



HAL
open science

Congenital neuromuscular diseases with neonatal respiratory failure excluding myotonic dystrophy type 1 and infantile spinal muscular atrophy. Diagnosis strategy according to a 19-child series

J. Raignoux, U. Walther-Louvier, C. Espil, L. Berthomieu, E. Uro-Coste, Francois Rivier, C. Cances

► To cite this version:

J. Raignoux, U. Walther-Louvier, C. Espil, L. Berthomieu, E. Uro-Coste, et al.. Congenital neuromuscular diseases with neonatal respiratory failure excluding myotonic dystrophy type 1 and infantile spinal muscular atrophy. Diagnosis strategy according to a 19-child series. Archives de Pédiatrie, 2016, 23 (9), pp.878 - 886. 10.1016/j.arcped.2016.05.019 . hal-01821924

HAL Id: hal-01821924

<https://hal.umontpellier.fr/hal-01821924v1>

Submitted on 9 Dec 2019

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.

Maladies neuromusculaires congénitales à expression respiratoire néonatale à l'exclusion de la dystrophie myotonique de type 1 et de l'amyotrophie spinale infantile. Stratégie d'exploration d'après une série de 19 enfants[☆]

Congenital neuromuscular diseases with neonatal respiratory failure excluding myotonic dystrophy type 1 and infantile spinal muscular atrophy. Diagnosis strategy according to a 19-child series

J. Raignoux^a, U. Walther-Louvier^b, C. Espil^c, L. Berthomieu^d,
E. Uro-Coste^e, F. Rivier^b, C. Cancès^{a,*}

^aUnité de neuropédiatrie, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse, France

^bService de neuropédiatrie, CHU de Montpellier, 34090 Montpellier, France

^cService de neuropédiatrie, CHU de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

^dService de réanimation néonatale et pédiatrique, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse, France

^eService d'anatomopathologie, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse, France

Summary

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

Objectives. Consider a standardized strategy for infants suspected of congenital neuromuscular disease from analysis of the literature and retrospective experience with floppy and ventilatory support-dependent infants, after exclusion of well-known diseases (DM1, SMA).

Patients and methods. Floppy infants requiring ventilatory support in their 1st month of life, but showing no evidence of DM1, SMA, Prader-Willi syndrome, or encephalopathy. The retrospective multicenter study was based on the response of regional referent neuro-pediatricians in the Reference Centre for Neuromuscular Diseases of Greater Southwest France to an inquiry about prenatal and perinatal

Résumé

Hormis l'amyotrophie spinale infantile (SMA) et la dystrophie myotonique de type 1 (DM1), les maladies neuromusculaires congénitales d'expression précoce, peu connues, constituent un défi diagnostique et éthique, notamment en l'absence d'autonomie respiratoire.

Objectif. Définir une stratégie d'exploration des nouveau-nés hypotoniques ventilés, suspects d'être atteints d'une affection neuromusculaire, par l'analyse d'une cohorte rétrospective et de la littérature.

Patients et méthodes. Enfants hypotoniques ayant nécessité un soutien ventilatoire dans leur premier mois de vie, après exclusion des SMA, DM1, syndrome Prader-Willi et des affections d'origine centrale. Étude rétrospective (2007–2012), d'après un questionnaire aux neuropédiatres référents des sites pédiatriques du Centre de référence des maladies neuromusculaires du Grand Sud-Ouest.

[☆] Ce travail a fait l'objet d'une communication écrite non commentée (poster) au congrès de la SFNP 2013 et à la SFM 2012 (« Maladies neuromusculaires néonatales à expression respiratoire. Expérience du CR Grand-Sud-Ouest 2007–2012 » ; C. Cancès, C. Espil, U. Walter Louvier, F. Rivier, M.O. Marcoux, O. Brissaud, C. Milesi, E. Bieth, E. Uro-Coste).

* Auteur correspondant.

e-mail : cances.c@chu-toulouse.fr (C. Cancès).

history, investigations, diagnosis, and outcome of the child and family. It was conducted between 2007 and 2012.

Results. Among the 19 newborns studied, all had severe hypotonia. Prenatal and perinatal features were similar. Their outcome was generally severe: the median survival as measured by the Kaplan-Meier method was 6.9 months. Thirteen children died at a median age of 61 days; ten of them were treated with a palliative procedure. Five children had achieved respiratory independence but suffered from a small delay in motor development. Among the three children who continuously required ventilatory support, only one survived (follow-up period: 23 months); he was the only one undergoing tracheostomy in the cohort. Diagnostic processes were different, leading to pathological and genetic diagnosis for only six infants. There was only histological orientation for seven and no specific diagnostic orientation for the last six. These difficulties have led us to propose an exploration process based on the literature.

