoplasie du cœur gauche	OSMN1
(Menke <i>et al.</i> 2008)	ns (IMG)	Hypoplasie du cœur gauche	OSMN1
(Rudnik-Schöneborn <i>et al.</i> 2008)	la	Large CIA, CIV multiple, persistance du canal artériel	OSMN1/1SMN2
(Rudnik-Schöneborn <i>et al.</i> 2008)	la	Atrium commun, persistance du canal artériel	OSMN1/1SMN2
(Rudnik-Schöneborn <i>et al.</i> 2008)	la	Large CIA, CIV, ventricule droit dilaté	OSMN1/1SMN2
(Parra <i>et al.</i> 2011)	ns (IMG)	Hypoplasie du cœur gauche	OSMN1/1SMN2
(Ekici <i>et al.</i> 2012)	lb	Tétralogie de Fallot	OSMN1/2SMN2
Patient 1	la	CIA, CIV	OSMN1/1SMN2
Patient 2	la	Large CIA	OSMN1/1SMN2
Patient 3	la	CIA, CIV, isthme aortique étroit	OSMN1/1SMN2
Patient 4	la	CIA	OSMN1/1SMN2
Patient 5	la	CIA	OSMN1/1SMN2
Patient 10	la	CIA	OSMN1/1SMN2
Patient 11	la	CIV	OSMN1/1SMN2

Tableau 6 Malformations cardiaques congénitales rapportées chez les patients atteints de SMA. IMG : interruption médicale de grossesse, CIA : communication interauriculaire, CIV : communication interventriculaire, ns : non spécifié

4.2.2.1.4 Autres signes

D'autres signes sont rapportés dans de rares cas, pour lesquels le lien causal avec la SMA n'est pas évident.

Une hypoplasie unguéale est rapportée pour trois patients de notre cohorte (patients 1, 5 et 11) et un patient de la littérature (MacLeod *et al.* 1999). Des mamelons ombiliqués sont observés chez deux patients de notre cohorte (patients 2 et 11).

Deux patients sont porteurs d'anomalies cutanées à type de xérose cutanée (patient 5) et de kératose pileuse (patient 8).

Le patient rapporté par Rijhsinghani *et al.* est porteur d'une hypoplasie/agénésie du corps calleux et d'une atrophie cérébrale (Rijhsinghani *et al.* 1997). Il n'est pas rapporté de malformations cérébrales chez les autres patients atteints de SMA de type Ia. Cependant, il n'a le plus souvent pas été réalisé d'IRM cérébrale.

La patiente 11 présente plusieurs malformations associées, malformations ano-génitales, chevauchement des sutures du crâne et malformations des extrémités. La présence de ces malformations a fait suspecter l'existence d'une seconde affection, dont la cause n'a pas été identifiée.

4.2.2.2 Evolution

Dans la plupart des cas, la survie des patients atteints de SMA de type Ia n'excède pas un mois. La survie moyenne dans notre cohorte est de 15,5 jours (8 à 33 jours). Dans la plupart des cas (n=9/12), une limitation des soins de réanimation a été décidée suite au diagnostic de SMA. La survie moyenne des patients de la littérature est de 25 jours (1 à 122 jours). Une limitation des soins actifs est également rapportée pour la plupart des patients.

L'évolution de ces patients est marquée par des **complications respiratoires** à type d'**engorgement** et d'**atélectasies**, secondaires aux troubles de la déglutition et par la survenue de **bradycardies** et d'**épisodes d'hypoventilation** secondaires à l'atteinte des centres bulbaires (Wang *et al.* 2007), (Chabrol *et al.* 2010).

Pour un patient de notre cohorte (patient 10) et trois patients de la littérature (Jong, Chang, and Wu 1998), (MacLeod *et al.* 1999), une autonomie respiratoire initiale est rapportée. Ces patients n'ont pas eu recours à une ventilation assistée immédiatement après la naissance. Ils ont toutefois développé une détresse respiratoire sévère au cours de leur évolution. Ces trois

cas peuvent être considérés à la frontière entre le type Ia et le type Ib, rappelant que le spectre clinique de la SMA est un continuum. Un des patients rapporté par Rudnik-Schöneborn *et al.* présente une forme de SMA pouvant également être considérée à la limite entre le type Ia et le type Ib. En effet, ce patient a présenté une détresse respiratoire à la naissance ayant nécessité la mise en place d'une ventilation mécanique mais il ne présentait pas de rétractions articulaires et sa survie a été plus prolongée avec un décès à 122 jours de vie (Rudnik-Schöneborn *et al.* 2008).

Falsaperla *et al.* ont rapporté en 2001 une patiente porteuse d'une forme précoce de SMA, confirmée sur le plan moléculaire, avec arthrogrypose congénitale distale sévère, pour qui la survie a été prolongée. Cette patiente, née à 34 SA, a été intubée dans les premières minutes de vie. A 10 jours de vie, la ventilation mécanique a pu être interrompue. Les auteurs rapportent une patiente en vie à l'âge de 6 ans, sans assistance respiratoire, ayant acquis une tenue de tête à l'âge de 10 mois, mais n'ayant pas acquis la station assise. Cette patiente présente des rétractions articulaires distales, une hypotonie sévère, un déficit musculaire global épargnant la face, une absence de réflexes ostéotendineux, des fasciculations linguales, une scoliose, un pectus excavatum et un retard de langage. L'IRM cérébrale a mis en évidence une hypoplasie du corps calleux et une leucomalacie périventriculaire en rapport avec l'anoxie périnatale (Falsaperla *et al.* 2001). Dans cette observation, la cause de la détresse respiratoire initiale n'est pas précisée.

Chez les patients atteints de SMA de type I, une survie prolongée, au-delà de deux ans, est parfois observée et semble corrélée au nombre de copies du gène *SMN2* (Petit *et al.* 2011).

4.2.2.3 Diagnostics différentiels

La présentation clinique de la SMA de type Ia est relativement spécifique et l'analyse du gène *SMN1* permet une confirmation rapide du diagnostic.

Cependant, plusieurs types de maladies neuromusculaires peuvent se présenter en période néonatale avec une présentation proche de celle de la SMA de type Ia.

Les amyotrophies spinales non liées au gène *SMN1* se présentent également avec des signes d'atteinte du motoneurone.

- **L'amyotrophie spinale liée à l'X** (*X-linked spinal muscular atrophy* ou XL-SMA), dans sa forme la plus sévère, se manifeste dès la naissance par un tableau d'arthrogrypose avec des rétractions multiples, une hypotonie, une faiblesse musculaire avec abolition

des réflexes ostéotendineux et une atteinte respiratoire entraînant un décès dans les premiers mois de vie. Le contact visuel est préservé. Des fractures, des complications orthopédiques ainsi qu'une cryptorchidie peuvent être observées (Greenberg *et al.* 1988). La maladie est due à des mutations du gène *UBAI* localisé en Xp11.23 (Kobayashi *et al.* 1995).

- **L'amyotrophie spinale avec détresse respiratoire de type I** (*Spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1* ou *SMARD1*) se manifeste classiquement dans les premiers mois de vie par une hypotonie, un déficit moteur avec des réflexes ostéotendineux abolis et une arthrogrypose distale. Comme dans la SMA liée au gène *SMN1*, l'atteinte est évolutive et il existe une atteinte respiratoire sévère, mais celle-ci est d'origine diaphragmatique. Le contact visuel est préservé. La *SMARD1* se différencie de la SMA liée au gène *SMN1* par la topographie de la faiblesse musculaire, qui est initialement distale. Un retard de croissance intra-utérin, une neuropathie axonale et une dysautonomie peuvent être observés (Grohmann *et al.* 2003) (Eckart *et al.* 2012). La transmission est autosomique récessive, liée au gène *IGHMBP2*, localisé en 11q13.2-q13.4 (Grohmann *et al.* 2001).
- **L'amyotrophie spinale scapulopéronière** (*Scapuloperoneal spinal muscular atrophy* ou *SPSMA*) est caractérisée par une faiblesse et une atrophie progressive touchant les muscles scapulopéroniers et une paralysie laryngée (DeLong and Siddique 1992). Il existe une variabilité d'expression et des formes avec arthrogrypose congénitale ont été rapportées (Berciano *et al.* 2011). La maladie est due à des mutations du gène *TRPV4* en 12q24.1-q24.31 et se transmet sur un mode autosomique dominant (Deng *et al.* 2010).
- **L'amyotrophie spinale avec hypoplasie pontocérébelleuse** (*Pontocerebellar hypoplasia with spinal muscular atrophy* ou *PCH1*) est à l'origine, le plus souvent dès la naissance, d'une faiblesse musculaire généralisée, d'une hypotonie sévère, d'une arthrogrypose et d'une atteinte respiratoire. Les réflexes ostéotendineux sont vifs et il existe un retard de développement sévère avec une absence de contact visuel (Barth 1993) (Rudnik-Schöneborn *et al.* 2013). Il s'agit d'une maladie autosomique récessive due à des mutations du gène *EXOSC3* localisé en 14q32.2 (Wan *et al.* 2012).

La dystrophie myotonique de Steinert dans sa forme congénitale se manifeste en période néonatale par une hypotonie globale majeure avec une hypomobilité, des rétractions articulaires, des troubles de la succion/déglutition et une détresse respiratoire mettant en jeu le pronostic vital. La dystrophie myotonique de Steinert se caractérise par une atteinte de la face

et un aspect particulier de la bouche, en chapeau de gendarme. Les problèmes orthopédiques sont fréquents, à type de pieds bots, torticolis, cyphose, luxation de hanche (Chabrol *et al.* 2010). La transmission de la maladie est autosomique dominante, avec un phénomène d'anticipation. La transmission est maternelle (même si d'exceptionnels cas de transmission paternelle ont été décrits), la présence de signes cliniques chez la mère oriente le diagnostic mais ces signes peuvent être absents. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une expansion de triplets CTG en 3' du gène *DMPK* (Mahadevan *et al.* 1992).

Les syndromes myasthéniques congénitaux sont des affections hétérogènes sur le plan clinique et génétique. Les signes en période néonatale associent de manière variable une hypotonie, des rétractions articulaires, une atteinte respiratoire, une atteinte faciale et bulbaire, des éléments dysmorphiques (palais ogival, visage allongé) et une atteinte oculaire (ptosis, ophtalmoplégie) qui est évocatrice. Les signes cliniques sont fluctuants et aggravés par les infections. Plusieurs gènes codant pour différentes protéines de la jonction neuromusculaire sont impliqués dans les syndromes myasthéniques congénitaux. Les particularités cliniques, l'électromyogramme et l'étude de la réponse aux inhibiteurs de l'acétylcholine estérase permettent d'orienter le diagnostic (Abicht *et al.* 2012).

La myasthénie néonatale est secondaire au passage transplacentaire d'anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine maternels et concerne 10 à 15% des enfants de mère myasthénique. La maladie débute dans les premières heures de vie et les symptômes disparaissent en quelques jours à trois mois. La myasthénie néonatale est caractérisée par une faiblesse généralisée, des difficultés alimentaires, des difficultés respiratoires, une diplégie faciale (Namba, Brown, and Grob 1970). Il existe une forme fœtale, beaucoup plus rare, qui se manifeste par une arthrogrypose et est associée à un mauvais pronostic. La sévérité de l'atteinte chez le fœtus n'est pas liée à la sévérité de l'atteinte chez la mère, celle-ci pouvant être asymptomatique (Vincent *et al.* 1995).

Les dystrophies musculaires congénitales sont un groupe d'affections très hétérogènes sur le plan clinique et génétique. Elles peuvent se manifester par une faiblesse musculaire et une hypotonie à la naissance et, dans certains cas, s'associent à des rétractions articulaires, une atteinte respiratoire, une atteinte cognitive d'intensité variable, des malformations cérébrales et/ou oculaires et une élévation du taux de CPK plasmatique. Le diagnostic repose sur l'analyse histologique du muscle et les marquages immunohistochimiques (Mercuri and Muntoni 2012).

Les myopathies congénitales sont un groupe hétérogène de maladies neuromusculaires. Elles se manifestent le plus souvent à la naissance, par une hypotonie, une faiblesse musculaire globale avec une attitude en grenouille, une hyporéflexie, des éléments dysmorphiques (visage allongé, palais ogival), une atteinte respiratoire, bulbaire, faciale, un ptosis et une ophtalmoparésie, sans atteinte cognitive. Dans certains cas, il existe des signes d'immobilisme fœtal avec arthrogrypose. L'imagerie musculaire et la biopsie musculaire permettent dans certains cas d'orienter le diagnostic (North 2011). Certaines myopathies congénitales peuvent avoir une présentation proche de celle de la SMA de type Ia, comme la myopathie myotubulaire liée à l'X, la myopathie à némaline et la myopathie à central cores.

La neuropathie hypomyélinisante congénitale peut se manifester en période néonatale par une hypotonie sévère, une faiblesse musculaire, une aréflexie et une détresse respiratoire. Le diagnostic est basé sur l'étude des vitesses de conduction nerveuse. Des mutations *de novo* du gène *MPZ* sont le plus souvent en cause (Warner *et al.* 1996) (Sevilla *et al.* 2011).

