

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N°054/15

ASPECTS CLINIQUES ET GÉNÉTIQUES DES AMYOTROPHIES SPINALES (A propos de 20 Cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/03/2015

PAR

Mlle. EL M'SELMI FATIMA-ZAHRA

Née le 03 Décembre 1988 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

SMA – SMN– ATROPHIE MUSCULAIRE – DÉFICIT MOTEUR – HYPOTONIE

JURY

M. HIDA MOUSTAPHAPRESIDENT

Professeur de Pédiatrie

M. OULDIM KARIM RAPPORTEUR

Professeur agrégé de Génétique

Mme. CHAOUKI SANA.....

Professeur de Pédiatrie

Mme. BENNIS SANAE

Professeur agrégée de Biologie Cellulaire

M. SOURTI ZOUHAYR.....

Professeur agrégé de Neurologie

} JUGES

Plan

Plan	2
INTRODUCTION	10
PARTIE THEORIQUE	12
I.GENERALITES:	13
II.HISTORIQUE :	15
III.EPIDEMIOLOGIE:	17
IV.CLASSIFICATIONS:.....	17
1.Classification classique:	18
2.Classification du Consortium International SMA:	18
3.Autres classifications cliniques:	20
3.1.Classification fonctionnelle de Dubowitz:	20
3.2.Classification numérique décimale de Dubowitz:	20
3.3.Classification garchoise:	20
3.4.Classification de Russman :	21
4.Classification clinico–génétique des amyotrophies spinales:	21
4.1.Amyotrophies spinales proximales :	22
4.2.SMA distales ou généralisées :	24
4.3.SMA bulbaires ou bulbo–spinales:.....	26
V.PHYSIOPATHOLOGIE :	27
1.Physiopathologie de la maladie :	27
2.Physiopathologie de l'atteinte respiratoire	29
3.Physiopathologie des atteintes articulaires:.....	30
VI.ASPECTS CLINIQUES DES SMA :	30
1.Présentation clinique:.....	30
1.1.Amyotrophie spinale type I :	30
1.2.Amyotrophie spinale type II	36
1.3.Amyotrophie spinale type III.....	39
1.4.Amyotrophie spinale type IV:	42

2.Examens complémentaires :	42
2.1.Diagnostic moléculaire	42
2.2.Electromyogramme :	45
2.3.Biopsie musculaire:.....	47
2.4.Enzymes sériques:	48
3.Algorithme du diagnostic:	49
IV. ASPECTS GENETIQUES :	50
1.Gène SMN1 :	50
2.Protéine SMN :	51
3.Corrélation génotype–phénotype.....	55
3.1.Gène SMN2 principal gène modificateur de la SMA:	55
3.2.Autres gènes modificateurs de la SMA:.....	57
VII.DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL:	59
1.Devant une hypotonie du nouveau-né ou du petit nourrisson:	60
1.1.Les Myopathies congénitales :	60
1.2.Les dystrophies musculaires congénitales :	60
1.3.La dystrophie myotonique congénitale:	60
1.4.Les myopathies métaboliques:	61
1.5.Les cytopathies mitochondriales :	61
1.6.Les maladies de la jonction neuromusculaire :.....	61
1.7.Les neuropathies héréditaires sensitivo–motrices congénitales :.....	62
1.8.L 'hypotonie centrale :	62
1.9.Les syndrome de Prader–Willi :.....	63
1.10.Les neuropathies motrices distales :.....	63
1.11.La paralysie bulbaire progressive ou maladie de Fazio–Lond :.....	63
1.12.L'hypotonie congénitale bénigne :.....	63
2.Devant des paralysies extensives d’installation rapide chez un enfant de moins de 2 ans:.....	64

2.1.La polyradiculonévrite aiguë de Guillain–Barré:.....	64
2.2.La dystrophie neuro–axonale infantile :.....	64
2.3.La myélopathie aiguë :.....	64
2.4.La myosite virale :.....	65
2.5.La poliomyélite antérieure aiguë:	65
3.Devant des troubles de la marche chez un enfant ou un adolescent:	65
3.1.Les dystrophies musculaires progressives :	65
3.2.Les neuropathies héréditaires sensitivo–motrices (maladies de Charcot–Marie–Tooth) :	67
3.3.La sclérose latérale amyotrophique juvénile :	67
3.4.Le syndrome de Stark–Kaeser :	67
3.5.L’amyotrophie spino–bulbaire liée à l’X :.....	67
VIII.PRISE EN CHARGE:	68
1.Conseil génétique:	68
1.1.Intérêt du conseil génétique:.....	68
1.2.Indications :.....	69
2.Diagnostic anténatal :	70
3.Diagnostic préimplantatoire :	70
4.Espoirs thérapeutiques:.....	71
PARTIE II : PRATIQUE	73
I.PATIENTS ET METHODES :	74
1.Critères d'inclusion :	74
2.Méthodes :.....	74
3.Limites:.....	75
RÉSULTATS	76
1.L'âge :.....	77
2.L'âge de début et le type :	77
3.le sexe :.....	79