Conclusion. This study highlights difficulties in obtaining a diagnosis and a precise prognosis for floppy ventilated infants. An exploration-standardized process for infants suspected of congenital neuromuscular diseases was made in order to standardize procedures. It could be used as a tool for all professionals involved.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Face à une hypotonie néonatale, les équipes soignantes doivent relever plusieurs défis : approcher au plus près le diagnostic étiologique et le pronostic tout en soutenant l'autonomie respiratoire et nutritionnelle de l'enfant, se heurtant parfois à des dilemmes éthiques. Si les causes centrales sont les plus fréquentes et bien connues (l'asphyxie périnatale au premier rang), les maladies neuromusculaires congénitales précoces restent confidentielles d'après les séries publiées [1–5], notamment lorsque l'on a écarté les diagnostics d'amyotrophie spinale infantile (SMA) et de dystrophie myotonique de type 1 (DM1). Pour ces deux maladies, en effet, la certitude diagnostique repose sur des techniques rapides de biologie moléculaire et des recommandations professionnelles internationales de prise en charge sont soutenues par des connaissances et expériences médicales solides [6,7]. Au contraire, les autres maladies en cause sont encore imparfaitement connues. Les diagnostics les plus fréquents, d'après l'analyse des séries publiées, sont rapportés dans le [tableau 1](#). Il est difficile d'en établir une certitude diagnostique car les arguments histologiques sont complexes et la documentation génétique est encore lacunaire. Les séries publiées sont rares et de faible effectif ; le pronostic est mal connu. Notre objectif est donc de proposer une stratégie d'exploration des nouveau-nés hypotoniques et ventilés, suspects d'être atteints d'une maladie neuromusculaire congénitale précoce, à partir des données de la littérature et de l'expérience du centre de

Résultats. Dix-neuf nouveau-nés ont été inclus. L'anamnèse anténatale et néonatale était similaire. L'évolution avait été sévère : 13 enfants étaient décédés (âge médian : 61 jours), 10 dans une démarche palliative. Un enfant avait bénéficié d'une ventilation prolongée par trachéotomie. Cinq enfants avaient pu être sevrés de leur assistance ventilatoire ; leur développement moteur était subnormal. Les explorations diagnostiques, hétérogènes, avaient abouti à une identification anatomopathologique et génétique chez 6 patients seulement alors que pour un tiers, aucune orientation diagnostique n'avait été retenue. Ces difficultés diagnostiques ont motivé l'élaboration d'une stratégie d'exploration, à partir de l'analyse de la littérature.

Conclusions. Les données de notre cohorte, comparables aux séries publiées, illustrent la nécessité d'harmoniser les pratiques, notamment la démarche d'investigation des nouveau-nés suspects de maladie neuromusculaire congénitale. La stratégie proposée pourrait constituer un outil de travail auprès des professionnels concernés.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

référence des maladies neuromusculaires (CRMN) du Grand Sud-Ouest.

2. Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective, multicentrique, auprès des unités de réanimation et soins intensifs néonataux des centres hospitaliers universitaires (CHU) de Bordeaux, Montpellier et Toulouse, répertoriant, entre 2007 et 2012, les cas d'enfants ayant nécessité un support ventilatoire dans leur premier mois de vie du fait d'une probable maladie neuromusculaire congénitale précoce. Pour cela, nous avons soumis un questionnaire à chaque neuropédiatre référent du CRMN du Grand Sud-Ouest (régions Aquitaine, Languedoc-Roussillon et Midi-Pyrénées). L'inclusion des enfants était décidée par ce correspondant d'après les critères d'inclusion et d'exclusion. Les premiers étaient une détresse respiratoire ayant requis une aide ventilatoire dans le premier mois de vie (ventilation invasive ou ventilation spontanée en pression positive continue), et des signes cliniques évocateurs d'une origine neuromusculaire de la défaillance respiratoire. Les critères d'exclusion étaient la présence d'arguments cliniques ou para-cliniques en faveur d'une affection d'origine centrale, les diagnostics moléculaires de DM1, SMA ou du syndrome Prader-Willi (PWS). Le questionnaire évaluait l'anamnèse familiale, obstétricale et périnatale, la symptomatologie de l'enfant à la naissance, la démarche diagnostique réalisée et

Tableau 1

Principales maladies neuromusculaires congénitales précoces sévères, hors SMA et DM1. D'après [8–10,25–31].