Par ailleurs, un très grand nombre de causes différentes peuvent être à l'origine d'une hypotonie néonatale sévère, les plus fréquentes sont les infections materno-fœtales, les anomalies du système nerveux central (malformations cérébrales) et les anomalies chromosomiques (telles que la trisomie 21 et différents syndromes micro-délétionnels). Plus rarement il s'agit d'anomalies métaboliques (telles que le syndrome de Smith-Lemli-Opitz, le syndrome de Zellweger, la maladie de Pompe, des maladies mitochondriales) (Prasad and Prasad 2011). Dans la majorité des cas, la présence de signes cliniques ou biologiques associés ou l'existence d'un contexte particulier permettent d'orienter le diagnostic. Une hypotonie d'origine centrale sera évoquée en cas de troubles sensoriels et/ou d'atteinte des voies longues, et/ou d'anomalie du périmètre crânien. En cas de doute, la réalisation d'examen complémentaires tels qu'une IRM cérébrale et médullaire, un caryotype sanguin (ou CGH array) et un bilan métabolique peuvent permettre de préciser la cause de l'hypotonie.

L'ischémie médullaire anté- ou périnatale peut se manifester par une symptomatologie proche de celle de la SMA de type Ia, avec une quadriparésie néonatale, initialement flasque. L'histoire obstétricale, l'existence d'un mauvais contact oculaire en rapport avec une atteinte centrale souvent associée et la présence d'un syndrome sous-lésionnel permettent d'évoquer le diagnostic, qui sera confirmé par les examens neurophysiologiques et l'IRM médullaire (Chabrol *et al.* 2010).

Le syndrome de Prader-Willi est classiquement évoqué comme un diagnostic différentiel de la SMA chez le nouveau-né. En effet, le syndrome de Prader-Willi se manifeste à la naissance par une hypotonie sévère, des réflexes ostéotendineux faibles, des troubles de la succion. Cependant l'éveil est altéré et il existe des éléments dysmorphiques évocateurs (rétraction bitemporale, bouche aux coins tombants) et dans la majorité des cas, il n'y a pas d'atteinte respiratoire (Oiglane-Shlik *et al.* 2006). Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une anomalie de méthylation au locus du gène *SNRPN* en 15q11q13. Dans la très grande majorité des cas, il s'agit d'une anomalie génétique survenue *de novo*. Plusieurs mécanismes sont à l'origine d'un syndrome de Prader-Willi : délétion sur le chromosome d'origine paternelle, disomie uniparentale maternelle et rarement anomalie du centre de l'empreinte (Ledbetter *et al.* 1981) (Butler and Palmer 1983), (Nicholls *et al.* 1989), (Buiting *et al.* 2003).

4.2.3 Données obstétricales

Pour les 12 patients de notre cohorte, le terme moyen à l'accouchement est de 39 SA (36 SA et 2 jours – 41 SA et 5 jours). Dans la littérature, le terme moyen à l'accouchement est également de 39 SA (36 – 41 SA).

Une présentation par le siège est rapportée pour trois patients (n=3/10) de notre cohorte et deux patients de la littérature (n=2/2). **Le taux de présentation par le siège semble plus élevé que dans la population générale** où il est estimé à environ 4% (Ford *et al.* 2010).

Parmi les patients de notre cohorte, sept sont nés par césarienne (n=7/11). Les motifs des césariennes étaient (1) une non-progression du travail dans deux cas, (2) une présentation par le siège associée à une souffrance fœtale dans deux cas, (3) une absence de mise en travail en présence d'un col non favorable pour un déclenchement dans un contexte d'utérus cicatriciel, (4) une présentation par le siège et (5) une disproportion fœto-pelvienne. Pour un patient, une extraction instrumentale a été nécessaire en raison d'une non-progression du travail (patient 3). Dans la littérature, neuf césariennes sont rapportés (n=9/17), avec les motifs suivants : (1) présentation par le siège dans un contexte d'utérus cicatriciel ou de pelvis étroit dans deux cas (2) souffrance fœtale dans un cas et (3) utérus cicatriciel dans deux cas. Le motif de la césarienne est non précisé dans quatre cas. **Un taux important de césariennes est observé pour ces patients**, comparativement au taux moyen de césariennes dans la population générale qui varie entre 15% et 40% en fonction des pays (20% environ en France en 2007) (Declercq *et al.* 2011). **Dans la majorité des cas (9/12), sont en cause une présentation par le siège, une souffrance fœtale ou une non-progression du travail.**

4.2.4 Phénotype anténatal

4.2.4.1 Signes observés

4.2.4.1.1 Diminution des mouvements actifs fœtaux

La perception des mouvements actifs fœtaux (MAF) par la mère est une méthode ancienne d'évaluation du bien être fœtal (Sadovsky and Polishuk 1977). Les premiers mouvements actifs fœtaux commencent généralement à être perçus à partir de 18 à 20 semaines d'aménorrhée. Les MAF augmentent au cours de la grossesse pour atteindre un pic entre 29 et 38 SA, puis une diminution des MAF survient de manière physiologique au cours des deux dernières semaines de grossesse (Korszun *et al.* 2002). Il existe une variabilité de perception des mouvements en fonction des femmes. De plus, certains facteurs comme une obésité maternelle ou un placenta antérieur, peuvent réduire la perception des MAF (Tuffnell, Cartmill, and Lilford 1991). Les MAF peuvent être visualisés à l'échographie à partir de 8 SA (Rink 2011).

La perception d'une diminution des mouvements actifs fœtaux (DMF) est un motif fréquent de consultation au troisième trimestre de grossesse (Sergent *et al.* 2005). De nombreuses pathologies ont été associées à une DMF, telles qu'une insuffisance placentaire (Warrander and Heazell 2011), un oligoamnios (Sherer *et al.* 1996), des maladies neurodéveloppementales (Oiglane-Shlik *et al.* 2006), neuromusculaires (Reardon *et al.* 1993) (Abicht *et al.* 2012) ou cutanées (Hoffmann *et al.* 1993). La perception d'une DMF est associée à un risque accru de retard de croissance intra-utérin, de prématurité et mort fœtale *in utero* (Holm Tveit *et al.* 2009) (Stacey *et al.* 2011).

En raison du manque d'études randomisées, il n'existe pas de conduite à tenir définie en cas de DMF. Toutefois, il apparaît qu'une perception d'une DMF par la mère nécessite une consultation dans de brefs délais pour une évaluation du bien-être fœtal comportant un enregistrement du rythme cardiaque fœtal et une échographie obstétricale (Hofmeyr and Novikova 2012) (Sergent *et al.* 2005).

Une diminution des mouvements actifs fœtaux a été rapportée pour 7 des 12 patients de notre cohorte :

- Pour cinq d'entre eux, la DMF a été rapportée par les mères. Il s'agissait d'une première grossesse pour deux d'entre elles. La DMF a été notée entre le cinquième et le dernier

mois de grossesse. Dans deux cas, la DMF a été rapportée *a posteriori*. La DMF n'a été objectivée à l'échographie que pour la patiente 9, à 36 SA et 2 jours. Pour les quatre autres patients (patients 2, 5, 6 et 12), il n'y a pas de notion de DMF sur les échographies.

- Pour deux autres patients, une DMF a été visualisée à l'échographie, en l'absence de notion de perception d'une DMF par les mères. Pour le patient 4, l'échographie réalisée à 23 SA et 6 jours a mis en évidence des membres inférieurs un peu moins mobiles. Pour le patient 8, l'échographie du troisième trimestre a mis en évidence une DMF qui n'a pas été confirmée sur les échographies suivantes (Fig. 6).

Pour les cinq autres patients de notre étude, il n'y a pas de notion de DMF.

Pour les 33 patients de la littérature atteints de SMA de type Ia, une DMF a été rapportée dans 23 cas. Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'une donnée uniquement rapportée par les mères. Pour ces patients, la DMF a été notée entre 26 et 36 SA. Pour un patient, une diminution franche des mouvements actifs fœtaux a été objectivée à l'échographie, à 35 SA et 4 jours. D'autres anomalies avaient par ailleurs été visualisées en période anténatale chez ce patient (ventriculomégalie, augmentation de la clarté nucale, calcifications hépatiques, petites effusions péricardiques, augmentation des marqueurs sériques) (Rijhsinghani *et al.* 1997) (Fig. 6).

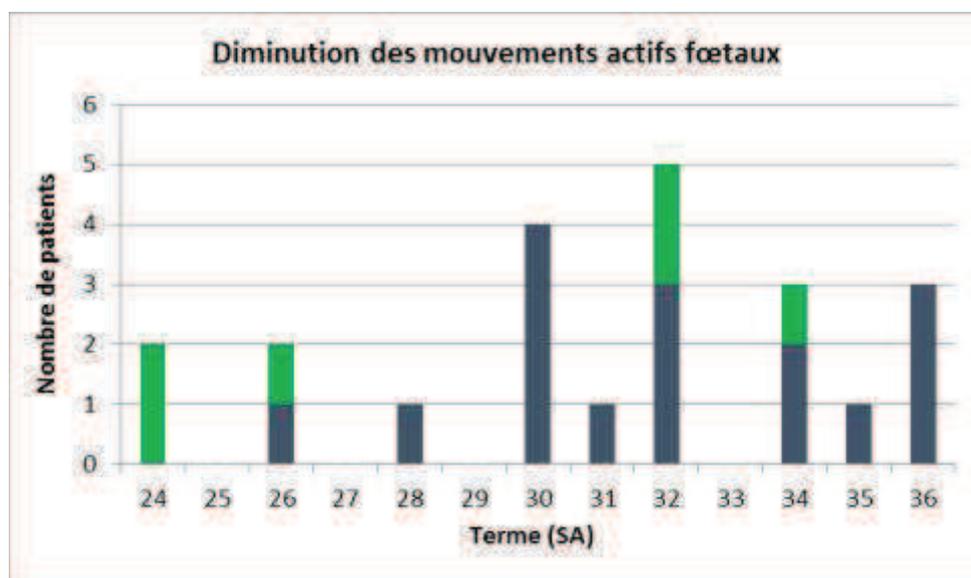


Figure 6 Date de survenue d'une diminution des mouvements actifs fœtaux chez les 22 fœtus porteurs d'une SMA de type Ia, issus de notre étude (en vert) et de la littérature (en bleu), pour lesquels l'information est précisée. La médiane de mise en évidence de la DMF se situe à 32 SA.

Parra *et al.* ont suivi la grossesse de 29 fœtus à risque de SMA sévère chez des couples ayant eu au moins un enfant atteint de SMA de type I. Chez ces fœtus, un diagnostic moléculaire a été réalisé entre 11 et 12 SA sur biopsie de villosités choriales. Sept fœtus étaient porteurs d'une délétion du gène *SMN1* à l'état homozygote, avec pour 6 d'entre eux, deux copies du gène *SMN2* et pour un d'entre eux une seule copie du gène *SMN2*. Les auteurs ont étudié les mouvements des 29 fœtus par échographie 2-D entre 11 et 14 SA. Cinq types de mouvements ont été étudiés : mouvements généralisés, mouvements des membres supérieurs, mouvements des membres inférieurs, mouvements de la tête, mouvements de sursauts ou de hoquet. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les fœtus atteints et les fœtus sains. Y compris chez le fœtus atteint porteur d'une seule copie du gène *SMN2*, l'ensemble des différents mouvements ont été observés, sans notion de diminution d'amplitude ou de vitesse. **Il n'est donc pas observé de limitation significative des mouvements chez les fœtus atteints de forme sévère de SMA au premier trimestre de grossesse** (Parra *et al.* 2011).

Il apparaît donc que, dans les formes les plus sévères de SMA, une diminution des mouvements actifs fœtaux soit fréquemment ressentie par les mères mais celle-ci est rarement objectivée à l'échographie. Cette DMF survient dans la grande majorité des cas au cours du troisième trimestre de grossesse et exceptionnellement en fin de deuxième trimestre.

4.2.4.1.2 Arthrogrypose et malpositions des extrémités

Parmi les patients de notre cohorte, **une anomalie des extrémités a été visualisée en période anténatale chez un seul fœtus** (patient 4). Il s'agissait d'un pied bot varus fixé à gauche, visualisé à 22 SA et 4 jours et d'une malposition du pied droit visualisée à 23 SA et 6 jours. A l'échographie du premier trimestre, réalisée à 12 SA et 2 jours, les trois segments des quatre membres avaient été visualisés et aucune anomalie n'avait été rapportée.

Parmi les 33 patients de la littérature, aucune malposition des extrémités n'a été rapportée en période anténatale, alors qu'une arthrogrypose était observée à la naissance pour 27 d'entre eux.

Les arthrogryposes d'autres causes, lorsqu'elles sont diagnostiquées en période anténatale, sont habituellement découvertes à l'échographie du deuxième trimestre (Rink 2011). Pour les patients de notre étude, les comptes rendus des échographies du deuxième trimestre qui ont pu

être consultés (patients 1, 2, 3, 5, 6 et 9) rapportent une visualisation des trois segments des quatre membres, sans particularité. Comme ce qui est observé pour la diminution des mouvements actifs fœtaux, **les rétractions articulaires semblent donc se mettre en place tardivement au cours de la grossesse chez les patients atteints de SMA de type Ia**. Les anomalies des extrémités sont difficilement visualisables à l'échographe du troisième trimestre et l'examen systématique des membres ne fait pas partie des recommandations pour l'échographie de dépistage du troisième trimestre (Rapport du comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal – Avril 2005). Ainsi, si les rétractions articulaires se mettent en place tardivement au cours de la grossesse, elles peuvent ne pas être visualisées en période anténatale.