4.Les antécédents:	80
4.1.Consanguinité chez les parents :.....	80
4.2.Cas similaires dans la famille:	80
4.3.Notion de retard des acquisitions motrices :.....	81
5.Résultats cliniques et paracliniques :	81
Discussion	86
A.Caractéristiques épidémiologiques et démographiques :	87
1.La Fréquence :	87
2.Le Sexe :	88
3.La consanguinité :	89
B.Caractéristiques cliniques :	90
1.Age et mode de début de la maladie:.....	90
1.1.Age de début:.....	90
1.2.Les premiers symptômes de la maladie :	91
2.Le tableau neurologique:	92
3.Les troubles respiratoires:	95
4.Les déformations articulaires:.....	97
5.Les malformations cardiaques:	98
6.Les troubles digestifs:	100
7.Evolution clinique:.....	101
7.1.Espérance de vie	101
7.2.Le déficit neurologique :	103
C.Caractéristiques paracliniques:	104
1.Etude moléculaire:	104
2.Corrélation phénotype-génotype :	105
2.1.le Gène SMN2 :	105
2.2.Le gène NAIP :	106
3.La Créatine phosphokinase (CPK) :.....	107

4.L'électromyogramme :.....	107
5.La biopsie musculaire :.....	109
D.Conseil génétique:	109
CONCLUSION	111
Résumés	113
Bibliographie	124

ABREVIATIONS

ALS :	sclérose latérale amyotrophique.
CB:	coiled body.
BMD :	dystrophie musculaire de Becker
CMAP :	potentiel d'action global du muscle.
SMUP :	potentiel d'action d'une unité motrice isolée.
CPK :	céphaline phosphatase kinase
DMD :	dystrophie musculaire de Duchenne
DPI:	diagnostic préimplantatoire.
EMG:	électromyographie.
Gems:	gemini of coiled bodies.
GTF2H2 :	general transcription factor IIH, polypeptide 2
hnRNA:	heterogenous nuclear RNA.
Kb:	kilobase.
KD:	kilodalton.
Kpb :	kilopaire de base.
MM :	masse moléculaire.
MUNE :	estimation du nombre d'unité motrice.
NHSMC :	neuropathies héréditaires sensitivo-motrices congénitales.
NAIP :	neuronal apoptosis inhibitory protein.
PCR :	polymersase chain reaction.
PM :	Marqueur de Poids Moleculaire
SCARMD :	severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy
Sm :	protéine spécifique du motoneurone.
SMA :	amyotrophie spinale progressive [pour spinal muscular atrophy].

SMA I: SMA de type I.
SMA II: SMA de type II.
SMA III: SMA de type III.
SMA IV: SMA de type IV.
SMN: survival motor neuron.
snRNA: small nuclear RNA.
snRNP: small nuclear ribonucleoprotein.
snoRNP: small ribonucleolar ribonucleoprotein.

INTRODUCTION

Les amyotrophies spinales ou spinal muscular atrophy (*SMA*) forment un groupe de maladies neuromusculaires à transmission autosomique récessive. Elles sont caractérisées par une dégénérescence des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière, responsable d'un déficit musculaire à prédominance proximale.

La SMA est la cause génétique la plus commune de mortalité infantile et la seconde maladie autosomale récessive létale après la mucoviscidose.

Nous rapportons les résultats d'une étude rétrospective sur 20 patients porteurs d'amyotrophie spinale.

Le premier objectif de ce travail est de définir, de la façon la plus précise possible, la présentation clinique et génétique des amyotrophies spinales liées au gène SMN .Le second objectif est d'analyser et comparer les résultats de notre étude avec les données de la littérature et les autres études publiées.

PARTIE THEORIQUE

I. GENERALITES:

Les amyotrophies spinales ou "spinal muscular atrophies" des Anglo- Saxons (*SMA*) sont des maladies neuromusculaires, héréditaires de l'enfant ou de l'adolescent, Ces maladies nommées également maladie de Werdnig-Hoffmann et maladie de Kugelberg-Welander sont caractérisées :

- Cliniquement, par une atteinte motrice périphérique à type d'hypotonie et de déficit musculaire généralement symétrique, affectant de façon variable mais toujours ascendante le tronc et particulièrement les muscles respiratoires, les membres inférieurs plus que les membres supérieurs et la musculature proximale plus que la musculature distale.^[1]
- Anatomiquement, par la dégénérescence motoneuronale siégeant essentiellement au niveau de la corne antérieure de la moelle épinière.
- Génétiquement, par la transmission autosomique récessive d'une anomalie du gène *SMN(Survival Motor Neuron)* localisé sur le bras long du chromosome 5.^[2]

En réalité, Il existe différentes formes d'amyotrophie spinale, qui se distinguent les unes des autres par leur âge d'apparition des premiers signes (âge de début), la répartition des muscles touchés ou encore leur mode de transmission génétique. C'est ainsi que l'on distingue les amyotrophies spinales proximales, où la faiblesse musculaire prédomine sur les muscles des épaules, des bras, des hanches et des cuisses (c'est-à-dire les muscles proximaux des membres), des amyotrophies spinales distales, dans lesquelles la faiblesse musculaire prédomine sur les muscles des mains, des avant-bras, des pieds et des jambes (muscles distaux des membres).

De nos jours, l'utilisation du terme "*SMA*", sans autre précision, renvoie, le plus souvent, tant en anglais qu'en français, à la forme la plus fréquente d'amyotrophie spinale : l'amyotrophie spinale proximale due à des anomalies du gène *SMN*. On distingue 4 grands types d'amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1*, selon l'âge de début et la sévérité des symptômes.^{[1][3]}

Le diagnostic de certitude repose sur la découverte d'une mutation du gène en cause lors de l'analyse de l'ADN obtenu à partir d'un prélèvement de sang ou de salive.