| Diagnostique | Physiopathologie | Génétique et mode de transmission* | Présentation clinique | Taux de CPK | ENMG | Biopsie musculaire | Pronostic | | |
|--|---|---|--|-------------|---|-------------------------------------|---------------------------|--|---|
| Pathologies du motoneurone | SMA type 0 | Dégénérescence du motoneurone (variants précoces des SMA) | Délétion <i>SMN1</i> Amplification <i>SMN2</i> Délétion <i>NAIP</i> (région 5q13) | AR | Faiblesse musculaire proximale, thorax en cloche, arthrogrypose, fractures osseuses | N N ou atteinte corne antérieure | Aspécifique | Létal dans les 2 premières années de vie, généralement par insuffisance respiratoire | |
| | DSMA1 | | <i>IGHMBP2</i> (11p13.3) | AR | Hypotrophie, faiblesse distale, paralysie diaphragmatique | | | | |
| | XL-SMA | | <i>UBA1</i> (<i>Xp11.3-q11.1</i>) | XR | Femmes vectrices, hommes atteints | | | | |
| | PCH1B | | <i>EXOSC3</i> | AR | Hypoplasie ponto-cérébelleuse | | | | |
| Pathologies de la jonction neuromusculaire | NMG | Passage transplacentaire d'anticorps maternels | – | – | Dans les premiers jours de vie : hypotonie, cri faible. Rarement séquence d'immobilisme fœtal | N | N ou bloc neuromusculaire | Aspécifique (atrophie des fibres type II) | Symptômes transitoires (quelques semaines) |
| | CMS | Pathologie génétique de la jonction neuromusculaire | Plusieurs gènes impliqués, le plus fréquent : déficit en acétylcholinestérase ++ <i>ColQ</i> (3p25.1) | AR | Présentation aspécifique proche de celle des CM | N | N ou bloc neuromusculaire | Aspécifique (atrophie des fibres type II) | Pronostic variable ; plusieurs traitements à l'essai |
| Myopathies congénitales (CM) | NEM sévère | Atteinte structurelle de la fibre musculaire | Mutation <i>ACTA1</i> ++ (1q42.13), rarement <i>NEB</i> ou <i>TPM2</i> , <i>TPM3</i> | AD/AR | Hypotonie sévère (insuffisance ventilatoire systématique), atteinte de la mimique | N ou ↑ | N ou myogène ou neurogène | Hypotrophie des fibres type I, présence de bâtonnets | Pronostic corrélé à la quantité de protéine mutante |
| | XLCNM | | Mutation <i>MTM1</i> (<i>Xp28</i>) | XR | Garçon, hypotonie sévère, ophtalmoplégie externe, hydrocéphalie, cryptorchidie, macrosomie | N ou ↑ | N ou myogène ou neurogène | Noyau centralisé et un aspect de myotube | Pronostic sévère, corrélé au type de mutation mais variabilité inter- et intrafamiliale. Intelligence normale |
| Dystrophies musculaires congénitales (MDC) | Nombreuses maladies MDCia ++ α-dystroglycanopathies ++ | Désorganisation de l'architecture tissulaire musculaire | Plusieurs gènes impliqués: <i>LAMA2</i> (6q22.33) <i>FCMD</i> , <i>POMGnT1</i> , <i>POMT1</i> , <i>POMT2</i> , <i>FCMD</i> , <i>FKRP</i> , <i>LARGE</i> | AR | Pseudohypertrophie musculaire, mimique conservée ; possibles atteintes cardiaque ou neurologique centrale | ↑↑ | N ou myogène ou neurogène | Remaniements dystrophiques avec fibrose marquée, inégalité de taille des fibres et nécroses ; immunohistochimie + (expression laminine α2) | Évolution vers l'insuffisance ventilatoire. Pas de corrélation entre la précocité des symptômes et la sévérité Pronostic neurologique ou cardiologique parfois au 1 ^{er} plan |
| Myopathies métaboliques | Cytopathies mitochondriales ++ | Dysfonctionnement énergétique cellulaire | Biologie moléculaire | V | Affections systémiques ++ | ↑ | N ou myogène | Surcharge mitochondriale | Pronostic souvent létal sur atteinte multisystémique |

CPK : créatine phosphokinase ; DSMA1 : amyotrophie spinale avec détresse respiratoire ; CM : myopathie congénitale ; CMS : syndromes myasthéniques congénitaux ; ENMG : résultat de l'électroneuromyogramme initial ; MDC : dystrophie musculaire congénitale ; N : normal ; NEM : myopathie à némaline ; NMG : neonatal myasthenia gravis ; PCH1 : hypoplasie ponto-cérébelleuse type 1 ; SMA : amyotrophie spinale infantile ; XLCNM : myopathie centronucléaire liée à l'X ou myopathie congénitale myotubulaire ; XL-SMA : amyotrophie spinale liée à l'X.

* Transmission : AR : autosomique récessif ; XR : récessif lié à l'X ; V : variable.

ses résultats, le diagnostic finalement retenu, l'évolution et le suivi de l'enfant. Les données étaient anonymisées par le correspondant, avant leur transmission.

3. Résultats

3.1. Population

Dix-neuf enfants ont été inclus : 3 issus de la région Aquitaine, 7 du Languedoc-Roussillon et 9 de Midi-Pyrénées. Il y avait 7 filles et 12 garçons dont une fratrie de 2 enfants. Certaines données n'ont pu être recueillies, expliquant les variations d'effectifs. Les principaux éléments de l'anamnèse anté- et périnatale et les caractéristiques cliniques de chaque enfant sont rapportés dans le *tableau II*. Parmi les antécédents familiaux (8 familles), la notion de décès périnataux dans la fratrie avait été la plus fréquemment observée. Pour 6 des 10 grossesses pour lesquelles des anomalies échographiques avaient été notées, les équipes des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal avaient recommandé des explorations fœtales complémentaires. Les analyses usuelles de biologie moléculaire en situation d'immobilisme fœtal (diagnostic moléculaire de DM1, SMA et PWS) avaient ainsi été proposées dans les cas n° 6 et 19. La prématurité (un tiers des enfants) était modérée, généralement au-delà de 33 semaines d'aménorrhée (SA). L'adaptation à la vie extra-utérine avait été mauvaise pour plus de la moitié des enfants (score d'Apgar < 4 à 1 minute ou < 7 à 10 minutes). Dès la naissance, le tableau clinique avait été sévère : hypotonie franche d'emblée (seul le cas n° 16 s'était aggravé progressivement),

détresse respiratoire justifiant un soutien ventilatoire (les cas n° 14 et 16 ont été secondairement ventilés en raison d'un épuisement respiratoire).