A notre connaissance, une seule publication a rapporté un diagnostic de SMA chez un fœtus porteur d'une arthrogrypose. Witters, Moerman et Fryns ont étudié, de manière rétrospective, 30 fœtus consécutifs, diagnostiqués en période anténatale avec une séquence d'akinésie fœtale, définie par la présence d'au moins deux rétractions articulaires à l'échographie, et sans anomalie au caryotype. Parmi ces 30 patients, un était atteint de SMA, confirmée par l'analyse du gène *SMN1*. Chez ce patient, le diagnostic de séquence d'akinésie fœtale avait été porté à 32 SA, il présentait alors à l'échographie une séquence d'akinésie fœtale sévère avec absence de mouvements respiratoires (Witters, Moerman, and Fryns 2002).

Dans la SMA de type Ia, les rétractions articulaires semblent donc apparaître tardivement, au cours du troisième trimestre de grossesse dans la très grande majorité des cas et ne sont généralement pas visualisées sur les échographies classiques.

4.2.4.1.3 Hydramnios

Pour 2 patients de notre cohorte, une quantité excessive de liquide amniotique a été observée lors de la rupture de la poche des eaux, sans qu'il n'ait été mis en évidence d'hydramnios sur les échographies anténatales. Il n'y a pas de notion d'hydramnios en période anténatale pour les 9 autres patients pour lesquelles cette donnée a pu être analysée. En revanche, **un hydramnios a été mis en évidence sur les échographies anténatales pour 10 patients de la littérature atteints de SMA de type Ia (n=10/17).**

L'hydramnios est un signe appartenant à la séquence d'akinésie fœtale (Hall 1986) et est fréquemment associée à d'autres maladies neuromusculaires, notamment la dystrophie myotonique de Steinert (Zaki *et al.* 2007). La présence d'un hydramnios dans les cas de SMA

de type Ia peut être expliquée par une altération des mouvements de succion et de déglutition chez le fœtus en fin de grossesse.

4.2.4.1.4 Hyperclarté nucale

L'épaisseur de la clarté nucale se mesure entre 11 et 14 SA. Sa valeur est interprétée en fonction de la longueur cranio-caudale, mesurant entre 45 et 84 mm à cette période. Une hyperclarté nucale (HCN) est définie par une valeur au-delà du 95^{ème} percentile. Une mesure à 3 mm, quel que soit le terme, est supérieure au 95^{ème} percentile (Salomon *et al.* 2009). L'hyperclarté nucale est un marqueur incontesté des aneuploïdies. La présence d'une hyperclarté nucale est également associée à un risque de fausses couches, de morts fœtales *in utero*, de malformations congénitales (notamment cardiaques) ou de syndromes génétiques rares comme le syndrome de Noonan ou le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (Bilardo *et al.* 2010). Le risque de complications est corrélé à la taille de la clarté nucale.

Sur le plan physiopathologique, plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine d'une hyperclarté nucale :

- une altération de la fonction cardiaque,
- une congestion veineuse dans la région cervico-faciale,
- une altération du drainage lymphatique en rapport avec un retard de développement du système lymphatique ou une diminution des mouvements fœtaux,
- une altération de la composition de la matrice extracellulaire,
- une infection congénitale,
- une anémie ou une hyperprotidémie (Souka *et al.* 2005).

Une hyperclarté nucale a été rapportée à l'échographie du premier trimestre chez n=6/11 patients de notre étude. Un des patients était porteur d'un hygroma associé à un lymphœdème, diagnostiqués à 12 SA et 2 jours et ayant été rapidement régressifs (patient 2). Chez un patient, l'HCN était associée à un œdème des extrémités (patient 4). Le caryotype fœtal, réalisé chez cinq de ces patients, n'a pas mis en évidence d'anomalie. Il est intéressant de noter que, dans n=5/6 cas, les patients étaient porteurs d'une malformation cardiaque associée (tableau 7).

En 1997, Rijhsinghani *et al.* ont rapporté pour la première fois une augmentation de la clarté nucale chez deux fœtus d'une même fratrie porteurs d'une SMA, confirmée sur le plan moléculaire. Pour le premier fœtus, l'échographie réalisée à 16 SA avait mis en évidence une

augmentation de la clarté nucale à 9 mm. A 35 SA et 4 jours, il présentait une anasarque et une diminution majeure des MAF. L'enfant est né avec une atteinte neurologique caractéristique de SMA de type Ia. Il présentait un canal artériel persistant, un œdème généralisé, une agénésie/hypoplasie du corps calleux et une atrophie cérébrale. Le caryotype et le bilan infectieux étaient normaux. Pour le deuxième fœtus, le diagnostic de SMA a été réalisé sur biopsie de trophoblaste. L'échographie réalisée à 11 SA a mis en évidence une augmentation de la clarté nucale à 5,6 mm. A 16 SA, le fœtus présentait une anasarque. La grossesse a été interrompue. Pour ces deux grossesses, les auteurs rapportent par ailleurs une élévation des marqueurs sériques maternels (Rijhsinghani *et al.* 1997). A notre connaissance, cette donnée n'a été rapportée dans aucun autre cas. Les patients atteints de SMA de type Ia rapportés par Stiller *et al.*, El Matary *et al.* et Vaidla *et al.* étaient également porteurs d'une HCN, avec un caryotype normal. Chez le patient rapporté par Stiller *et al.*, la clarté nucale a été mesurée à 10 mm à l'échographie de 13 SA et 5 jours, puis entre 7 et 7,5 mm sur plusieurs échographies itératives. A 28 SA, l'HCN avait régressé. Il n'y pas de notion de malformation cardiaque chez ce patient (Stiller *et al.* 1999). En revanche, les patients rapportés par El-Matary *et al.* et Vailda *et al.* étaient porteurs d'une malformation cardiaque, la mesure de la clarté nucale n'est pas rapportée pour ces patients (tableau 7).

Van Vugt, Tinnemans et Van Zalen-Sprock et Bilardo *et al.* ont étudié de manière prospective le devenir de fœtus porteurs d'une hyperclarté nucale avec un caryotype normal. Dans chacune de leur série, comportant respectivement 63 et 47 fœtus, figurait un patient atteint de SMA. Le fœtus rapporté par Van Vugt *et al.* avait une mesure de clarté nucale à 9,6 mm, il est décédé en période néonatale (Van Vugt, Tinnemans, and Van Zalen-Sprock 1998) (Bilardo *et al.* 1998). Deux séries rétrospectives de Souka *et al.* regroupant 4 116 et 1 320 fœtus porteurs d'une HCN avec un caryotype normal, comportaient également chacune un patient atteint de SMA. Les mesures de clarté nucale rapportées sont de 6,7 mm et inférieure à 3,5 mm. Ces patients sont décédés en période néonatale, suggérant une forme sévère de SMA (Souka *et al.* 1998) (Souka *et al.* 2001). Le nombre de copies du gène *SMN2* et l'existence de malformations associées ne sont pas rapportés pour les fœtus de ces études.

Une association entre la SMA et l'augmentation de la clarté nucale a donc été supposée (Souka *et al.* 2005). Certains auteurs ont même proposé de rechercher une SMA chez les fœtus présentant une augmentation de la clarté nucale avec un caryotype normal (Souka *et al.* 2001) (Bilardo *et al.* 2010).

Cette association a par la suite été débattue. En 2011, Pergament *et al.* ont recherché une SMA chez 120 fœtus avec augmentation de la clarté nucale et caryotype normal et n'ont identifié aucun fœtus atteint (Pergament *et al.* 2011). Zadeh, Hudgins et Norton ont étudié de manière rétrospective les clartés nucales de 12 patients atteints de SMA et ont trouvé des résultats normaux (valeurs de clarté nucale mesurées de 0,7 à 2,4 mm) (Zadeh, Hudgins, and Norton 2011). De la même manière, Barone et Bianca ont étudié les mesures de clartés nucales au premier trimestre de 29 fœtus atteints de SMA. Tous les fœtus avaient une clarté nucale normale (allant de 0,9 à 2,4, pour une valeur moyenne à 1,8 mm) (Barone and Bianca 2013). Cependant, il est important de noter que dans la série de Zadeh Hudgins et Norton, le diagnostic de SMA a été posé chez des patients âgés de 1 à 5 mois ou en période anténatale en raison d'un antécédent familial de SMA. De même, dans la série de Barone et Bianca, le diagnostic de SMA a été porté chez les patients entre l'âge de 10 jours et 2 ans, un seul de ces patients ayant été diagnostiqué avant l'âge d'un mois. Il est donc très vraisemblable que la grande majorité de ces patients soient porteurs d'une SMA de type I classique (Ib) ou de type II. Par ailleurs, le nombre de patients étudiés par Pergament *et al.* est relativement faible comparativement à la très faible fréquence des formes les plus sévères de SMA. **Ces études ne comportent donc probablement pas ou très peu de patients atteints de SMA de type Ia.**

En 2012, Parra *et al.* ont suivi de manière prospective 98 grossesses à risque de formes sévères de SMA, ayant bénéficié d'un diagnostic prénatal. Parmi les 19 fœtus diagnostiqués atteints, 18 étaient porteurs de deux copies du gène *SMN2* et un fœtus était porteur d'une seule copie du gène *SMN2*. Ce dernier fœtus avait une clarté nucale augmentée, mesurée à 4,98 mm et des signes évocateurs d'une hypoplasie du cœur gauche. Les autres fœtus avaient des valeurs de clarté nucale comparables aux fœtus sains (Parra *et al.* 2012). **Cet article souligne l'importance d'études qui prennent en compte les formes les plus sévères de SMA.** Les conclusions des études basées sur des patients atteints de SMA de début plus tardif ou sur de faibles cohortes (Pergament *et al.* 2011), (Zadeh, Hudgins, and Norton 2011), (Barone and Bianca 2013) ne permettent pas d'exclure une association entre l'hyperclarté nucale et la SMA.

Patients	Mesure de la CN	Type de SMA	Malformations associées	Génotype
(Rijhsinghani <i>et al.</i> 1997)	9 mm	Ia	Canal artériel persistant, œdème généralisé agénésie/hypoplasie du corps calleux, atrophie cérébrale	OSMN1
(Rijhsinghani <i>et al.</i> 1997)	5,6 mm	(IMG)	Œdème sous cutané, ascite	OSMN1
(Van Vugt, Tinnemans, and Van Zalen-Sprock 1998)	9,6 mm	Ia-Ib	Hydrothorax	ns
(Souka <i>et al.</i> 1998)	<3,5 mm	Ia-Ib	ns	ns
(Stiller <i>et al.</i> 1999)	7,5 mm	Ia	ns	OSMN1
(Souka <i>et al.</i> 2001)	6,7 mm	Ia-Ib	ns	ns
(El-Matary <i>et al.</i> 2004)	ns	Ia	CIV multiple, atrium commun, hypoplasie de l'arche aortique, coarctation aortique	OSMN1
(Vaidla <i>et al.</i> 2007)	ns	Ia	CIA	OSMN1
(Parra <i>et al.</i> 2012)	4,98 mm	ns (IMG)	Hypoplasie du cœur gauche	OSMN1/1SMN2
Patient 1	3,1 mm	Ia	CIV CIA	OSMN1/1SMN2
Patient 2	hygroma	Ia	CIA	OSMN1/1SMN2
Patient 3	3,1 mm	Ia	CIV et dysplasie valvulaire aortique non sténosante	OSMN1/1SMN2
Patient 4	3,4 mm	Ia	CIA	OSMN1/1SMN2
Patient 5	3,8 mm	Ia	CIA ostium secundum	OSMN1/1SMN2
Patient 12	ns	Ia	-	OSMN1/1SMN2

Tableau 7 Patients atteints de SMA pour lesquels une hyperclarté nucale a été mise en évidence en période anténatale

CN : clarté nucale, IMG : interruption médicale de grossesse, CIA : communication interauriculaire, CIV : communication interventriculaire, - : absent

L'ensemble de ces observations suggère une association entre l'hyperclarté nucale et les formes les plus sévères de SMA. L'augmentation de la clarté nucale chez ces fœtus pourrait être expliquée par une altération du drainage lymphatique secondaire à la diminution des mouvements actifs fœtaux (Souka *et al.* 2005) (Parra *et al.* 2012) (Barone and Bianca 2013). En effet, l'hyperclarté nucale au premier trimestre de grossesse est un signe fréquemment observé dans les séquences d'akinésie fœtale d'autres causes (Makrydimas *et al.* 2004). Toutefois, les mouvements actifs des fœtus atteints des formes les plus sévères de SMA ne semblent pas encore être altérés au premier trimestre de la grossesse (Parra *et al.* 2011). D'autre part, il est intéressant de noter que, dans la plupart des cas, l'hyperclarté nucale chez les fœtus atteints de SMA de type Ia est associée à une malformation cardiaque (cinq des six patients de notre série ainsi que les patients rapportés par El-Matary *et al.*, Vaidla *et al.* et Parra *et al.* sont porteurs d'une malformation cardiaque) (tableau 7). L'hyperclarté nucale au premier trimestre de grossesse est connue pour être fortement

associée à la présence de malformations cardiaques, y compris en l'absence d'anomalie chromosomique. Des anomalies septales, des anomalies valvulaires, des hypoplasies du ventricule droit et gauche et des anomalies des gros vaisseaux, notamment des rétrécissements de l'isthme aortique ont été rapportées associées à des HCN (Hyett *et al.* 1996). **Ainsi, la présence d'une hyperclarté nucale chez les patients atteints de SMA de type Ia, pourrait être secondaire à la présence d'une malformation cardiaque.**

4.2.4.1.5 Malformations cardiaques

Parmi les patients de notre série, **une malformation cardiaque a été visualisée en période anténatale dans un seul cas.** Il s'agissait d'une communication interventriculaire associée à une dysplasie aortique non sténosante (patient 3). Pour les six autres patients porteurs d'une malformation cardiaque, aucune anomalie cardiaque n'a été rapportée en période anténatale. **Parmi les 13 patients de la littérature atteints de SMA de type Ia présentant une malformation cardiaque, aucune n'a été rapportée en période anténatale.**

Parra *et al.* ont rapporté un fœtus atteint de SMA chez qui une hypoplasie du cœur gauche a été visualisée à l'échographie réalisée à 13 SA et 6 jours. Il avait été réalisé chez ce fœtus un diagnostic prénatal en raison d'un antécédent familial de SMA de type Ia, avec hypoplasie du cœur gauche (Parra *et al.* 2011).