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 ^[4]

II. HISTORIQUE :

En 1891, Guido Werdnig rapporte les deux premiers cas d'une atrophie musculaire progressive, maladie familiale à laquelle il donne alors son nom. [5]

Entre 1893 et 1900, Johann Hoffmann décrit quatre autres cas d'« atrophie musculaire progressive », établit l'origine médullaire de la maladie et rattache son nom à cette maladie, devenue depuis la maladie de Werdnig–Hoffmann.[6]

En 1899, Sevestre décrit un cas de paralysie flasque chez un nouveau-né [7]. Les premières formes congénitales de la maladie auraient été décrites par Hermann Oppenheim en 1900 sous l'appellation de « myotonie congénitale » rebaptisée en 1908 par Collier et Wilson « amyotonie congénitale ».[8]

L'existence de formes anténatales est évoquée pour la première fois avec la description en 1902 par Beevor d'anomalies de la mobilité intra–utérine chez des mères ayant donné naissance à des enfants atteints de *SMA*. [9]

Kugelberg (1945), Wohlfart, Fex et Eliasson (1955), Kugelberg et Welander (1954 et 1956) rapportent les premières séries d'une forme débutant après l'âge de la marche, d'évolution lente et qui prendra le nom de maladie de Wohlfart–Kugelberg–Welander. [10][11]

La première monographie consacrée à la maladie de Werdnig–Hoffmann paraît en 1950. Brandt y présente une étude approfondie de 112 enfants atteints de *SMA*, appartenant à 69 familles. Il détermine le caractère autosomique récessif de la maladie.[12]

C'est en 1961, avec les travaux de Byers et Banker qu'apparaît la première

classification des amyotrophies spinales en fonction de l'âge d'apparition des premiers signes et de l'évolution.

Cette classification établit une corrélation entre l'âge de début de la maladie et le pronostic. [13]

Les nombreuses études cliniques et génétiques de ces trente dernières années aboutissent à la certitude de l'homogénéité génétique des maladies de Werdnig-Hoffmann et Kugelberg-Welander par la localisation du gène responsable en 1990 et son identification en 1995. [2]

Les premiers essais cliniques issus de la connaissance du gène ont débuté en 2002 [14].

La période actuelle est marquée par un grand investissement, à la fois financier et intellectuel, dans les aspects thérapeutiques issus de la connaissance du gène SMN. (Fig.1)

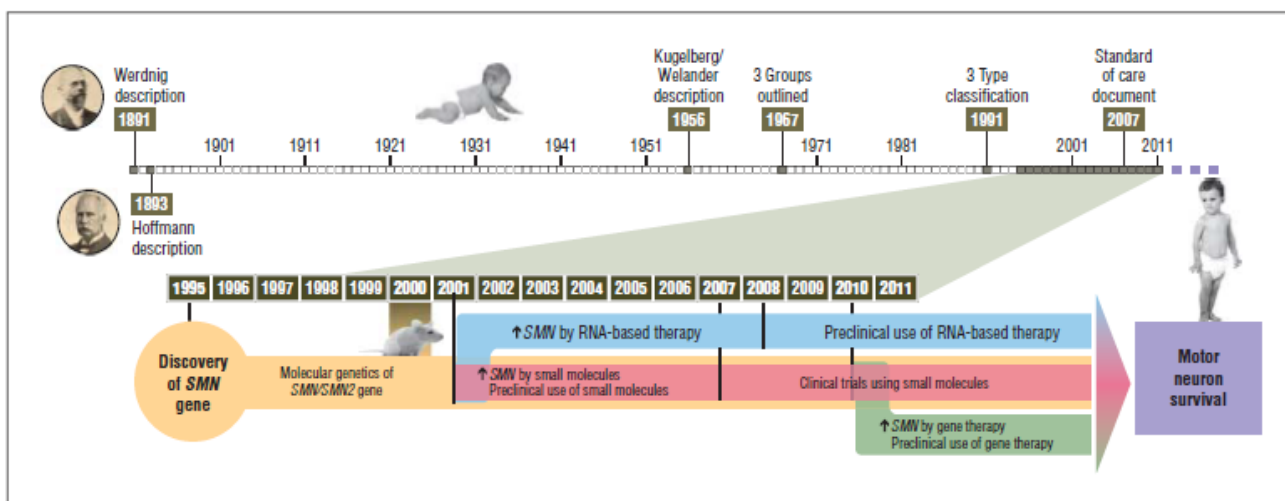


Figure 1 : Historique des amyotrophies spinales. [14]

III. EPIDEMIOLOGIE:

Les études épidémiologiques sur les SMA sont rares. Au Maroc, il n'existe aucun registre officiel des patients atteints d'amyotrophie spinale.

L'incidence de la SMA est estimée entre 1 sur 6000 et 1 sur 10000 naissances.^[15]

La prévalence est très variable selon les études.

La fréquence des hétérozygotes dans la population générale est d'environ 1/40 à 1/60 ^{[16][17]}, avec des fréquences variable en fonction des différents groupes ethniques.^[18]

Tous types confondus, le sexe masculin prédomine dans un rapport de 3 hommes pour 2 femmes sans que la sévérité clinique soit corrélée à l'un ou l'autre sexe.^[19]

La consanguinité est un facteur favorisant surtout dans les pays méditerranéens et moyens orientaux où la prévalence est parfois multipliée par 10, Les chiffres vont de 2,5% à 7,7% pour les mariages consanguins à 0,2% pour une population standard. ^[20]

IV. CLASSIFICATIONS:

Les amyotrophies spinales sont d'une **grande hétérogénéité clinique et pronostique**. Elles ont fait l'objet de nombreuses classifications basées sur plusieurs critères dont l'âge de début des premiers symptômes, l'âge de l'enfant au moment du décès, les capacités fonctionnelles, la gravité de la maladie...