3.2. Stratégies diagnostiques

L'analyse sémiologique s'est révélée fluctuante et peu discriminante. La réalisation hétérogène des explorations complémentaires et leur contribution diagnostique ont été rapportées dans la *fig. 1*. La radiographie thoracique avait généralement montré des signes de rétraction thoracique en rapport avec la faiblesse ventilatoire ; l'ascension d'une coupole diaphragmatique, caractéristique, avait été relevée dans le cas d'amyotrophie spinale avec détresse respiratoire (DSMA1) (cas n° 3). L'échocardiographie n'avait pas mis en évidence de cardiopathie congénitale sévère. Les anomalies radiologiques du squelette s'inscrivaient dans le prolongement de l'évaluation clinique (arthrogrypose, scoliose). Cinq enfants avaient présenté des anomalies significatives à l'imagerie cérébrale : anomalies de migration neuronale dans les cas n° 1, 8 et 9 et leucomalacie périventriculaire pour les cas n° 6 et 19. Le taux de créatine phospho-kinase (CPK) était très élevé chez 4 enfants (cas n° 8, 10, 11, 16). Le bilan métabolique de débrouillage (explorations sanguines et urinaires), réalisé dans près d'un tiers des cas, avait montré une perturbation des acides organiques urinaires dans le cas n° 7, sans aboutissement diagnostique. La recherche d'anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine ou d'anti-récepteur de la tyrosine-kinase musculaire (MuSK) chez la mère et l'enfant et le test thérapeutique à la pyridostigmine avait permis de confirmer le diagnostic de *neonatal myasthenia gravis* (NMG) pour le cas

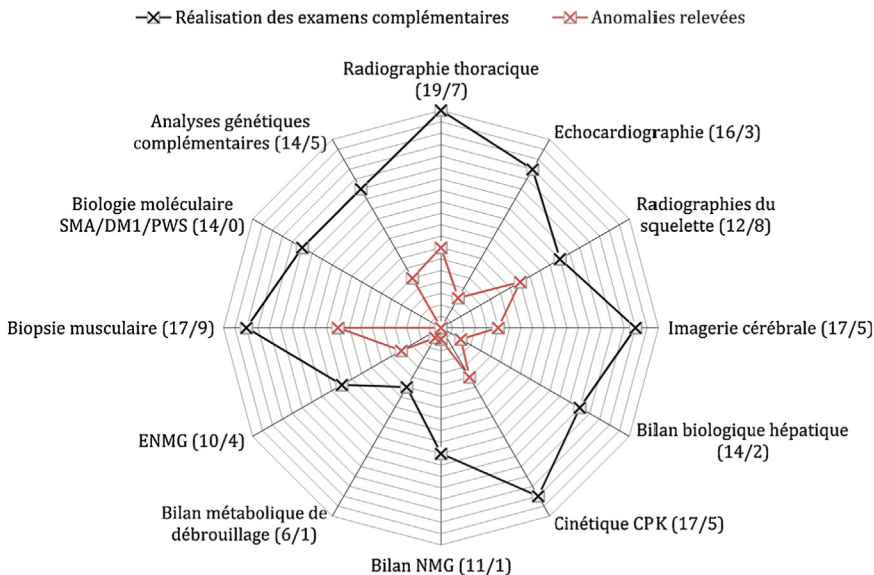


Figure 1. Réalisation des examens complémentaires et contribution diagnostique. Entre parenthèses, le premier nombre indique l'effectif de la série pour lequel l'examen a été réalisé ; le second l'effectif pour lequel il a rapporté une anomalie. Le bilan NMG signifie la recherche d'anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine ou anti-récepteur de la tyrosine-kinase musculaire (MuSK) chez la mère et l'enfant ou les tests thérapeutiques, selon les habitudes des équipes. CPK : créatine phosphokinase ; DM1 : dystrophie myotonique de type 1 ; ENMG : résultat de l'électroneuromyogramme initial ; NMG : *neonatal myasthenia gravis* ; PWS : syndrome de Prader-Willi ; SMA : amyotrophie spinale infantile.

Tableau II

Anamnèse et profil évolutif des enfants de la série.

| | Effectif (n = 19) | N° 1 | N° 2 | N° 3 | N° 4 | N° 5 | N° 6 | N° 7 | N° 8 | N° 9 | N° 10 | N° 11 | N° 12 | N° 13 | N° 14 | N° 15 | N° 16 | N° 17 | N° 18 | N° 19 | |
|--|----------------------|---------------------------|------------------|----------|--------|--------|---------|----------|-------------------------|----------------------------------|---------|----------------|--------------------------------|-------------------------------|----------|--------------------------------|----------------|-------|--------|---------|--|
| Antécédents familiaux | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pathologie familiale | 8 | - | - | - | - | + | - | + | + | + | - | + | - | - | - | + | - | - | + | - | |
| Consanguinité | 4 | - | - | - | - | - | - | + | + | + | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| Période anténatale | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Signes anténatals | 10 | + | + | - | + | + | + | - | - | - | + | - | + | + | - | + | - | - | - | + | |
| Hydramnios (h) | 5/7 | | (h) | | (l) | (h) | (h + l) | | | | (h + l) | | (l) | (h) | | (h) | | | | (h + l) | |
| immobilisme (l) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Naissance | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prématurité spontanée (s)/déclenchée (d) | 7 | + | - | + | - | - | + | - | - | + | - | - | - | + | - | + | - | + | - | - | |
| Présent, siège | 3 | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | ? | + | |
| Asphyxie périnatale | 10 | + | + | - | + | + | + | + | + | - | - | + | - | + | - | + | - | - | ? | ? | |
| Détresse respiratoire | 17 | CPAP | l | l | l | l | l | l | l | CPAP | l | l | l | l | Retardée | CPAP | Retardée | CPAP | l | CPAP | |
| Sémiologie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SGA | 3 | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | + | - | + | - | - | - | - | ? | ? | |
| Arthrogrypose | 10 | + | + | - | + | - | + | + | - | - | + | + | - | + | + | - | - | - | - | + | |
| Amimie/Troubles oculomoteurs | 16/3 | +/- | +/- | +/- | +/- | +/- | +/- | +/- | -/- | +/- | +/+ | +/- | +/- | +/+ | +/- | +/- | -/- | +/- | +/+ | -/- | |
| Éveil normal | 12 | - | + | + | + | - | - | ? | ? | - | - | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| Diagnostic retenu et arguments | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Diagnostic retenu | | NEM ? | MM ? | DSMA1 | CFTD ? | XLCNM | ? | MDC/MM ? | MDC ? | ? | CCD ? | MDC ? | CMS | AD-CNM ? | ? | NMG ? | ? | NEM | CMS | ? | |
| Biopsie musculaire | | + | + | - | + | + | - | - | + | - | - | + | + | + | + | NF | - | + | + | NF | |
| Génétique | | - | - | + | - | + | - | NF | - | - | NF | - | + | + | ? | NF | - | + | + | - | |
| | | ACTA1 | Analyse | IGHMBP2 | RYR1 | MTM1 + | Prévu | | CHAT en cours, Ondine - | ColQ + homoz. Ondine-CGHa prévue | FKRP | RAPS-N-LAMA2 | MTM1- RYR1 et SEPNI en attente | | | LPIN1 | ADN mitochond. | ACTA1 | RAPS-N | Prévu | |
| | | TPM2 | ADN | + hétéro | ACTA1 | | | | | | | | | | | | | + | | | |
| | | TPM3 | mitochondrial | | TPM2 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | TNTT1 | non contributive | | TPM3 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | TNNT1 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | SEPN | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | MYH | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Évolution | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Projet thérapeutique | | Décision d'accompagnement | | | | | | | | | | Décès spontané | | Soutien ventilatoire prolongé | | Autonomie ventilatoire acquise | | | | | |
| Survenue du décès | | + j3 | + j62 | + j103 | + j43 | + j55 | + j36 | + j17 | + j97 | + j60 | + j27 | + j87 | + M25 | + j346 | - | - | - | - | - | - | |