Dans la majorité des cas, les malformations cardiaques chez les patients atteints de SMA de type Ia ne sont pas détectées en période anténatale, sur les échographies classiques.

4.2.4.2 Présentation anténatale

Parmi les 10 patients de notre cohorte pour lesquels l'ensemble des données anténatales sont disponibles, 2 ne présentaient aucun signe parmi DMF, HCN, hydramnios, anomalie des extrémités, malformation cardiaque, 4 patients présentaient un seul signe, 3 patients présentaient deux signes associés et un patient présentait l'association de trois signes (Fig.7).

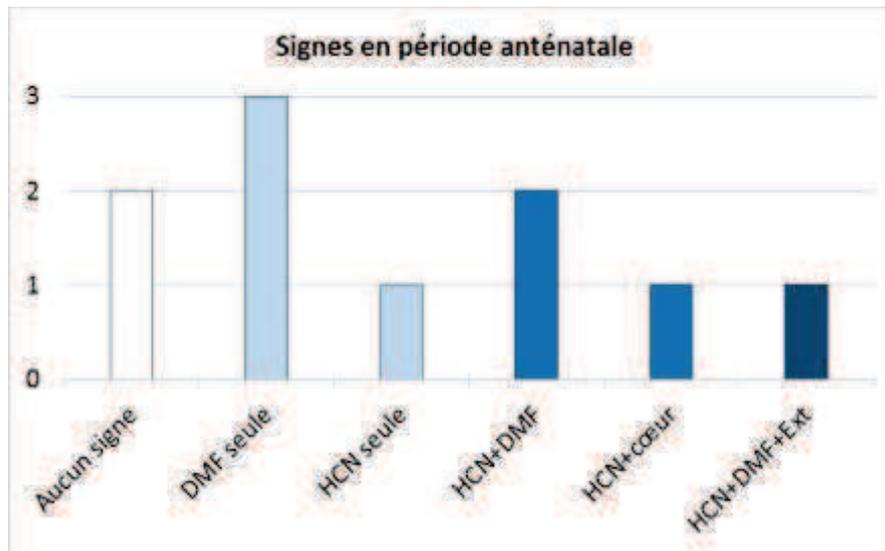


Figure 7 Association des différents signes en période anténatale chez les 10 patients de notre cohorte porteurs d'une SMA de type Ia pour lesquels l'ensemble des données sont disponibles. DMF : diminution des mouvements actifs fœtaux, HCN : hyperclarté nucale, cœur : malformation cardiaque, Ext : malposition des extrémités

Pour les patients de la littérature, le plus souvent, l'ensemble des données anténatales ne sont pas disponibles. La figure 8 représente les différents signes qui ont pu être rapportés en période anténatale chez les patients atteints de SMA de type Ia.

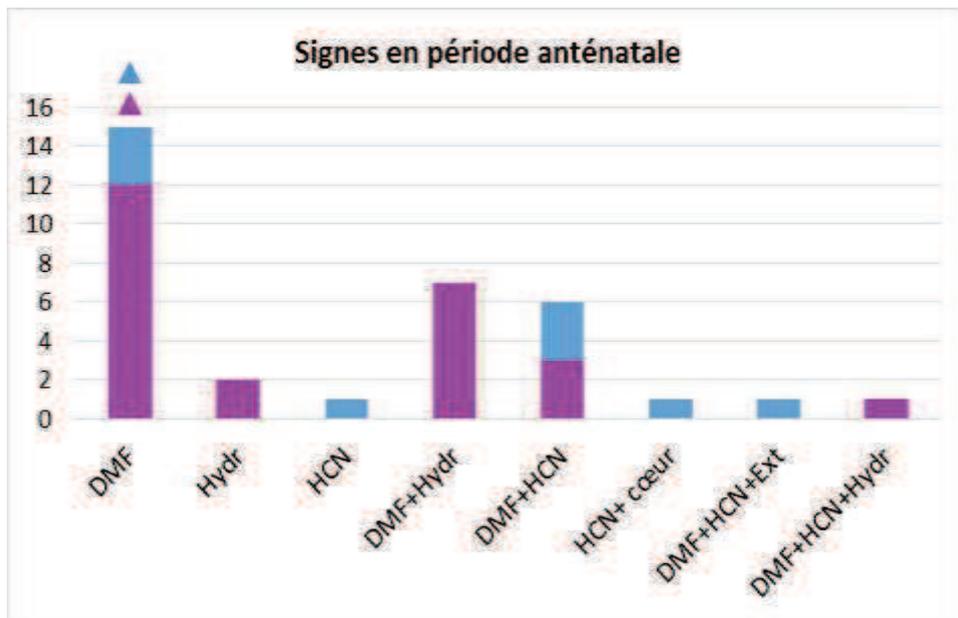


Figure 8 Association des différents signes en période anténatale chez 9 patients de notre cohorte (en bleu) et 25 patients de la littérature (en violet) porteurs d'une SMA de type Ia pour lesquels des données sont disponibles. DMF : diminution des mouvements actifs fœtaux, Hydr : hydramnios, HCN : hyperclarté nucale, cœur : malformation cardiaque, Ext : malposition des extrémités. Les triangles représentent les cas pour lesquels un antécédent familial de SMA est rapporté.

Au vu de ces observations, il n'apparaît pas de présentation spécifique associée à la SMA de type Ia en période anténatale. Dans certains cas, aucun signe d'appel n'a été observé. La diminution des mouvements actifs fœtaux est fréquemment le seul signe rapporté. L'hyperclarté nucale, comme l'hydramnios, sont rarement rapportés de manière isolée et s'accompagnent le plus souvent d'une diminution des mouvements actifs fœtaux. L'association de plus de deux signes semble particulièrement rare.

CONCLUSION

L'extrême sévérité de l'atteinte associée au génotype 0SMN1/1SMN2 confirme que le nombre de copies du gène *SMN2* est un élément déterminant dans la sévérité du phénotype de la SMA.

Phénotype pré- et postnatal de la SMA de type Ia

A travers les observations de 12 patients porteurs d'un génotype 0SMN1/1SMN2 et les descriptions de 33 patients issus de la littérature, **un descriptif clinique postnatal relativement précis peut être défini**. Les signes associés à la SMA de type Ia sont présents dès la naissance et se manifestent par une atteinte neurologique extrêmement sévère, comparable à celle observée chez les patients atteints de SMA de type I classique (type Ib) à un stade évolué. L'atteinte neurologique comporte une atteinte respiratoire sévère, nécessitant une assistance ventilatoire dans les premières minutes/heures de vie, une hypotonie sévère, un déficit musculaire global, une amyotrophie, une absence de réflexe ostéotendineux, des fasciculations linguales, des troubles de la succion et de la déglutition, une possible atteinte faciale et dans de rares cas, une atteinte oculomotrice. L'éveil est conservé dans la majorité des cas. Par ailleurs, il existe des signes d'immobilisme fœtal comprenant des rétractions articulaires, des éléments dysmorphiques à type de micrognathisme, de palais ogival et des œdèmes des extrémités. Des malformations cardiaques sont fréquemment associées. Les plus fréquentes sont des anomalies septales mais d'autres types de malformations cardiaques, dans certains cas plus graves, peuvent être rencontrées (Tableau 8). Le pronostic associé à la SMA de type Ia est extrêmement sévère à très court terme et la prise en charge est exclusivement palliative. L'évolution est marquée par des complications respiratoires à type d'atélectasies et par la survenue de bradycardies.

Si les manifestations de la maladie sont très riches dès la naissance, avec un tableau clinique déjà entièrement constitué, **les signes en période anténatale sont discrets, inconstants et peu spécifiques**. Il existe fréquemment une diminution des mouvements actifs fœtaux, au troisième trimestre de grossesse, perçue par les mères et le plus souvent non objectivée sur les échographies. Dans certains cas, les échographies anténatales mettent en évidence une hyperclarté nucale ou un hydramnios. Exceptionnellement, une malformation cardiaque, des malpositions ou des œdèmes des extrémités sont visualisés (Tableau 8).

SMA de type Ia : Phénotype à la naissance	
Signes d'atteinte du motoneurone	
Hypotonie sévère	37/37
Déficit musculaire sévère	37/37
Abolition des réflexes ostéotendineux	28/28
Amyotrophie	12/12
Fasciculations linguales	20/21
Détresse respiratoire sévère	39/43
Contact visuel normal	16/19
Signes d'hypomobilité fœtale	
Rétractions articulaires	38/42
Dysmorphie	15/18
Œdèmes des extrémités	12/12
Fractures	3/14
Signes d'atteinte du tronc cérébral	
Troubles de la succion/déglutition	13/13
Atteinte faciale	12/22
Atteinte oculomotrice	7/27
Malformation cardiaque	20/26

SMA de type Ia : Phénotype prénatal	
Diminution des mouvements actifs fœtaux	30/39
Hyperclarté nucale	10/17
Hydramnios	10/28
Malposition des extrémités	1/14
Malformation cardiaque	1/14

Tableau 8 Résumé des caractéristiques cliniques à la naissance et des caractéristiques en période anténatale chez 45 patients porteurs d'une SMA de type Ia

Indications des analyses moléculaires pour le diagnostic de SMA en période anténatale

Au vu des observations de cette étude, plusieurs conclusions peuvent être retenues :

- La diminution de la mobilité fœtale et les rétractions articulaires apparaissent dans l'immense majorité des cas au troisième trimestre de la grossesse. Ainsi, **une arthrogyrpose ou un immobilisme fœtal au premier ou au deuxième trimestre ne constituent pas une indication de recherche de SMA en période anténatale.**
- Les **malpositions des extrémités** ne sont le plus souvent pas visualisées sur les échographies du troisième trimestre. Elles **ne constituent donc pas un signe d'appel majeur de SMA en période anténatale.**
- **La diminution des mouvements actifs fœtaux au troisième trimestre de grossesse apparaît être le meilleur signe d'appel de SMA.** Cependant ce signe n'est pas objectif et très peu spécifique. De plus, il s'agit d'un motif fréquent de consultation. Compte-tenu de la fréquence élevée de la DMF et de la très faible fréquence de la SMA de type Ia, **il paraît difficile d'envisager une recherche de SMA de façon systématique en période anténatale quand la DMF est isolée**, en raison du coût et de l'anxiété générée. En cas de DMF isolée, une évaluation du bien-être fœtal avec réalisation d'une échographie obstétricale peut possiblement mettre en évidence des signes associés, qui n'auraient pas été repérés sur les échographies précédentes, permettant d'évoquer le diagnostic de SMA.
- L'hydramnios est un signe inconstant et peu spécifique. Chez les patients atteints de SMA de type Ia, quand un hydramnios est rapporté, il est dans la majorité des cas associé à une diminution des mouvements actifs fœtaux. **Un hydramnios ne peut pas à lui seul justifier la recherche de SMA en période anténatale. Cependant, l'association d'un hydramnios et d'une DMF paraît justifier cette analyse.**
- L'hyperclarté nucale est le signe le plus précoce. Le plus souvent, l'HCN s'associe à un autre signe. La grande majorité des patients avec une HCN étaient porteurs d'une malformation cardiaque, non visualisée sur les échographies standards. D'autre part, l'HCN est fréquemment associée à une DMF. **La recherche de SMA en présence d'une HCN isolée ne peut être envisagée. En revanche, l'association d'une DMF et d'une HCN paraît justifier la recherche de SMA en période anténatale.**

- Les malformations cardiaques semblent être fortement associées à la SMA de type Ia. Pour les patients de cette étude, elles n'ont le plus souvent pas été détectées en période anténatale. Toutefois, **la présence d'une malformation cardiaque associée à une diminution des mouvements actifs fœtaux, une hyperclarté nucale ou un hydramnios peut être un élément évocateur du diagnostic de SMA.**
- L'existence d'antécédents familiaux de SMA ou d'une consanguinité chez les parents sont des facteurs à prendre en compte dans la démarche diagnostique. Ainsi, **la recherche de SMA paraît indiquée en cas de DMF quand il existe des antécédents familiaux de SMA ou une consanguinité chez les parents.**

La SMA de type Ia se révèle extrêmement difficile à détecter en période anténatale. Dans certains cas, aucun signe d'appel n'est observé. Par ailleurs, lorsqu'un signe est isolé, il ne nous paraît pas raisonnable de proposer la recherche de SMA en raison de la faible spécificité de ces signes d'appel et étant donné la rareté de la maladie. **Il n'est donc pas envisageable d'établir des indications qui permettraient de détecter l'ensemble des patients atteints.** Toutefois, compte-tenu de la sévérité du pronostic, certaines conditions peuvent justifier la réalisation d'une analyse moléculaire. **Ainsi, il peut sembler légitime de proposer une analyse moléculaire en période anténatale en présence d'une diminution des mouvements actifs fœtaux au troisième trimestre de grossesse si celle-ci est associée à un autre signe d'appel échographique (hydramnios, hyperclarté nucale ou malformation cardiaque) ou si elle survient dans un contexte particulier (antécédent familial de SMA ou consanguinité chez les parents)** (Fig. 9). Cette analyse consistera en la recherche d'une délétion à l'état hétérozygote du gène *SMNI* chez chacun des parents de manière à éviter tout prélèvement invasif pour le fœtus.