Certains spécialistes de la maladie proposent une classification reposant uniquement sur le maximum des capacités motrices de la personne. Cette classification reflète mieux l'évolution variable de la maladie au cours des premières années de vie. Elle distingue les personnes "non sitters" qui n'ont jamais pu ni s'asseoir ni marcher tout seul ; les personnes "sitters" qui ont été capables de se tenir assis seules, mais pas de marcher et les "walkers" qui ont acquis la marche. [21]

1. Classification classique:

La classification classique des SMA, longtemps basée sur la date d'apparition de la maladie par rapport à l'âge de la marche, distingue deux groupes:

- Le premier groupe, dénommé SMA précoces ou maladie de Werdnig-Hoffmann, recouvre globalement les formes sévères et intermédiaires qui apparaissent avant l'âge de la marche ;
- Le second groupe est celui des formes infanto-juvéniles ou maladie de Kugelberg-Welander. Il comprend toutes les formes apparaissant après l'âge de l'acquisition de la marche.

2. Classification du Consortium International SMA:

La classification du Consortium International SMA repose sur l'âge d'apparition des premiers symptômes et l'évolutivité du déficit moteur. Elle constitue une base clinique cohérente pour la recherche. [22](Tab.1)

Elle définit les critères cliniques (âge d'apparition des premiers symptômes, intensité des troubles moteurs et évolutivité de la maladie) qui permettent de

distinguer trois formes de la maladie chez l'enfant :

- Le type I, forme aiguë de la maladie de Werdnig–Hoffmann, est le plus sévère ; apparaît avant l'âge de 6 mois.
- Le type II est la forme intermédiaire apparaissant entre 6 et 18 mois.
- Le type III ou maladie de Kugelberg–Welander apparaît après l'acquisition de la marche.
- Le type IV a été décrit pour la première fois par Pearn (1980) , Zerres(1995) le définit par un début après l'âge de 30 ans, tandis que Wang (2007) le définit par un âge de début entre 20 et 30 ans.^[23]

Type de SMA	Age d'apparition des symptômes	Acquisitions motrices	Evolution clinique	Décès
SMA type I (Werdnig–Hoffman)	Supérieur à 6 mois	Pas d'acquisition de la position assise	Evolution très rapide	Avant 2 ans
SMA type II	Entre 6–18 mois	Acquisition de la position acquise mais pas de la marche	Evolution rapide (chaise roulante : dès l'enfance)	Après 2 ans
SMA type III (Kugelberg–Welander)	Inférieur à 18 mois	Acquisition de la marche	Evolution lente (chaise roulante rarement avant l'âge adulte ; âge moyen 40 ans)	Age adulte
SMA type IV (adulte)	2 ^{ème} –3 ^{ème} décade	Marche préservée	Evolution très lente (chaise roulante rarement nécessaire)	Age adulte

Tableau 1: Classification du Consortium international SMA

D'après Munsat et Davis (Munsat and Davies 1992) et Wang *et al.* (Wang *et al.* 2007)

3. Autres classifications cliniques:

3.1. Classification fonctionnelle de Dubowitz:

La classification fonctionnelle de Dubowitz (1964) clinique, simple et pratique, est basée sur la capacité de l'enfant à s'asseoir, à se lever et à marcher sans aide. Utilisée pendant longtemps comme référence, la classification de Dubowitz distingue trois formes :

- Forme sévère : la station assise sans aide est impossible ;
- Forme intermédiaire : station assise sans aide possible, position debout et marche sans aide impossibles ;
- Forme légère (ou bénigne): station debout et marche sans aide possibles^[24].

3.2. Classification numérique décimale de Dubowitz:

Dubowitz (1995) propose une classification numérique et décimale. Compromis entre les classifications numériques et les classifications fonctionnelles, cette classification distingue le type 1 (sévere), le type 2 (intermédiaire) et le type 3 (bénin) suivis d'une décimale allant, par gravité décroissante, de 1 à 9.^[25]

3.3. Classification garchoise:

La classification de Barois^[26], basée sur l'âge du début, distingue trois types:

- Le type I comporte deux sous-types:
- Le type I « vrai » très précoce apparaît avant l'acquisition de la tenue de tête.
- Le type I « bis » apparaît au cours du deuxième trimestre de la vie.
- Le type II atteint les enfants de 6 (acquisition de la station assise) à 18 mois (limite supérieure de l'âge de la marche chez l'enfant sain);

- Le type III atteint les enfants après l'acquisition de la marche; la maladie peut apparaître jusqu'à la fin de l'adolescence et l'âge adulte.

3.4. Classification de Russman :

La classification récemment proposée par Russman 2007 définit cinq types et reflète le large continuum de sévérité clinique des SMA.^[27] (Tab.2)

Type	Début	Fonction motrice acquise	Espérance de vie
0	Prénatal	Nécessite une assistance respiratoire à la naissance	Décès si pas d'assistance respiratoire
1	< 6mois	S'assoit avec aide	< 2 ans
2	6-18 mois	S'assoit sans aide	10-40 ans
3	>18 mois	Capable de marcher 25 pas seul	Adulte
4	> 5 ans	Marche libérée	Adulte

Tableau 2: Classification de Russman 2007^[27]

4. Classification clinico-génétique des amyotrophies spinales:

A l'heure actuelle, le terme SMA renvoie le plus souvent à la forme clinique principale et la plus commune de la maladie, l'**amyotrophie spinale infantile liée au gène SMN**. Néanmoins, de nombreuses autres formes d'amyotrophie spinale sont décrites et s'en différencient par l'âge d'apparition des symptômes, le **mode de transmission** et la **topographie de la faiblesse musculaire**.