AD-CNM : myopathie congénitale centronucléaire ; CCD : myopathie congénitale à cores ; CFTD : myopathie congénitale avec disproportion de fibres ; CGHa : CGH array (puce d'hybridation génomique comparative) ; CMS : syndrome myasthénique congénital ; CPAP : ventilation spontanée en pression positive continue ; DSMA1 : amyotrophie spinale avec détresse respiratoire ; l : intubation ; MDC : dystrophie musculaire congénitale ; MM : myopathie métabolique ; NEM : myopathie à némaline ; NF : non fait ; SGA : small for gestational age (enfant né petit pour son âge gestationnel) ; XLCNM : myopathie myotubulaire.

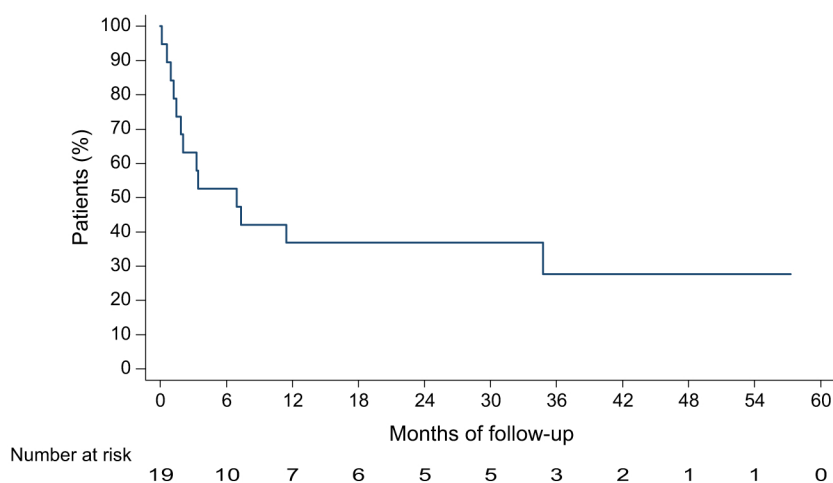


Figure 2. Courbe de survie des patients de la série, selon Kaplan-Meier.

n° 15, le diagnostic ayant été suspecté en raison d'une myasthénie auto-immune maternelle. Le tracé de l'électroneuro-myogramme (ENMG) avait été compatible avec le diagnostic évoqué chez 3 des 11 enfants testés (cas n° 2, 10, 18) ; il était d'allure neurogène dans le cas n° 11 et normal chez les 7 autres enfants testés. Une biopsie musculaire avait été réalisée à un âge médian de 32 jours et complétée par un second prélèvement dans 3 cas (en raison d'un échec du premier prélèvement ou pour relance diagnostique). Elle avait orienté le diagnostic dans la moitié des cas. Les explorations génétiques s'étaient révélées contributives chez 5 des 14 enfants testés. La présence d'une mutation hétérozygote dans les cas n° 3 (gène *IGHMBP2*) et n° 12 (gène *CHRNE*) avait été retenue comme substratum génétique sur la concordance avec le tableau clinique. Le caractère hétérozygote pathogène avait pu être justifié par les mécanismes théoriques de mosaïcisme ou de lyonisation à la faveur de l'expression de l'allèle pathogène. Il n'y avait malheureusement pas de donnée complémentaire disponible pour soutenir ces hypothèses. A contrario, le rôle d'une mutation homozygote de *ColQ* avait été rejeté pour l'enfant n° 9 car retrouvée à l'identique chez son père sain. Au terme de ces bilans, un diagnostic précis avait été proposé pour 6 des 19 enfants. Pour 7 enfants, une orientation diagnostique avait été retenue, soutenue uniquement par des arguments anatomopathologiques. Enfin, pour les 6 autres, il n'y avait aucune orientation diagnostique.