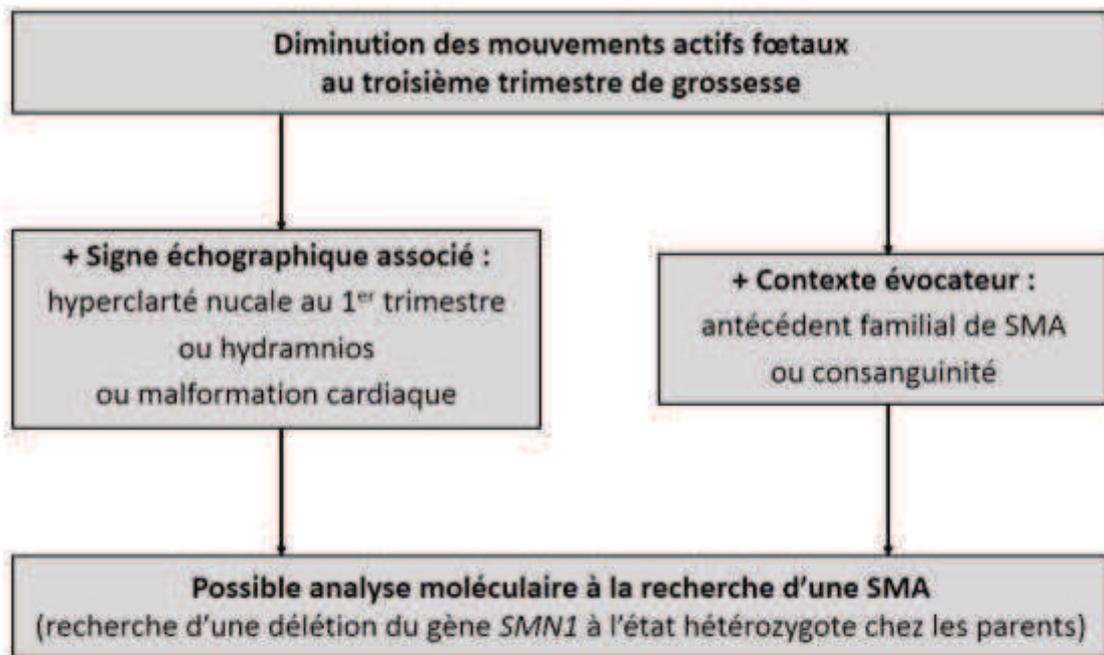


Figure 9 Proposition d'indications pour la réalisation d'analyses moléculaires pour le diagnostic de SMA en période anténatale

BIBLIOGRAPHIE

1. ABICHT A, DUSL M, GALLENMÜLLER C, GUERGUELTICHEVA V, SCHARA U, DELLA MARINA A, WIBBELER E, ALMARAS S, MIHAYLOVA V, VON DER HAGEN M, HUEBNER A, CHAOUCH A, MÜLLER J.S, AND LOCHMÜLLER H. Congenital myasthenic syndromes : achievements and limitations of phenotype-guided gene-after-gene sequencing in diagnostic practice : a study of 680 patients. *Hum Mutat* 2012 33 (10) 1474-84
2. ALIAS L, BERNAL S, FUENTES-PRIOR P, BARCELO M.J, ALSO E, MARTINEZ-HERNANDEZ R, RODRIGUEZ-ALVAREZ F.J, MARTIN Y, ALLER E, GRAU E, PECIÑA A, ANTIÑOLO G, GALAN E, ROSA A.L, FERNANDEZ-BURRIEL M, BORREGO S, MILLAN J.M, HERNANDEZ-CHICO C, BAIGET M, AND TIZZANO E.F. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain : molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the *SMN1* gene. *Hum Genet* 2009 125 (1) 29-39
3. BALSLEV T, HERTZ J.M, RACKAUSKAITE G, SØRENSEN L.A. Meget svaer spinal muskeltrofi-type 0. En årsag til arthrogryposis multiplex congenita. *Ugeskr Laeger* 2001 163 (41) 5679-80
4. BAMSHAD M, VAN HEEST A.E, AND PLEASURE D. Arthrogryposis : a review and update. *J Bone Joint Surg Am* 2009 91 Suppl 4 40-6
5. BARONE C, AND BIANCA S. Further evidence of no association between spinal muscular atrophy and increased nuchal translucency. *Fetal Diagn Ther* 2013 33 (1) 65-8
6. BARTH P.G. Pontocerebellar hypoplasias. An overview of a group of inherited neurodegenerative disorders with fetal onset. *Brain Dev* 1993 15 (6) 411-22
7. BERCIANO J, BAETS J, GALLARDO E, ZIMON M, GARCIA A, LOPEZ-LASO E, COMBARROS O, INFANTE J, TIMMERMAN V, JORDANOVA A, AND DE JONGHE P. Reduced penetrance in hereditary motor neuropathy caused by *TRPV4* Arg269Cys mutation. *J Neurol* 2011 258 (8) 1413-21
8. BERNAL S, ALSO-RALLO E, MARTINEZ-HERNANDEZ R, ALIAS L, RODRIGUEZ-ALVAREZ F.J, MILLAN J.M, HERNANDEZ-CHICO C, BAIGET M, AND TIZZANO E.F. Plastin 3 expression in discordant spinal muscular atrophy (SMA) siblings. *Neuromuscul Disord* 2011 21 (6) 413-9
9. BERTINI E, BURGHESE A, BUSHBY K, ESTOURNET-MATHIAUD B, FINKEL R.S, HUGHES R.A, IANNACCONE S.T, MELKI J, MERCURI E, MUNTONI F, VOIT T, REITTER B, SWOBODA K.J, TIZIANO D, TIZZANO E, TOPALOGLU H, WIRTH B, AND ZERRES K. 134th ENMC International Workshop : Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy, 11-13 February 2005, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2005 15 (11) 802-16
10. BILARDO C.M, PAJKRT E, DE GRAAF I, MOL B.W, AND BLEKER O.P. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998 11 (6) 401-6
11. BILARDO C.M, TIMMERMAN E, PAJKRT E, AND VAN MAARLE M. Increased nuchal translucency in euploid fetuses-what should we be telling the parents? *Prenat Diagn* 2010 30 (2) 93-102

12. BINGHAM P.M, SHEN N, RENNERT H, RORKE L.B, BLACK A.W, MARIN-PADILLA M.M, AND NORDGREN R.E. Arthrogryposis due to infantile neuronal degeneration associated with deletion of the *SMNT* gene. *Neurology* 1997 49 (3) 848-51
13. BOULISFANE N, CHOLEZA M, RAGE F, NEEL H, SORET J, AND BORDONNE R. Impaired minor tri-snRNP assembly generates differential splicing defects of U12-type introns in lymphoblasts derived from a type I SMA patient. *Hum Mol Genet* 2011 20 (4) 641-8
14. BOWERMAN M, ANDERSON C.L, BEAUVAIS A, BOYL P.P, WITKE W, AND KOTHARY R. SMN, profilin IIa and plastin 3 : a link between the deregulation of actin dynamics and SMA pathogenesis. *Mol Cell Neurosci* 2009 42 (1) 66-74
15. BOWERMAN M, SHAFEY D, AND KOTHARY R. SMN depletion alters profilin II expression and leads to upregulation of the RhoA/ROCK pathway and defects in neuronal integrity. *J Mol Neurosci* 2007 32 (2) 120-31
16. BRZUSTOWICZ L.M, LEHNER T, CASTILLA L.H, PENCHASZADEH G.K, WILHELMSSEN K.C, DANIELS R, DAVIES K.E, LEPPERT M, ZITER F, AND WOOD D. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature* 1990 344 (6266) 540-1
17. BUCHTHAL F, AND OLSEN P.Z. Electromyography and muscle biopsy in infantile spinal muscular atrophy. *Brain* 1970 93 (1) 15-30
18. BUITING K, GROSS S, LICH C, GILLESSEN-KAESBACH G, EL-MAARRI O, AND HORSTHEMKE B. Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes : a molecular study of 136 patients with an imprinting defect. *Am J Hum Genet* 2003 72 (3) 571-7
19. BURGHESE A.H. When is a deletion not a deletion? When it is converted. *Am J Hum Genet* 1997 61 (1) 9-15
20. BÜRGLER L, AMIEL J, VIOLLET L, LEFEBVRE S, BURLET P, CLERMONT O, RACLIN V, LANDRIEU P, VERLOES A, MUNNICH A, AND MELKI J. Survival motor neuron gene deletion in the arthrogryposis multiplex congenita-spinal muscular atrophy association. *J Clin Invest* 1996 98 (5) 1130-2
21. BÜRGLER L, SEROZ T, MINIQU P, LEFEBVRE S, BURLET P, MUNNICH A, PEQUIGNOT E.V, EGLY J.M, AND MELKI J. The gene encoding p44, a subunit of the transcription factor TFIIF, is involved in large-scale deletions associated with Werdnig-Hoffmann disease. *Am J Hum Genet* 1997 60 (1) 72-9
22. BÜRGLER L, SPIEGEL R, IGNATIUS J, COBBEN J.M, LANDRIEU P, LEFEBVRE S, MUNNICH A, AND MELKI J. *SMN* gene deletion in variant of infantile spinal muscular atrophy. *Lancet* 1995 346 (8970) 316-7
23. BUTLER M.G, AND PALMER C.G. Parental origin of chromosome 15 deletion in Prader-Willi syndrome. *Lancet* 1983 1 (8336) 1285-6
24. CHABROL B, MANCINI J, DULAC O, PONSOT G ET ARTHUIS M. Neurologie pédiatrique. 3^{ème} édition Médecine-Sciences Flammarion 2010 689-93, 740-51, 761-7

25. COBBEN J.M, LEMMINK H.H, SNOECK I, BARTH P.A, VAN DER LEE J.H, AND DE VISSER M. Survival in SMA type I : a prospective analysis of 34 consecutive cases. *Neuromuscul Disord* 2008 18 (7) 541-4
26. COBBEN J.M, VAN DER STEEGE G, GROOTSCHOLTEN P, DE VISSER M, SCHEFFER H, AND BUYS C.H. Deletions of the survival motor neuron gene in unaffected siblings of patients with spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 1995 57 (4) 805-8
27. COOK A.L, CURZON C.L, AND MILAZZO A.S. An infant with hypoplastic left heart syndrome and spinal muscular atrophy. *Cardiol Young* 2006 16 (1) 78-80
28. CUISSET J.M, ESTOURNET B, FRENCH MINISTRY OF HEALTH. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. *Rev Neurol (Paris)* 2012 168 (12) 902-9
29. CUNNINGHAM M, AND STOCKS J. Werdnig-Hoffmann disease. The effects of intrauterine onset on lung growth. *Arch Dis Child* 1978 53 (12) 921-5
30. CUSCO I, BARCELO M.J, ROJAS-GARCIA R, ILLA I, GAMEZ J, CERVERA C, POU A, IZQUIERDO G, BAIGET M, AND TIZZANO E.F. *SMN2* copy number predicts acute or chronic spinal muscular atrophy but does not account for intrafamilial variability in siblings. *J Neurol* 2006 253 (1) 21-5
31. D'AMICO A, MERCURI E, TIZIANO F.D, AND BERTINI E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011 6 71
32. DECLERCQ E, YOUNG R, CABRAL H, AND ECKER J. Is a rising cesarean delivery rate inevitable? Trends in industrialized countries, 1987 to 2007. *Birth* 2011 38 (2) 99-104
33. DELONG R, AND SIDDIQUE T. A large New England kindred with autosomal dominant neurogenic scapuloperoneal amyotrophy with unique features. *Arch Neurol* 1992 49 (9) 905-8
34. DENG H.X, KLEIN C.J, YAN J, SHI Y, WU Y, FECTO F, YAU H.J, YANG Y, ZHAI H, SIDDIQUE N, HEDLEY-WHYTE E.T, DELONG R, MARTINA M, DYCK P.J, AND SIDDIQUE T. Scapuloperoneal spinal muscular atrophy and CMT2C are allelic disorders caused by alterations in *TRPV4*. *Nat Genet* 2010 42 (2) 165-9
35. DEVRIENDT K, LAMMENS M, SCHOLLEN E, VAN HOLE C, DOM R, DEVLIEGER H, CASSIMAN J.J, FRYNS J.P, AND MATTHIJS G. Clinical and molecular genetic features of congenital spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 1996 40 (5) 731-8
36. DUBOWITZ V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0) : an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol* 1999 3 (2) 49-51
37. ECKART M, GUENTHER U.P, IDKOWIAK J, VARON R, GROLLE B, BOFFI P, VAN MALDERGEM L, HÜBNER C, SCHUELKE M, AND VON AU K. The natural course of infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). *Pediatrics* 2012 129 (1) 148-56
38. EKICI B, DEMIR I.H, OCAK S, YESIL G, TATLI B, AND ÇELEBI A. An infant with spinal muscular atrophy and tetralogy of Fallot. *Clin Neurol Neurosurg* 2012 114 (7) 1033-4