4.1. Amyotrophies spinales proximales :

4.1.1. Amyotrophies spinales proximales liées au gène SMN:

Forme classique et la plus fréquente de la maladie, elle comprend 4 types de SMA selon la Classification du Consortium International SMA (Tab.1)

4.1.2. Amyotrophies spinales proximales non liées au gène SMN:

A côté de la forme classique de SMA liée au gène SMN, de très rares formes de SMA proximales non liées à ce gène ont également été décrites dans la littérature,(Tab.3)

Maladie	Hérédité	Début des symptômes	Phénotype	Locus	Gène
SMA-AR, non liées au locus 5q13	AR	Variable, habituellement > 10 ans	Acquisition de la marche, espérance de vie variable (> 30 ans)	? 15q23-q24 5q13	? HEXA HEXB
SMA-PCH1	AR	In utero ou < 6 mois	Phénotype de SMA type I ou II + hypoplasie ponto-cérébelleuse Espérance de vie diminuée	14q32	VRK1
SMA-AD forme juvénile (HMN IV)	AD	5-20 ans	Acquisition de la marche, espérance de vie variable (> 30 ans)	?	?
SMA-AD forme adulte (HMN V)	AD	> 25 ans	Evolution très lente, espérance de vie normale	1q22 20q13.3	LMNA VAPB

AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; HEXA : Hexosaminidase A gene ; HEXB : Hexosaminidase B gene ; HMN : Hereditary Motor Neuropathy ; LMNA Lamin A/C gene ; PCH1 : Ponto-cerebellar Hypoplasia type I ; SMA : Spinal Muscular Atrophy ; VAPB : Vesicle-Associated membrane Protein B.

Tableau 3: Classification des amyotrophies spinales proximales non liées au gène

SMN1.[28]

4.2. SMA distales ou généralisées :

Contrairement aux formes proximales de SMA, les dSMA ou dHMN affectent initialement et de façon prédominante la musculature distale des membres. (Tab. 4)

Maladie	Hérédité	Début des symptômes	Phénotype	Locus	Gène
d-HMN I	AD	1-20 ans	Faiblesse distale	?	?
d-HMN II	AD	20-40 ans	Faiblesse distale	12q24.2 7q11.23 5q11.2	HSPB8 HSPB1 HSPB3
d-HMN III/IV	AR	2mois-20 ans	Faiblesse distale et proximale	11q13.3 1p36	? PLEKHG5
d-HMN V	AD	5-20 ans	Prédominance membres supérieurs	7p15 11q12-q14	GARS BSCL2
D-HMN VI	AR	<1 ans	SMARD (SMA with Respiratory Distress)	11q13.2-q13.4	IGHMBP2
d-HMN VII	AD	10-20 ans	Prédominance membres supérieurs et parésie cordes vocales	2q14 2p13	? DCTN1
X-linked chronic d-SMA	XR	1 mois-20 ans	Faiblesse distale Pieds creux	Xq12-q13	ATP7A
			SMA congénitale/infantile avec arthrogrypose	Xp11.23	UBE1
Congénitale non progressive d-SMA	AD	1 mois	HMN distale avec contractures	12q24.1	TRPV4
d-HMN J	AR	6-10 ans	HMN distale avec signes pyramidaux	9p21.1-p12	?

LCCS1	AR	In utero	Syndrome des contractures congénitales létales type 1 (hydrops foetal, akinésie, atrophie musculaire)	9q34	GLE1
LCCS2	AR	In utero	Syndrome des contractures congénitales létales type 2 (polyhydramnios, akinésie, atrophie musculaire + vessie neurogène)	12q13	ERBB3
LCCS3	AR	In utero	Syndrome des contractures congénitales létales type 3 (polyhydramnios, akinésie, atrophie musculaire)	19p13.3	PIP5K1C

AR : autosomique récessif ; **AD** : autosomique dominant ; **ATP7A** : copper-transporting ATP-ase 1, alpha polypeptide ; **BSCL2** : Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy gene ; **DCTN1** : Dynactine 1 gene ; **d-HMN** : distal Hereditary Motor Neuropathy ; **d-SMA** : distal Spinal Muscular Atrophy ; **GARS** : Glycyl tRNA Synthetase gene ; **HSP** : Heat Shock Protein gene ; **Hér** : hérédité ; **IGHMBP2** : Immunoglobulin μ -binding Protein 2 gene ; **LCCS** : Lethal Congenital Contractures Syndrome ; **PLEKHG5** : Pleckstrin Homology domain-containing, family G, member 5 gene ; **TRPV4** : Transient Receptor Potential cation channel , subfamily V, member 4 gene ; **UBE1** : Ubiquitin-activating enzyme E1 ; **XR** : récessive liée à l'X.

Tableau 4 : Classification des amyotrophies spinales distales et/ ou généralisées.^[28]

4.3. SMA bulbaires ou bulbo-spinales:

Les SMA bulbaires ou bulbo-spinales sont caractérisées par une dégénérescence du motoneurone de la partie inférieure du tronc cérébral entraînant une dysfonction des muscles contrôlés par les nerfs crâniens bulbaires. Cette dégénérescence peut être isolée (maladie de Fazio-Londe et maladie de Brown-Vialetto-Van Laere) ou associée à une SMA.(maladie de Kennedy) (Tab. 5).

Maladie	Hérédité	Début des symptômes	Phénotype	Locus	Gène
Maladie de Fazio-Londe	AD ou AR	1-20 ans	Paralysie bulbaire progressive	?	?
Maladie de Brown-Vialetto-Van Laere	AR	2 mois-20 ans	Paralysie bulbaire progressive avec surdité	20 p13	C20ORF54
Maladie de Kennedy	XR	20-50 ans	Amyotrophie spinale + bulbaire	Xq11-q12	AR

AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; XR : récessive liée à l'X.