3.3. Devenir des patients et suivi proposé

Au cours du suivi, 13 enfants étaient décédés à un âge médian de 61 jours (extrêmes : 3 jours ; 25 mois). Leur tableau respiratoire était sévère. Pour 9 des 11 enfants décédés au cours de l'hospitalisation initiale, les équipes médicales avaient proposé une limitation des soins actifs, au vu de leur dépendance ventilatoire. Des prises en charge hétérogènes avaient abouti à une médiane de survie de 6,9 mois selon Kaplan-Meier

(fig. 2). Cinq enfants (cas n° 15 à 19) avaient été sevrés de tout support ventilatoire ; leur développement moteur avait été normal ou légèrement décalé. Trois enfants n'avaient pas acquis d'autonomie respiratoire ; 2 étaient décédés à l'occasion d'une décompensation respiratoire ; le cas n° 14, seul enfant de la série pour lequel un soutien ventilatoire prolongé avait été proposé, avait survécu équipé d'une trachéotomie et d'une gastrostomie (suivi à 23 mois).

Devant la sévérité des troubles de l'oralité, 6 enfants avaient été équipés à un âge médian de 3 mois d'une gastrostomie pour un soutien nutritionnel chronique. Deux seulement avaient finalement accédé à une autonomie nutritionnelle, à respectivement 9 et 22 mois.

Un suivi par les neuropédiatres et les réanimateurs ou néonatalogues avait été réalisé dans 12 cas sur 18, et une famille sur 5 avait été perdue de vue dans les suites du décès. Un conseil génétique, en consultation spécialisée, n'avait été réalisé que dans 7 cas sur 15. Les données concernant la mise en place d'un suivi psychologique étaient très lacunaires, car ce soutien n'avait généralement pas été formalisé.

4. Discussion

Les nouveau-nés suspects de maladie neuromusculaire congénitale précoce sévère, hors DM1 et SMA, constituent un groupe confidentiel de patients qui confronte les équipes médicales à une méconnaissance diagnostique et pronostique du fait de la rareté de ces pathologies. Au sein du CRMN Grand Sud-Ouest, la prévalence de ces maladies de révélation néonatale respiratoire (hors DM1 et SMA) serait ainsi de 3,9 pour 100 000 naissances, estimation à relativiser du fait du faible effectif et du biais déclaratif et rétrospectif de notre étude. À ce jour, à notre connaissance, aucune série publiée ne s'est intéressée de la même façon à cette population originale. L'élaboration d'une stratégie d'exploration de ces nouveau-nés est justifiée par

Tableau III
Proposition de stratégie de prise en charge des maladies neuromusculaires néonatales.

| Clinique | Hypotonie d'allure périphérique : notion d'une séquence d'immobilisme foetal, éveil normal, rétractions articulaires... |
|---|---|
| Bilan initial j0-j7 | Biologie standard : hémogramme, ionogramme, bilan hépatique Dosage de la créatine-phosphokinase, à j0, renouvelé après j7 Bilan génétique précoce : étude des gènes <i>SMN1</i> (ASI), <i>DMPK</i> (DM1), étude de la méthylation de la région 15q11.q13 (Prader-Willi) Dosage des anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine et MuSK chez l'enfant et sa mère ± test à la néostigmine ou pyridostigmine Radiographie thoracique Cliché par système EOS ou radiographies osseuses orientées, en cas d'arthrogrypose Échographie cardiaque IRM encéphalique et médullaire Prélèvement pour banque ADN ± lignées lymphoblastoïdes |
| Bilan secondaire (si bilan initial négatif) j7 et + | Électroneuromyogramme (si l'enfant est mobilisable) Biopsie musculaire vers j7-j10, puis, si négative, à renouveler à j30 si enfant sans autonomie ventilatoire (1 ^{er} fragment pour analyse sur muscle frais, second fragment immédiatement congelé) Biopsie cutanée, pour culture et immortalisation des fibroblastes Consultation génétique systématique pour avis étiologique et conseil génétique initial. Prélèvement parental pour banque ADN. Étude du gène <i>MTM1</i> si sujet masculin En cas de décès, proposition d'une autopsie scientifique |
| À l'issue de la prise en charge initiale | Proposition d'un suivi commun systématique par le médecin référent de réanimation pédiatrique ou de néonatalogie et le neuropédiatre (délai : 2-3 mois) Proposition d'un suivi génétique (délai : 3-6 mois) Remise d'une plaquette du Centre de référence des maladies neuromusculaires Proposition d'un accompagnement psychologique Remise d'une note d'information sur la fratrie endeuillée (selon besoin) |

ASI : amyotrophie spinale infantile ; DM1 : dystrophie myotonique de type 1 ; MuSK : anticorps anti-récepteur de la tyrosine-kinase musculaire ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

une sémiologie peu discriminante dans la démarche diagnostique. Les éléments d'anamnèse anténatale et périnatale (antécédents familiaux de décès périnatals, boucles de consanguinité, séquence d'immobilisme foetal, excès de prématurité modérée, d'accouchements dystociques et de scores d'Apgar bas [2,4,8-11]) sont des arguments non pathognomoniques. L'hypotonie sévère et la présence de rétractions articulaires orienteraient vers une maladie neuromusculaire congénitale précoce plutôt qu'une cause centrale [12]. Cependant, la rareté des diagnostics, les possibles variations phénotypiques et la fluctuation sémiologique chez un même enfant (motricité faciale, par exemple) expliquent l'absence d'élément clinique fiable pour l'identification de ces maladies. L'uniformisation de stratégies d'exploration dans ces situations nourrit l'espoir d'optimiser le rendement diagnostique, actuellement faible, aussi bien dans notre expérience que dans la littérature [2,12,13]. Nous avons donc souhaité proposer une stratégie graduée (tableau III) sur le modèle de certaines équipes [2,4,5,14].