39. EL-MATARY W, KOTAGIRI S, CAMERON D, AND PEART I. Spinal muscle atrophy type 1 (Werdnig-Hoffman disease) with complex cardiac malformation. *Eur J Pediatr* 2004 163 (6) 331-2
40. FALSAPERLA R, ROMEO G, DI GIORGIO A, PAVONE P, PARANO E, AND CONNOLLY A.M. Long-term survival in a child with arthrogryposis multiplex congenita and spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2001 16 (12) 934-6
41. FAN L, AND SIMARD L.R. Survival motor neuron (SMN) protein : role in neurite outgrowth and neuromuscular maturation during neuronal differentiation and development. *Hum Mol Genet* 2002 11 (14) 1605-14
42. FELDKÖTTER M, SCHWARZER V, WIRTH R, WIENKER T.F, AND WIRTH B. Quantitative analyses of *SMN1* and *SMN2* based on real-time lightCycler PCR : fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2002 70 (2) 358-68
43. FORD J.B, ROBERTS C.L, NASSAR N, GILES W, AND MORRIS JM. Recurrence of breech presentation in consecutive pregnancies. *BJOG* 2010 117 (7) 830-6
44. GABANELLA F, BUTCHBACH ME, SAIEVA L, CARISSIMI C, BURGHESE A.H, AND PELLIZZONI L. Ribonucleoprotein assembly defects correlate with spinal muscular atrophy severity and preferentially affect a subset of spliceosomal snRNPs. *PLoS One* 2007 2 (9) 921
45. GARCIA-CABEZAS M.A, GARCIA-ALIX A, MARTIN Y, GUTIERREZ M, HERNANDEZ C, RODRIGUEZ J.I, AND MORALES C. Neonatal spinal muscular atrophy with multiple contractures, bone fractures, respiratory insufficiency and 5q13 deletion. *Acta Neuropathol* 2004 107 (5) 475-8
46. GARNE E. Atrial and ventricular septal defects - epidemiology and spontaneous closure. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006 19 (5) 271-6
47. GREENBERG F, FENOLIO K.R, HEJTMANCIK J.F, ARMSTRONG D, WILLIS J.K, SHAPIRA E, HUNTINGTON H.W, AND HAUN R.L. X-linked infantile spinal muscular atrophy. *Am J Dis Child* 1988 142 (2) 217-9
48. GROHMANN K, SCHUELKE M, DIERS A, HOFFMANN K, LUCKE B, ADAMS C, BERTINI E, LEONHARDT-HORTI H, MUNTONI F, OUVRIER R, PFEUFER A, ROSSI R, VAN MALDERGEM L, WILMSHURST J.M, WIENKER T.F, SENDTNER M, RUDNIK-SCHÖNEBORN S, ZERRES K, AND HÜBNER C. Mutations in the gene encoding immunoglobulin mu-binding protein 2 cause spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Nat Genet* 2001 29 (1) 75-7
49. GROHMANN K, VARON R, STOLZ P, SCHUELKE M, JANETZKI C, BERTINI E, BUSHBY K, MUNTONI F, OUVRIER R, VAN MALDERGEM L, GOEMANS N.M, LOCHMÜLLER H, EICHHOLZ S, ADAMS C, BOSCH F, GRATTAN-SMITH P, NAVARRO C, NEITZEL H, POLSTER T, TOPALOGLU H, STEGLICH C, GUENTHER U.P, ZERRES K, RUDNIK-SCHÖNEBORN S, AND HÜBNER C. Infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). *Ann Neurol* 2003 54 (6) 719-24
50. GERARD B, GINET N, MATTHIJS G, EVRARD P, BAUMANN C, DA SILVA F, GERARD-BLANLUET M, MAYER M, GRANDCHAMP B, AND ELION J. Genotype determination at the survival motor neuron locus in a normal population and SMA carriers using competitive PCR and primer extension. *Hum Mutat* 2000 16 (3) 253-63

51. HAHNEN E, FORKERT R, MARKE C, RUDNIK-SCHÖNEBORN S, SCHÖNLING J, ZERRES K, AND WIRTH B. Molecular analysis of candidate genes on chromosome 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy : evidence of homozygous deletions of the *SMN* gene in unaffected individuals. *Hum Mol Genet* 1995 4 (10) 1927-33
52. HALL J.G. Genetic aspects of arthrogryposis. *Clin Orthop Relat Res* 1985 (194) 44-53
53. HALL J.G. Analysis of Pena Shokeir phenotype. *Am J Med Genet* 1986 25 (1) 99-117
54. HAMMOND E, AND DONNENFELD A.E. Fetal akinesia. *Obstet Gynecol Surv* 1995 50 (3) 240-9
55. HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I. Electrophysiological findings in childhood spinal muscular atrophies. *Rev Neurol (Paris)* 1988 144 (11) 716-20
56. HENDRICKSON B.C, DONOHOE C, AKMAEV V.R, SUGARMAN E.A, LABROUSSE P, BOGUSLAVSKIY L, FLYNN K, ROHLFS E.M, WALKER A, ALLITTO B, SEARS C, AND SCHOLL T. Differences in *SMN1* allele frequencies among ethnic groups within North America. *J Med Genet* 2009 46 (9) 641-4
57. HERGERSBERG M, GLATZEL M, CAPONE A, ACHERMANN S, HAGMANN A, FISCHER J, ERSCH J, AGUZZI A, AND BOLTSCHAUER E. Deletions in the spinal muscular atrophy gene region in a newborn with neuropathy and extreme generalized muscular weakness. *Eur J Paediatr Neurol* 2000 4 (1) 35-8
58. HOFFMANN J. Ueber chronische spinale Muskelatrophie im Kindesalter, auf familiärer Basis. *Deutsch Z Nervenheilk* 1893 3 (427-470)
59. HOFFMANN J. Ueber die hereditäre progressive spinale Muskelatrophie im Kindesalter. *Munchen Med Wschr* 1900 47 (1649-1651)
60. HOFFMANN R, LOHNER M, BÖHM N, LEITITIS J, AND HELWIG H. Restrictive dermopathy : a lethal congenital skin disorder. *Eur J Pediatr* 1993 152 (2) 95-8
61. HOFMEYR G.J, AND NOVIKOVA N. Management of reported decreased fetal movements for improving pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012
62. HOLM TVEIT J.V, SAASTAD E, STRAY-PEDERSEN B, BØRDAHL P.E, AND FRØEN J.F. Maternal characteristics and pregnancy outcomes in women presenting with decreased fetal movements in late pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009 88 (12) 1345-51
63. HYETT J, MOSCOSO G, PAPAPANAGIOTOU G, PERDU M, AND NICOLAIDES K.H. Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996 7 (4) 245-50
64. JEDRZEJOWSKA M, BORKOWSKA J, ZIMOWSKI J, KOSTERA-PRUSZCZYK A, MILEWSKI M, JUREK M, SIELSKA D, KOSTYK E, NYKA W, ZAREMBA J, AND HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I. Unaffected patients with a homozygous absence of the *SMN1* gene. *Eur J Hum Genet* 2008 16 (8) 930-4
65. JONG Y.J, CHANG J.G, AND WU J.R. Large-scale deletions in a Chinese infant associated with a variant form of Werdnig-Hoffmann disease. *Neurology* 1998 51 (3) 878-9

66. KOBAYASHI H, BAUMBACH L, MATISE TC, SCHIAVI A, GREENBERG F, AND HOFFMAN E.P. A gene for a severe lethal form of X-linked arthrogyrosis (X-linked infantile spinal muscular atrophy) maps to human chromosome Xp11.3-q11.2. *Hum Mol Genet* 1995 4 (7) 1213-6
67. KORINTHENBERG R, SAUER M, KETELSEN U.P, HANEMANN C.O, STOLL G, GRAF M, BABORIE A, VOLK B, WIRTH B, RUDNIK-SCHÖNEBORN S, AND ZERRES K. Congenital axonal neuropathy caused by deletions in the spinal muscular atrophy region. *Ann Neurol* 1997 42 (3) 364-8
68. KORSZUN P, DUBIEL M, KUDLA M, AND GUDMUNDSSON S. Doppler velocimetry for predicting outcome of pregnancies with decreased fetal movements. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 81 (10) 926-30
69. KUGELBERG E, AND WELANDER L. Heredofamilial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1956 75 (5) 500-9
70. KUO A.A, PULST S.M, ELIASHIV D.S, AND ADAMS C.R. Electrical inexcitability of nerves and muscles in severe infantile spinal muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 67 (1) 122
71. KYLLERMAN M. Infantile spinal muscular atrophy (morbus Werdnig-Hoffmann) causing neonatal asphyxia. *Neuropadiatrie* 1977 8 (1) 53-6
72. LEDBETTER D.H, RICCARDI V.M, AIRHART S.D, STROBEL R.J, KEENAN B.S, AND CRAWFORD J.D. Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med* 1981 304 (6) 325-9
73. LEFEBVRE S, BURLET P, LIU Q, BERTRANDY S, CLERMONT O, MUNNICH A, DREYFUSS G, AND MELKI J. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nat Genet* 1997 16 (3) 265-9
74. LEFEBVRE S, BÜRGLIN L, REBOULLET S, CLERMONT O, BURLET P, VIOLLET L, BENICHOU B, CRUAUD C, MILLASSEAU P, AND ZEVIANI M. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995 80 (1) 155-65
75. LIU Q, AND DREYFUSS G. A novel nuclear structure containing the survival of motor neurons protein. *EMBO J* 1996 15 (14) 3555-65
76. LORSON C.L, AND ANDROPHY E.J. An exonic enhancer is required for inclusion of an essential exon in the SMA-determining gene *SMN*. *Hum Mol Genet* 2000 9 (2) 259-65
77. LORSON C.L, HAHNEN E, ANDROPHY E.J, AND WIRTH B. A single nucleotide in the *SMN* gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 96 (11) 6307-11
78. LUNN MR, AND WANG C.H. Spinal muscular atrophy. *Lancet* 2008 371 (9630) 2120-33
79. MACLEOD M.J, TAYLOR J.E, LUNT P.W, MATHEW C.G, AND ROBB S.A. Prenatal onset spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 1999 3 (2) 65-72