Tableau 5 : Classification des SMA bulbaires ou bulbo-spinales [28]

V. PHYSIOPATHOLOGIE :

1. Physiopathologie de la maladie :

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

L'amyotrophie spinale proximale est caractérisée par la **dégénérescence des motoneurones alpha de la corne antérieure de la moelle épinière** à l'origine d'un **déficit progressif** de la force musculaire et d'une **amyotrophie**, sans atteinte sensitive, ni cognitive, ni des voies longues. [29]

Ce dérèglement est secondaire à une délétion homozygote d'un gène situé sur le bras long du chromosome 5. Ce gène, *SMN* (*Survival Motor Neuron*) code une protéine SMN dont le niveau d'expression est fortement réduit dans les motoneurones et les fibres musculaires d'enfants atteints de la forme sévère de SMA. (Fig.2 ; Fig.3)

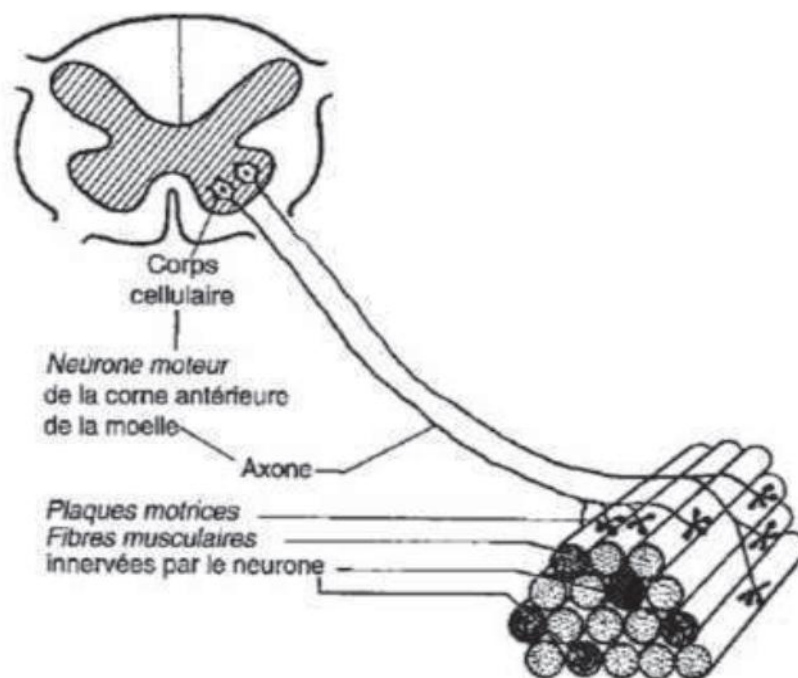
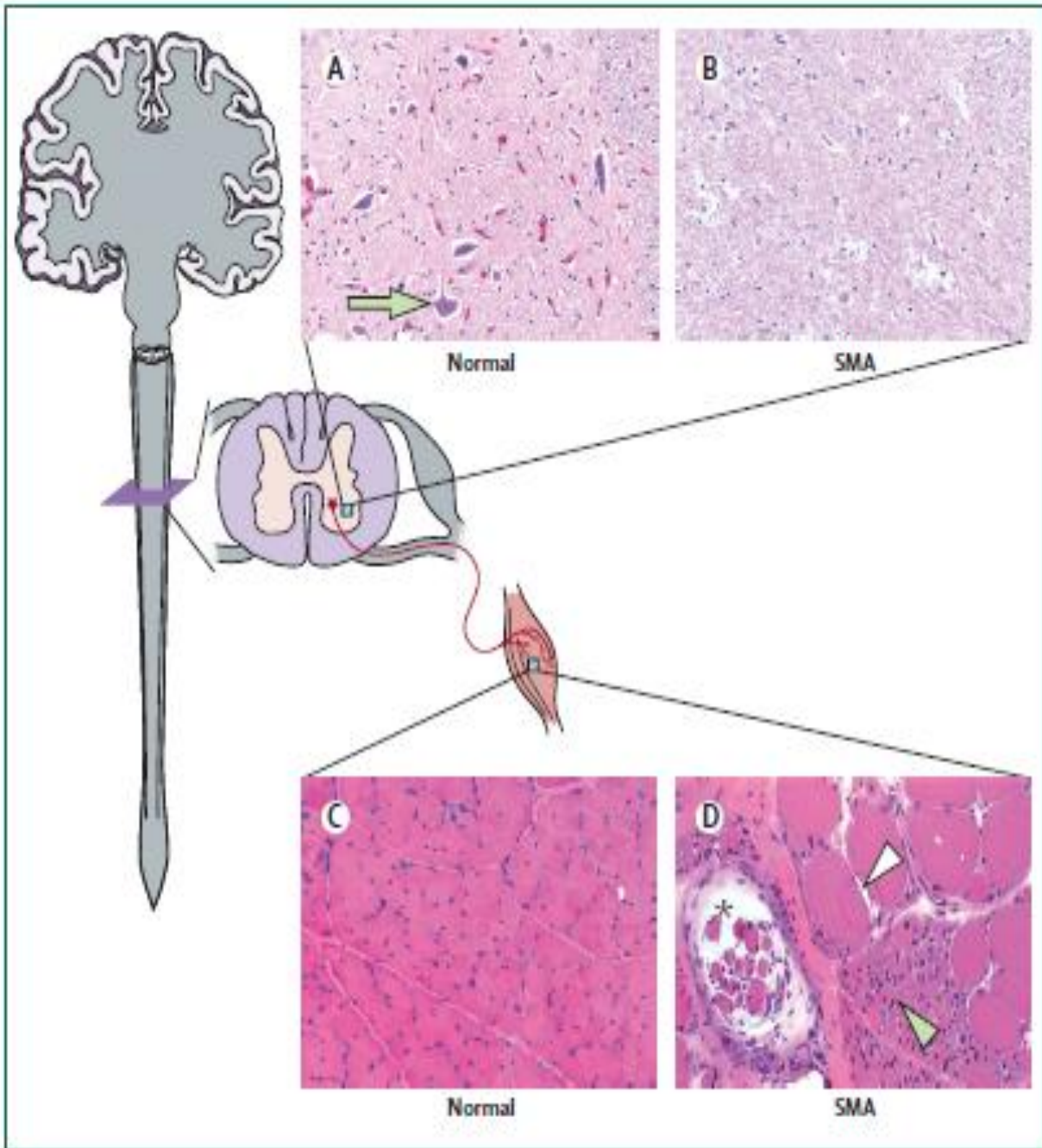