À côté des explorations imposées par le contexte de réanimation (radiologiques, échocardiographiques, biologiques), l'objectif est d'abord de compléter l'enquête sémiologique. Ainsi, l'imagerie cérébrale, de préférence par imagerie par résonance magnétique (IRM), est incontournable pour la distinction de l'origine centrale ou périphérique de l'hypotonie. L'IRM musculaire, examen prometteur dans la démarche

diagnostique des maladies neuromusculaires congénitales du grand enfant [15], n'a pas été retenue, car les données sont encore lacunaires chez le nouveau-né.

Les investigations doivent ensuite éliminer les diagnostics « faciles ». La recherche de NMG, par identification des anticorps en cause, voire par le test thérapeutique à la néostigmine ou pyridostigmine (selon les habitudes des équipes), est légitimée par l'accessibilité du diagnostic et la bonne connaissance de la maladie. La recherche en biologie moléculaire de SMA, DM1 et PWS est une première étape rapide de l'enquête génétique devant un tableau d'hypotonie néonatale. Le pronostic sombre des maladies neuromusculaires congénitales précoces et leur potentiel déterminisme héréditaire imposent une concertation précoce avec les généticiens. Les analyses sont alors orientées à partir d'un conseil génétique. La recherche de myopathie centronucléaire liée à l'X ou myopathie congénitale myotubulaire (XLCNM) (mutation de *MTM1*) chez les garçons est justifiée du fait de l'existence d'une technique moléculaire fiable alors que la prise en charge de la maladie, de pronostic connu, a fait l'objet d'une conférence de consensus en 2012 [16]. La technique *next generation sequencing* (séquençage à haut débit) appliquée au diagnostic des maladies neuromusculaires congénitales semble prometteuse [17]. Dans notre série, elle avait été proposée aux patients sans diagnostic moléculaire établi. Au moment de l'analyse des données, une orientation étiologique était

encore en cours de vérification pour 4 d'entre eux, notamment par la confrontation à l'analyse des séquençages parentaux. Actuellement, l'étude histologique à partir d'une biopsie musculaire reste la clé de l'orientation diagnostique, puisque la classification des maladies neuromusculaires congénitales repose encore sur des critères histologiques [18]. Son rendement diagnostique est difficile à estimer chez le nouveau-né ; Rabie et al. ont avancé une fiabilité globale de 87 % dans le cas de myopathies congénitales néonatales, avec par ailleurs une excellente valeur prédictive négative [19]. Il est recommandé d'envisager une seconde biopsie musculaire en l'absence d'orientation initiale [18]. Il s'agit toutefois d'un examen invasif qui répond à des conditions techniques rigoureuses, nécessitant des équipes entraînées [20]. Dans le même temps, la biopsie cutanée pour mise en culture de fibroblastes offre la possibilité d'études complémentaires in situ (techniques d'immunohistochimie, études génétiques). Enfin, l'analyse autopsique est primordiale face aux difficultés diagnostiques, offrant la possibilité de compléter l'enquête histologique. L'intérêt principal de l'ENMG réside dans sa contribution à la distinction d'un mécanisme central ou périphérique de l'hypotonie [21]. Il reste largement utilisé par les équipes spécialisées. Son interprétation, plus délicate chez le nourrisson que chez le grand enfant ou l'adulte, limite son rendement diagnostique, alors que l'enregistrement est théoriquement informatif dans les pathologies du motoneurone ou de la jonction neuromusculaire [19,22].

La prise en charge des enfants suspects de maladies neuromusculaires congénitales dépendant dès leur naissance d'une assistance ventilatoire confronte les équipes soignantes à d'importants questionnements éthiques, en raison du pronostic varié des maladies en cause. S'il est reconnu que l'hypotonie d'origine périphérique et la défaillance respiratoire assombrissent le pronostic des nouveau-nés hypotoniques [4] et que certains types de maladies neuromusculaires congénitales (les XLCNM ou les NMG sévères précoces par exemple) sont associés à un pronostic sévère, l'évolution de chaque enfant n'est jamais certaine : l'autonomie respiratoire peut être acquise avec la croissance, l'enfant restant fragilisé par les décompensations respiratoires, mais aussi par ses performances fonctionnelles et nutritionnelles déficitaires. L'estimation du devenir de ces enfants est encore plus délicate lorsqu'il n'y a pas de diagnostic précis. Certains auteurs ont pu établir des critères pronostiques péjoratifs (arthrogrypose, durée de ventilation initiale) [10,23] ; toutefois, la validité de ces marqueurs est discutée. L'expérience « publiée » des équipes est biaisée par leurs propres perceptions éthiques, à l'origine d'éventuelles stratégies de limitation de soins. L'influence sociétale constituerait ainsi un marqueur pronostique indépendant pour les patients atteints de maladies neuromusculaires congénitales sévères précoces comme les XLCNM [24]. Les questionnements éthiques, sur la défense de la qualité de vie ou le droit à la vie, sont ainsi au cœur des réflexions qui émaillent la prise en charge des enfants atteints

de maladies neuromusculaires congénitales précoces. Les réponses, individuelles, devraient émaner de la communication des soignants entre eux et avec les familles.