80. MAHADEVAN M, TSILFIDIS C, SABOURIN L, SHUTLER G, AMEMIYA C, JANSEN G, NEVILLE C, NARANG M, BARCELO J, AND O'HOY K. Myotonic dystrophy mutation : an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science* 1992 255 (5049) 1253-5
81. MAILMAN M.D, HEINZ J.W, PAPP A.C, SNYDER P.J, SEDRA M.S, WIRTH B, BURGHEES A.H, AND PRIOR T.W. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by *SMN2*. *Genet Med* 2002 4 (1) 20-6
82. MAKRYDIMAS G, SOTIRIADIS A, PAPAPANAGIOTOU G, TSOPELAS A, AND LOLIS D. Fetal akinesia deformation sequence presenting with increased nuchal translucency in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2004 19 (4) 332-5
83. MCWHORTER M.L, MONANI U.R, BURGHEES A.H, AND BEATTIE C.E. Knockdown of the survival motor neuron (*Smn*) protein in zebrafish causes defects in motor axon outgrowth and pathfinding. *J Cell Biol* 2003 162 (5) 919-31
84. MELKI J, SHETH P, ABDELHAK S, BURLET P, BACHELOT M.F, LATHROP M.G, FREZAL J, AND MUNNICH A. Mapping of acute (type I) spinal muscular atrophy to chromosome 5q12-q14. The French Spinal Muscular Atrophy Investigators. *Lancet* 1990 336 (8710) 271-3
85. MENKE L.A, POLL-THE B.T, CLUR S.A, BILARDO C.M, VAN DER WAL A.C, LEMMINK H.H, AND COBBEN J.M. Congenital heart defects in spinal muscular atrophy type I : a clinical report of two siblings and a review of the literature. *Am J Med Genet A* 2008 146A (6) 740-4
86. MERCURI E, AND MUNTONI F. The ever-expanding spectrum of congenital muscular dystrophies. *Ann Neurol* 2012 72 (1) 9-17
87. MONANI U.R, LORSON C.L, PARSONS D.W, PRIOR T.W, ANDROPHY E.J, BURGHEES A.H, AND MCPHERSON J.D. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the *SMA* gene *SMN1* from the copy gene *SMN2*. *Hum Mol Genet* 1999 8 (7) 1177-83
88. MULLENNERS W.M, VAN RAVENSWAAY C.M, GABREËLS F.J, HAMEL B.C, VAN OORT A, AND SENGERS R.C. Spinal muscular atrophy combined with congenital heart disease : a report of two cases. *Neuropediatrics* 1996 27 (6) 333-4
89. MUNSAT T.L, AND DAVIES K.E. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord* 1992 2 (5-6) 423-8.
90. MUNSAT T.L. Workshop report International SMA collaboration. *Neuromuscular Disorders* 1991 1 (2) 81
91. NADEAU A, D'ANJOU G, DEBRAY G, ROBITAILLE Y, SIMARD L.R, AND VANASSE M. A newborn with spinal muscular atrophy type 0 presenting with a clinicopathological picture suggestive of myotubular myopathy. *J Child Neurol* 2007 22 (11) 1301-4
92. NAMBA T, BROWN S.B, AND GROB D. Neonatal myasthenia gravis : report of two cases and review of the literature. *Pediatrics* 1970 45 (3) 488-504

- 93.** NICHOLLS R.D, KNOLL J.H, BUTLER M.G, KARAM S, AND LALANDE M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 1989 342 (6247) 281-5
- 94.** NORTH K.N. Clinical approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011 18 (4) 216-20
- 95.** NURPUTRA D.K, LAI P.S, HARAHAP N.I, MORIKAWA S, YAMAMOTO T, NISHIMURA N, KUBO Y, TAKEUCHI A, SAITO T, TAKESHIMA Y, TOHYAMA Y, TAY S.K, LOW P.S, SAITO K, AND NISHIO H. Spinal Muscular Atrophy : From Gene Discovery to Clinical Trials. *Ann Hum Genet* 2013
- 96.** OGINO S, GAO S, LEONARD D.G, PAESSLER M, AND WILSON R.B. Inverse correlation between *SMN1* and *SMN2* copy numbers: evidence for gene conversion from *SMN2* to *SMN1*. *Eur J Hum Genet* 2003 11 (3) 275-7
- 97.** OGINO S, LEONARD D.G, RENNERT H, EWENS W.J, AND WILSON R.B. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet* 2002 110 (4) 301-7
- 98.** OGINO S, WILSON R.B, AND GOLD B. New insights on the evolution of the *SMN1* and *SMN2* region : simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet* 2004 12 (12) 1015-23
- 99.** OIGLANE-SHLIK E, ZORDANIA R, VARENDI H, ANTSON A, MÄGI M.L, TASA G, BARTSCH O, TALVIK T, AND OUNAP K. The neonatal phenotype of Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2006 140 (11) 1241-4
- 100.** OPREA G.E, KRÖBER S, MCWHORTER M.L, ROSSOLL W, MÜLLER S, KRAWCZAK M, BASSELL G.J, BEATTIE C.E, AND WIRTH B. Plastin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Science* 2008 320 (5875) 524-7
- 101.** PALLADINO A, PASSAMANO L, TAGLIA A, D'AMBROSIO P, SCUTIFERO M, CECIO M.R, PICILLO E, VIGGIANO E, TORRE V, DE LUCA F, NIGRO G, POLITANO L. Cardiac involvement in patients with spinal muscular atrophies. *Acta Myol* 2011 30 (3) 175-8
- 102.** PARRA J, ALIAS L, ALSO-RALLO E, MARTINEZ-HERNANDEZ R, SENOSIAIN R, MEDINA C, ALEJOS O, RAMS N, AMENEDO M, ORMO F, JESUS BARCELO M, CALAF J, BAIGET M, BERNAL S, AND TIZZANO E.F. Evaluation of fetal nuchal translucency in 98 pregnancies at risk for severe spinal muscular atrophy : possible relevance of the *SMN2* copy number. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 25 (8) 1246-9
- 103.** PARRA J, MARTINEZ-HERNANDEZ R, ALSO-RALLO E, ALIAS L, BARCELO M.J, AMENEDO M, MEDINA C, SENOSIAIN R, CALAF J, BAIGET M, BERNAL S, AND TIZZANO E.F. Ultrasound evaluation of fetal movements in pregnancies at risk for severe spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2011 21 (2) 97-101
- 104.** PAUSHKIN S, GUBITZ A.K, MASSENET S, AND DREYFUSS G. The SMN complex, an assemblysome of ribonucleoproteins. *Curr Opin Cell Biol* 2002 14 (3) 305-12

- 105.** PELLIZZONI L, YONG J, AND DREYFUSS G. Essential role for the SMN complex in the specificity of snRNP assembly. *Science* 2002 298 (5599) 1775-9
- 106.** PERGAMENT E, ALAMILLO C, SAK K, AND FIDDLER M. Genetic assessment following increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn* 2011 31 (3) 307-10
- 107.** PETIT F, CUISSET J.M, ROUAIX-EMERY N, CANCES C, SABLONNIERE B, BIETH E, MOERMAN A, SUKNO S, HARDY N, HOLDER-ESPINASSE M, MANOUVRIER-HANU S, AND VALLEE L. Insights into genotype-phenotype correlations in spinal muscular atrophy : a retrospective study of 103 patients. *Muscle Nerve* 2011 43 (1) 26-30
- 108.** PRASAD A.N, AND PRASAD C. Genetic evaluation of the floppy infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011 16 (2) 99-108
- 109.** PRIOR T.W, SNYDER P.J, RINK B.D, PEARL D.K, PYATT R.E, MIHAL D.C, CONLAN T, SCHMALZ B, MONTGOMERY L, ZIEGLER K, NOONAN C, HASHIMOTO S, AND GARNER S. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A* 2010 152A (7) 1608-16
- 110.** PRIOR T.W, SWOBODA K.J, SCOTT H.D, AND HEJMANOWSKI A.Q. Homozygous *SMN1* deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by *SMN2*. *Am J Med Genet A* 2004 130A (3) 307-10
- 111.** REARDON W, NEWCOMBE R, FENTON I, SIBERT J, AND HARPER P.S. The natural history of congenital myotonic dystrophy : mortality and long term clinical aspects. *Arch Dis Child* 1993 68 (2) 177-81
- 112.** RIJHSINGHANI A, YANKOWITZ J, HOWSER D, AND WILLIAMSON R. Sonographic and maternal serum screening abnormalities in fetuses affected by spinal muscular atrophy. *Prenat Diagn* 1997 17 (2) 166-9.
- 113.** RINK B.D. Arthrogryposis : a review and approach to prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol Surv* 2011 66 (6) 369-77.
- 114.** RODRIGUES N.R, OWEN N, TALBOT K, PATEL S, MUNTONI F, IGNATIUS J, DUBOWITZ V, AND DAVIES K.E. Gene deletions in spinal muscular atrophy. 1996 *J Med Genet* 33 (2) 93-6.
- 115.** RUDNIK-SCHÖNEBORN S, BERG C, ZERRES K, BETZLER C, GRIMM T, EGGERMANN T, EGGERMANN K, WIRTH R, WIRTH B, AND HELLER R. Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany : implications for clinical trials and genetic counselling. *Clin Genet* 2009 76 (2) 168-78
- 116.** RUDNIK-SCHÖNEBORN S, FORKERT R, HAHNEN E, WIRTH B, AND ZERRES K. Clinical spectrum and diagnostic criteria of infantile spinal muscular atrophy : further delineation on the basis of *SMN* gene deletion findings. *Neuropediatrics* 1996 27 (1) 8-15
- 117.** RUDNIK-SCHÖNEBORN S, HELLER R, BERG C, BETZLER C, GRIMM T, EGGERMANN T, EGGERMANN K, WIRTH R, WIRTH B, AND ZERRES K. Congenital heart disease is a feature of severe infantile spinal muscular atrophy. *J Med Genet* 2008 45 (10) 635-8

- 118.** RUDNIK-SCHÖNEBORN S, SENDEREK J, JEN J.C, HOUGE G, SEEMAN P, PUCHMAJEROVA A, GRAUL-NEUMANN L, SEIDEL U, KORINTHENBERG R, KIRSCHNER J, SEEGER J, RYAN M.M, MUNTONI F, STEINLIN M, SZTRIIHA L, COLOMER J, HÜBNER C, BROCKMANN K, VAN MALDERGEM L, SCHIFF M, HOLZINGER A, BARTH P, REARDON W, YOURSHAW M, NELSON S.F, EGGERMANN T, AND ZERRES K. Pontocerebellar hypoplasia type 1 : clinical spectrum and relevance of *EXOSC3* mutations. *Neurology* 2013 80 (5) 438-46
- 119.** SADOVSKY E, AND POLISHUK W.Z. Fetal movements in utero : nature, assessment, prognostic value, timing of delivery. *Obstet Gynecol* 1977 50 (1) 49-55
- 120.** SALOMON L.J, CHALOUHI G.E, BERNARD J.P, VILLE Y, et Société française pour l'amélioration des pratiques échographiques (SFAPE). Épaisseur de la clarté nucale A 11—14 SA : courbes et équations françaises. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2009 38 (8) 635-41
- 121.** SEO J, HOWELL M.D, SINGH N.N, AND SINGH R.N. Spinal muscular atrophy : An update on therapeutic progress. *Biochim Biophys Acta* 2013 1832 (12) 2180-2190
- 122.** SERGENT F, LEFEVRE A, VERSPYCK E, AND MARPEAU L. Diminution des mouvements actifs du fœtus au troisième trimestre : que faire ? *Gynecol Obstet Fertil* 2005 33 (11) 861-9
- 123.** SEVILLA T, LUPO V, SIVERA R, MARCO-MARIN C, MARTINEZ-RUBIO D, RIVAS E, HERNANDEZ A, PALAU F, AND ESPINOS C. Congenital hypomyelinating neuropathy due to a novel *MPZ* mutation. *J Peripher Nerv Syst* 2011 16 (4) 347-52
- 124.** SHABABI M, HABIBI J, YANG H.T, VALE S.M, SEWELL W.A, AND LORSON C.L. Cardiac defects contribute to the pathology of spinal muscular atrophy models. *Hum Mol Genet* 2010 19 (20) 4059-71
- 125.** SHAFEY D, MACKENZIE A.E, AND KOTHARY R. Neurodevelopmental abnormalities in neurosphere-derived neural stem cells from SMN-depleted mice. *J Neurosci Res* 2008 86 (13) 2839-47
- 126.** SHERER D.M, SPONG C.Y, MINIOR V.K, AND SALAFIA C.M. Decreased amniotic fluid volume at <32 weeks of gestation is associated with decreased fetal movements. *Am J Perinatol* 1996 13 (8) 479-82
- 127.** SOUKA A.P, KRAMPL E, BAKALIS S, HEATH V, AND NICOLAIDES K.H. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 18 (1) 9-17
- 128.** SOUKA A.P, SNIJDERS R.J, NOVAKOV A, SOARES W, AND NICOLAIDES K.H. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998 11 (6) 391-400
- 129.** SOUKA A.P, VON KAISENBERG C.S, HYETT J.A, SONEK J.D, AND NICOLAIDES K.H. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005 192 (4) 1005-21