Figure 2: Localisation du motoneurone de la corne antérieure de la moelle épinière.



L'influx nerveux est transmis par le motoneurone alpha de la corne antérieure de la moelle épinière .La flèche verte montre la présence de ce motoneurone chez un sujet sain(A).Chez le sujet atteint de SMA on remarque une absence de ce motoneurone(B).

La biopsie du muscle squelettique du sujet atteint de SMA montre un groupe de fibres hypertrophiques entouré par des fibres atrophiques (D) contrairement au sujet normal ou les fibres musculaires ont un aspect homogène.

Figure 3: Histopathogénie de l'amyotrophie spinale. [30]

De nombreuses inconnues subsistent néanmoins dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie :

- Le rôle exact de la protéine SMN dans les différents tissus et les mécanismes intimes de son mode d'action ne sont pas entièrement élucidés : Pourquoi son déficit dans le foie, le coeur, l'os, ..., n'entraîne apparemment aucun trouble chez les patients atteints de SMA ?
- Les mécanismes déterminant l'apparition et l'évolution de la maladie : Pourquoi la même anomalie génétique déclenche la maladie à des âges différents ?

Il est cependant établi que la protéine SMN intervient dans la maturation de certains ARN indispensables à la survie du motoneurone et que cette action s'exerce par le biais d'un complexe protéique macro-moléculaire dont les composants ne sont pas encore tous identifiés.

Les mécanismes moléculaires et le mode d'action de la protéine SMN seront expliqués dans le chapitre « Aspects génétiques ».

Les conséquences les plus délétères de la maladie sont essentiellement l'insuffisance respiratoire et les complications orthopédiques.

2. Physiopathologie de l'atteinte respiratoire

L'insuffisance respiratoire restrictive résulte de la paralysie des muscles intercostaux et abdominaux puis du diaphragme dans certaines formes graves. Elle est aggravée progressivement par la déformation et l'enraidissement de la cage thoracique et l'effondrement en cyphoscoliose de la colonne vertébrale.

Au niveau des poumons, le syndrome restrictif est responsable d'un retard de croissance alvéolopulmonaire induisant dans les formes les plus graves une hypoplasie pulmonaire précoce, qui va à son tour aggraver l'insuffisance respiratoire.

La réduction du capital alvéolaire est aggravée par la constitution d'atélectasies secondaire à l'hypoventilation ; et faisant le lit des infections pulmonaires et bronchiques.^[31]

3. Physiopathologie des atteintes articulaires:

L'appareil locomoteur est le siège de raideurs et de déformations articulaires.

En effet, la paralysie et la non-sollicitation des leviers articulaires entraînent une sclérose et une rétraction musculo-tendineuses et capsulo-ligamentaires.

Les déformations sont secondaires à l'absence de mouvement et à la rupture d'équilibre entre les muscles agonistes et les muscles antagonistes d'une même articulation et/ou les muscles droits et gauches. ^[32]

VI. ASPECTS CLINIQUES DES AMYOTROPHIES SPINALES :

1. Présentation clinique:

1.1. Amyotrophie spinale type I :

L'amyotrophie spinale (SMA) de type I regroupe diverses formes cliniques dont la gravité est corrélée à l'âge de début. Les plus sévères sont les formes à début anténatal(la). Les moins sévères dans ce type sont les formes survenant entre 3 et 6 mois correspondant au type I bis de Barois. Cette forme est souvent dénommée forme typique.

1.1.1. Forme typique:

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 des membres .Cette atteinte, à peu près symétrique, évolue vers une quadriparésie flasque.

L'enfant est couché sur le dos avec une attitude dite en « *grenouille* » ou en « *batracien* » est très caractéristique de la maladie(Fig.4).L'atteinte des muscles distaux est plus modérée, et les mouvements des extrémités sont longtemps préservés.

Les réflexes ostéo–tendineux sont abolis. 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.(Fig .5)

L'atrophie musculaire est parfois difficile à mettre en évidence en raison de l'importance du panicule adipeux sous–cutané, Des fasciculations des mains et de la langue peuvent être observées.

Il n'y a pas de trouble sensitif, pas de trouble sphinctérien, et classiquement, pas d'atteinte des fonctions supérieures.

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, responsable de troubles de la déglutition, de troubles de la succion, et

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, Les troubles digestifs notamment les fausses routes, le reflux gastro-oesophagien et les troubles de transit sont très fréquents , entraînant une dénutrition et une détérioration de la fonction respiratoire déjà précaire.