5. Conclusion

Les maladies neuromusculaires congénitales précoces à expression néonatale respiratoire, hors SMA et DM1, sont des pathologies confidentielles encore mal connues aujourd'hui. Leur diagnostic reste difficile, souvent inabouti. Leur pronostic, bien que globalement sévère, demeure incertain et les estimations de survie sont biaisées par les démarches d'accompagnement de ces enfants, adoptées différemment selon les équipes médicales. Leur prise en charge soulève des interrogations éthiques dont les réponses individuelles doivent émaner de réflexions communes, interprofessionnelles et avec les familles. La stratégie standardisée d'explorations des nouveau-nés suspects de maladies neuromusculaires congénitales précoces constitue un outil qui contribuera à harmoniser des prises de décisions concertées, au plus près de l'intérêt des patients.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Birdi K, Prasad AN, Prasad C, et al. The floppy infant: retrospective analysis of clinical experience (1990–2000) in a tertiary care facility. *J Child Neurol* 2005;20:803–8.
- [2] Richer LP, Shevell MI, Miller SP. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: an 11-year study. *Pediatr Neurol* 2001;25:32–7.
- [3] Jimenez E, Garcia-Cazorla A, Colomer J, et al. Hypotonia in the neonatal period: 12 years' experience. *Rev Neurol* 2013;56:72–8.
- [4] Laugel V, Cossée M, Matis J, et al. Diagnostic approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates. *Eur J Pediatr* 2008;167:517–23.
- [5] Paro-Panjan D, Neubauer D. Congenital hypotonia: is there an algorithm? *J Child Neurol* 2004;19:439–42.
- [6] Wang CH, Bonnemann CG, Rutkowski A, et al. Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. *J Child Neurol* 2010;25:1559–81.
- [7] Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007;22:1027–49.
- [8] Herman GE, Finegold M, Zhao W, et al. Medical complications in long-term survivors with X-linked myotubular myopathy. *J Pediatr* 1999;134:206–14.
- [9] Wallgren-Pettersson C, Clarke A, Samson F, et al. The myotubular myopathies: differential diagnosis of the X linked recessive, autosomal dominant, and autosomal recessive forms and present state of DNA studies. *J Med Genet* 1995;32:673–9.
- [10] Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, et al. Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases. *Ann Neurol* 2001;50:312–20.
- [11] Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimising care. *Eur J Neurol* 2007;14:38–43.

-
- [12] Vasta I, Kinali M, Messina S, et al. Can clinical signs identify newborns with neuromuscular disorders? *J Pediatr* 2005;146:73–9.
- [13] Floriach-Robert M, Cabello A, Simón De Las Heras R, et al. Neonatal hypotonia of muscular origin: analysis of 50 cases. *Neurol Barc Spain* 2001;16:245–53.
- [14] Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain Dev* 2003;25:457–76.
- [15] Mercuri E, Pichiecchio A, Allsop J, et al. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present, and future. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:433–40.
- [16] Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol* 2012;27:363–82.
- [17] Vasli N, Böhm J, Gras S, et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neuromuscular diseases. *Acta Neuropathol (Berl)* 2012;124:273–83.
- [18] North K. What's new in congenital myopathies? *Neuromuscul Disord* 2008;18:433–42.
- [19] Rabie M, Jossiphov J, Nevo Y. Electromyography (EMG) accuracy compared to muscle biopsy in childhood. *J Child Neurol* 2007;22:803–8.
- [20] Uro-Coste E, Fernandez C, Authier F-J, et al. Prise en charge des biopsies musculaires et nerveuses. Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société française de neuropathologie, de la Société française de myologie et de l'Association française contre les myopathies. *Rev Neurol (Paris)* 2010;166:477–85.
- [21] Renault F. The role of electrodiagnostic studies in the diagnosis of hypotonia in infancy. *Rev Med Liège* 2004;59(1):190–7.
- [22] Cetin E, Cuisset JM, Tiffreau V, et al. The value of electromyography in the aetiological diagnosis of hypotonia in infants and toddlers. *Ann Phys Rehabil Med* 2009;52:546–55.
- [23] Connolly MB, Roland EH, Hill A. Clinical features for prediction of survival in neonatal muscle disease. *Pediatr Neurol* 1992;8:285–8.
- [24] McEntagart M, Parsons G, Buj-Bello A, et al. Genotype–phenotype correlations in X-linked myotubular myopathy. *Neuromuscul Disord* 2002;12:939–46.
- [25] D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, et al. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:71.
- [26] Grohmann K, Varon R, Stolz P, et al. Infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). *Ann Neurol* 2003;54:719–24.
- [27] Darras BT, Jones Jr HR. Neuromuscular problems of the critically ill neonate and child. *Semin Pediatr Neurol* 2004;11:147–68.
- [28] Eymard B, Stojkovic T, Sternberg D, et al. Syndromes myasthéniques congénitaux : difficultés diagnostiques, évolution et pronostic, thérapeutique. L'expérience du réseau national « Syndromes Myasthéniques Congénitaux ». *Rev Neurol (Paris)* 2013;169:545–55.
- [29] Sparks S, Quijano-Roy S, Harper A, et al. Congenital muscular dystrophy overview; 2001 [Internet. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1291/>].
- [30] North KN, Wang CH, Clarke N, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord* 2014;24:97–116.
- [31] Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2014;24:289–311.