- 130.** STACEY T, THOMPSON J.M, MITCHELL E.A, EKEROMA A, ZUCCOLLO J, AND MCCOWAN L.M. Maternal perception of fetal activity and late stillbirth risk : findings from the Auckland Stillbirth Study. *Birth* 2011 38 (4) 311-6
- 131.** STILLER R.J, LIEBERSON D, HERZLINGER R, SIDDIQUI D, LAIFER S.A, AND WHETHAM J.C. The association of increased fetal nuchal translucency and spinal muscular atrophy type I. *Prenat Diagn* 1999 19 (6) 587-9.
- 132.** TAYLOR J.E, THOMAS N.H, LEWIS C.M, ABBS S.J, RODRIGUES N.R, DAVIES K.E, AND MATHEW C.G. Correlation of *SMNt* and *SMNc* gene copy number with age of onset and survival in spinal muscular atrophy. *Eur J Hum Genet* 1998 6 (5) 467-74
- 133.** TUFFNELL D.J, CARTMILL R.S, AND LILFORD R.J. Fetal movements; factors affecting their perception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991 39 (3) 165-7
- 134.** VAIDLA E, TALVIK I, KULLA A, SIBUL H, MAASALU K, METSVAHT T, PIIRSOO A, AND TALVIK T. Neonatal spinal muscular atrophy type 1 with bone fractures and heart defect. *J Child Neurol* 2007 22 (1) 67-70.
- 135.** VAN VUGT J.M, TINNEMANS B.W, AND VAN ZALEN-SPROCK R.M. Outcome and early childhood follow-up of chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998 11 (6) 407-9
- 136.** VEZAIN M, SAUGIER-VEBER P, GOINA E, TOURAINE R, MANEL V, TOUTAIN A, FEHRENBACH S, FREBOURG T, PAGANI F, TOSI M, AND MARTINS A. A rare *SMN2* variant in a previously unrecognized composite splicing regulatory element induces exon 7 inclusion and reduces the clinical severity of spinal muscular atrophy. *Hum Mutat* 2010 31 (1) 1110-25
- 137.** VINCENT A, NEWLAND C, BRUETON L, BEESON D, RIEMERSMA S, HUSON S.M, AND NEWSOM-DAVIS J. Arthrogryposis multiplex congenita with maternal autoantibodies specific for a fetal antigen. *Lancet* 1995 346 (8966) 24-5
- 138.** VITALI T, SOSSI V, TIZIANO F, ZAPPATA S, GIULI A, PARAVATOU-PETSOTAS M, NERI G, AND BRAHE C. Detection of the survival motor neuron (*SMN*) genes by FISH : further evidence for a role for *SMN2* in the modulation of disease severity in SMA patients. *Hum Mol Genet* 1999 8 (13) 2525-32.
- 139.** WAN J, YOURSHAW M, MAMSA H, RUDNIK-SCHÖNEBORN S, MENEZES M.P, HONG J.E, LEONG D.W, SENDEREK J, SALMAN M.S, CHITAYAT D, SEEMAN P, VON MOERS A, GRAUL-NEUMANN L, KORNBERG A.J, CASTRO-GAGO M, SOBRIDO M.J, SANEFUJI M, SHIEH P.B, SALAMON N, KIM R.C, VINTERS H.V, CHEN Z, ZERRES K, RYAN M.M, NELSON S.F, AND JEN J.C. Mutations in the RNA exosome component gene *EXOSC3* cause pontocerebellar hypoplasia and spinal motor neuron degeneration. *Nat Genet* 2012 44 (6) 704-8
- 140.** WANG C.H, FINKEL R.S, BERTINI E.S, SCHROTH M, SIMONDS A, WONG B, ALOYSIUS A, MORRISON L, MAIN M, CRAWFORD T.O, TRELA A, and Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007 22 (8) 1027-49

- 141.** WANG C.H, XU J, CARTER T.A, ROSS B.M, DOMINSKI M.K, BELLCROSS C.A, PENCHASZADEH G.K, MUNSAT T.L, AND GILLIAM T.C. Characterization of survival motor neuron (*SMNT*) gene deletions in asymptomatic carriers of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 1996 5 (3) 359-65.
- 142.** WARNER L.E, HILZ M.J, APPEL S.H, KILLIAN J.M, KOLODRY E.H, KARPATI G, CARPENTER S, WATTERS G.V, WHEELER C, WITT D, BODELL A, NELIS E, VAN BROECKHOVEN C, AND LUPSKI J.R. Clinical phenotypes of different *MPZ (P0)* mutations may include Charcot-Marie-Tooth type 1B, Dejerine-Sottas, and congenital hypomyelination. *Neuron* 1996 17 (3) 451-60.
- 143.** WARRANDER L.K, AND HEAZELL A.E. Identifying placental dysfunction in women with reduced fetal movements can be used to predict patients at increased risk of pregnancy complications. *Med Hypotheses* 2011 76 (1) 17-20.
- 144.** WEN H.L, LIN Y.T, TING C.H, LIN-CHAO S, LI H, AND HSIEH-LI H.M. Stathmin, a microtubule-destabilizing protein, is dysregulated in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2010 19 (9) 1766-78
- 145.** WERDNIG G. Zwei frühinfantile hereditäre Fälle von progressiver Muskelatrophie unter dem Bilde der Dystrophie, aber auf neurotischer Grundlage. *Arch Psychiat Nervenkr* 1891 22 (437-480)
- 146.** WERDNIG G. Die frühinfantile progressive spinale Amyotrophie. *Arch Psychiat Nervenkr* 1894 26 (706-744).
- 147.** WIRTH B, HERZ M, WETTER A, MOSKAU S, HAHNEN E, RUDNIK-SCHÖNEBORN S, WIENKER T, AND ZERRES K. Quantitative analysis of survival motor neuron copies : identification of subtle *SMN1* mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet* 1999 64 (5) 1340-56
- 148.** WITTERS I, MOERMAN P, AND FRYNS J.P. Fetal akinesia deformation sequence : a study of 30 consecutive in utero diagnoses. *Am J Med Genet* 2002 113 (1) 23-8
- 149.** ZADEH N, HUDGINS L, AND NORTON M.E. Nuchal translucency measurement in fetuses with spinal muscular atrophy. *Prenat Diagn* 2011 31 (4) 327-30
- 150.** ZAKI M, BOYD P.A, IMPEY L, ROBERTS A, AND CHAMBERLAIN P. Congenital myotonic dystrophy : prenatal ultrasound findings and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007 29 (3) 284-8
- 151.** ZAPLETALOVA E, HEDVICAKOVA P, KOZAK L, VONDRACEK P, GAILLYOVA R, MARIKOVA T, KALINA Z, JÜTTNEROVA V, FAJKUS J, AND FAJKUSOVA L. Analysis of point mutations in the *SMN1* gene in SMA patients bearing a single *SMN1* copy. *Neuromuscul Disord* 2007 17 (6) 476-81
- 152.** ZERRES K, AND DAVIES K.E. 59th ENMC International Workshop : Spinal Muscular Atrophies : recent progress and revised diagnostic criteria 17-19 April 1998, Soestduinen, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 1999 9 (4) 272-8.

ANNEXE



Fiche de renseignements cliniques

**Patients porteurs d'une amyotrophie spinale infantile avec génotype 0T 1C
(0 copie du gène *SMN1*; 1 copie du gène *SMN2*)**

Nom et prénom du patient :
Sexe :
Date de naissance :

Fiche remplie par :
Adresse :
Mail : Téléphone :

1. Antécédents familiaux :

Antécédent familial d'amyotrophie spinale infantile (SMA) : oui non NS

Si oui, préciser pour chaque apparenté le lien de parenté, le type de SMA et les résultats de l'analyse moléculaire :

.....
.....

Consanguinité chez les parents : oui non NS

Si oui, préciser le degré :

2. Présentation anténatale :

Lieu de suivi de la grossesse :

Médecin référent :

Echographie du 1^{er} trimestre : normale anormale NS

Préciser les anomalies :

Echographie du 2^{ème} trimestre : normale anormale NS

Préciser les anomalies :

Echographie du 3^{ème} trimestre : normale anormale NS

Préciser les anomalies :

Autres échographies :

Merci de joindre si possible les comptes rendus des échographies anténatales

Augmentation de la clarté nucale : oui non NS

Si oui, préciser la taille et la date de découverte :

Hydramnios : oui non NS

Si oui, date de découverte :

Diminution des mouvements actifs fœtaux : oui non NS

Si oui, date de découverte :

Diminution des mouvements respiratoires : oui non NS

Si oui, date de découverte :

Diminution des mouvements de déglutition : oui non NS

Si oui, date de découverte :

Malposition des extrémités : oui non NS

Si oui, préciser le type et la date de découverte :

Arthrogrypose : oui non NS

Si oui, date de découverte :

Malformation cardiaque : oui non NS

Si oui, préciser le type et la date de découverte :

Autres anomalies :

Amniocentèse : oui non NS

Si oui, motif :

3. Accouchement :

Maternité de naissance :

Terme : SA

Présentation :

Césarienne : oui non

Si oui, motif :

Extraction instrumentale : oui non

Si oui, motif :

Excès de liquide amniotique : oui non NS

4. Examen à la naissance :

Lieu de prise en charge :

Médecin référent :

Apgar : 1' : 5' : 10' :

Mensurations : Poids : Taille : PC :

Détresse respiratoire : oui non

Ventilation au masque : oui non

Intubation : oui non

Si oui, délai suivant la naissance : Durée de l'intubation :

Hypotonie axiale : oui non NS

Motricité spontanée : normale faible absente NS

Si présence d'une motricité spontanée, préciser à quel niveau :

.....

Attitude en grenouille : oui non NS

Atrophie musculaire : oui non NS

Rétractions : oui non NS

Hanches : oui non NS

Genoux : oui non NS

Chevilles : oui non NS

Orteils : oui non NS

Epaules : oui non NS

Coudes : oui non NS

Poignets : oui non NS

Doigts : oui non NS

ROT : présents absents NS

Fasciculations linguales : oui non NS
Ptoxis : oui non NS
Diplégie faciale : oui non NS
Contact oculaire : normal altéré absent NS
Poursuite oculaire : normale altérée absente NS
Succion : normale altérée absente NS
Déglutition : normale altérée absente NS
Reflexe de Moro : présent absent NS
Grasping : présent absent NS

Micrognathisme : oui non NS
Palais ogival : oui non NS

Dysmorphie : oui non NS

Si oui préciser :

Autres/commentaires:

5. Evolution :

.....

Age au diagnostic :

Age de décès :

Cause du décès :

6. Examens complémentaires

CPK :

EMG : réalisé non réalisé

Résultat :

Biopsie musculaire : réalisée non réalisée

Résultat :

Merci de joindre le compte rendu

Echographie cardiaque : réalisée non réalisée

Résultat :

Potentiels évoqués du tronc : réalisés non réalisés

Résultat :

Autres examen complémentaires réalisés :

.....
.....
.....
.....
.....

Merci de joindre si possible le compte rendu d'hospitalisation de l'enfant

Photographies de patients atteints de SMA de type Ia issues de la littérature



Patiente rapportée par Bürglen *et al.*, 1996

Détresse respiratoire à la naissance, hypotonie sévère, absence de motricité spontanée, amyotrophie, rétractions des hanches, des genoux, des coudes et des poignets, déviation ulnaire des doigts. Décédée à 6 jours de vie.



Patiente rapportée par Menke *et al.*, 2008, à 2 jours de vie

Hypotonie sévère, absence de motricité spontanée, rétractions des hanches, des genoux et des chevilles, micrognathisme. Décédée à 4 jours de vie.



Patiente rapportée par Rudnik-Schöneborn *et al.*, 2008, à 10 jours de vie
Détresse respiratoire à la naissance, rétractions des genoux et des chevilles.
Décédée à 18 jours de vie



Patient rapporté par Rudnik-Schöneborn *et al.*, 2008
Détresse respiratoire à la naissance. Rétractions des hanches, des genoux, des chevilles, des
coudes et des poignets. Décédé à 9 jours de vie.

RESUME

INTRODUCTION : L'amyotrophie spinale proximale (SMA) de type Ia, particulièrement rare, représente la forme la plus sévère de SMA. La SMA résulte de l'inactivation homozygote du gène *SMN1* et la sévérité de la maladie est inversement corrélée au nombre de copies du principal gène modificateur, le gène *SMN2*. Le génotype *0SMN1/1SMN2*, très rare, est étroitement corrélé à la SMA de type Ia. L'objectif de ce travail est de décrire précisément le phénotype néonatal de la SMA de type Ia et d'étudier la présentation anténatale de ces patients afin de mieux cibler les indications des analyses moléculaires pour la SMA en anténatal.

METHODES : Grâce à la banque de données nationale UMD-SMN1, les patients diagnostiqués en France depuis 1999 avec un génotype *0SMN1/1SMN2* ont été répertoriés. Une fiche de renseignements cliniques a été adressée aux prescripteurs des analyses moléculaires.

RESULTATS : Les données concernant 12 patients porteurs d'un génotype *0SMN1/1SMN2* et atteints de SMA de type Ia ont pu être recueillies.

DISCUSSION : Ces données ont été analysées et comparées aux données de 33 patients atteints de SMA de type Ia issus de la littérature. La SMA de type Ia se manifeste dès la naissance par une atteinte neurologique extrêmement sévère : atteinte respiratoire nécessitant une assistance ventilatoire immédiate, hypotonie, déficit musculaire global, amyotrophie, absence de réflexe ostéotendineux, fasciculations linguales, troubles de la succion/déglutition et, dans certains cas, atteinte faciale. L'éveil est le plus souvent conservé. De plus, il existe des signes d'immobilisme fœtal (rétractions articulaires, éléments dysmorphiques, œdèmes des extrémités) et fréquemment des malformations cardiaques. L'évolution est marquée par la survenue de d'atélectasies et de bradycardies. La survie excède rarement un mois. Les signes en période anténatale sont, quant à eux, discrets et peu spécifiques. Une diminution des mouvements actifs fœtaux au troisième trimestre de grossesse est rapportée dans la majorité des cas. Une hyperclarté nucale ou un hydramnios sont rapportés de manière inconstante.

CONCLUSION : La SMA de type Ia se révèle extrêmement difficile à détecter en anténatal. La recherche de SMA peut être proposée en cas de diminution des mouvements actifs fœtaux si celle-ci est associée à une hyperclarté nucale, à un hydramnios ou à une malformation cardiaque, ou dans un contexte de consanguinité ou d'antécédents familiaux de SMA.

MOTS CLES : Amyotrophie spinale proximale de type Ia, génotype *0SMN1/1SMN2*, banque de données UMD-SMN1, diminution des mouvements actifs fœtaux