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. [29] [33] [34] [35] [36]



Figure 4: Amyotrophie spinale type 1 :
Attitude en “ grenouille “ très caractéristique de la maladie.^[37]



Figure 5 : Hypotonie axiale avec perte de la tenue de la tête.^[38]

1.1.2. Formes ultra-précoces de SMA type I :

Appelées également SMA de type I « vrai », les formes ultra-précoces représentent toutes les formes présentes à la naissance et celles qui surviennent durant le premier trimestre de la vie, empêchant l'enfant d'acquies la tenue de tête et, plus tard, la station assise.

1.1.2.1. Formes néonatales :

La maladie est présente dès la naissance. Dans certains cas, un début anténatal a pu être noté.(diminution voire une absence des mouvements foetaux)

Le tableau clinique est fortement évocateur du diagnostic de SMA. (Fig.6)

L'hypotonie est patente. Raideurs et déformations sont souvent présentes et d'autant plus marquées que le début anténatal est précoce. Plusieurs articulations peuvent être touchées faisant évoquer une arthrogrypose, L'insuffisance respiratoire restrictive et l'hypoplasie du parenchyme pulmonaire sont présentes à la naissance.

Dans d'autres cas, la maladie apparaît après un délai de quelques jours après la naissance. Elle se manifeste par une atteinte motrice sévère d'installation brutale et une détresse respiratoire du nouveau-né.

L'évolution est émaillée d'épisodes de broncho-pneumopathies récidivantes. Le décès survient fréquemment durant la première année. ^{[39][40]}



Figure6: Nouveau né atteint d'une SMA néonatale avec arthrogrypose et détresse respiratoire .Image prise à J10 de sa vie ; décédé 18 jours après.^[41]

1.1.2.2. Formes débutant dans les trois premiers mois de la vie:

La maladie survient quelques semaines après la naissance, dans les trois premiers mois de la vie. Aucune forme ne ressemble à une autre. Schématiquement, elles peuvent être classées en formes sévères dont l'allure évolutive est analogue à celle des formes néonatales et en formes moins sévères dont le tableau clinique et l'évolution évoquent des formes de type I tardives qui ont été développées au sous-chapitre précédent.

Les formes sévères se manifestent par l'installation plus ou moins brutale d'une tétraplégie flasque complète avec atteinte du tronc, troubles de la déglutition, troubles vasomoteurs, troubles de la régulation thermique et une tachycardie. Des malaises graves peuvent précéder la mort subite.

L'insuffisance respiratoire est sévère.

La mortalité est de 95 à 99% avant 4 ans.

1.2. Amyotrophie spinale type II

La SMA de type II ou forme intermédiaire est définie par une absence d'acquisition de la marche.

La maladie débute entre 6 et 18 mois.

Les premières manifestations peuvent être des difficultés à la station assise libérée (**Fig.7**), une absence d'acquisition de la station debout avec appui ou l'absence d'acquisition de la marche.

La faiblesse musculaire débute au niveau de la ceinture pelvienne. Elle s'étend progressivement vers le tronc et la racine des membres. Au bout de plusieurs semaines, parfois plusieurs mois, l'atteinte réalise un tableau de paralysie flasque, bilatérale et plus ou moins symétrique prédominant aux racines des membres inférieurs.

A l'examen clinique les réflexes ostéo-tendineux peuvent être initialement conservés mais disparaissent au cours de l'évolution. La motricité des membres supérieurs est initialement conservée. Il existe une hypotonie et une amyotrophie, et des fasciculations des mains et de la langue,

Les complications ostéo-articulaires, conséquences de l'atteinte paralytique, s'installent précocement.

Les déformations siègent essentiellement au niveau du rachis (scoliose) et des hanches (luxation). (**Fig.8, Fig.9**)

Les troubles digestifs sont moins fréquents que dans le type I et le risque de dénutrition est beaucoup plus atténué par rapport aux formes du type I du fait de

l'absence de fausses routes et de la préservation de l'autonomie alimentaire.

Les fonctions vésico-sphinctériennes peuvent être perturbées mais sont relégués au second plan par les aspects vitaux de la maladie, sont longtemps passés inaperçus.

Les fonctions cognitives sont épargnées par la maladie et paraissent même, dans la majorité des cas, supérieures à la normale.

Avec une prise en charge intensive multidisciplinaire, la survie de ces enfants peut être prolongée jusqu'à l'âge adulte. [29][35][36][42].



Figure 7: Jumeaux atteints de SMA type II

La position assise n'est maintenue que pendant quelques minutes, suivie d'un phénomène "pocket knife" [41]

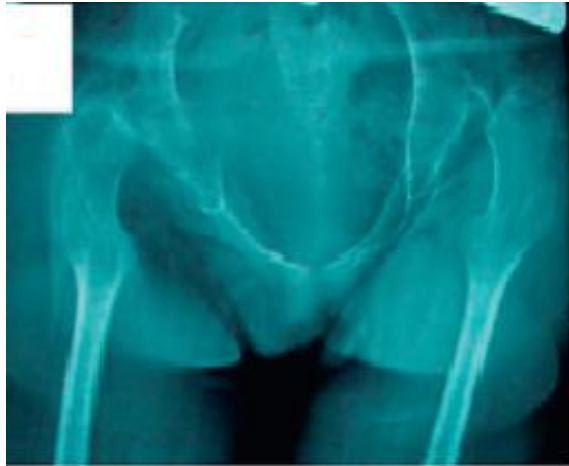


Figure 8: Luxation bilatérale de la hanche chez un patient atteint d'une SMA type

II. [37]

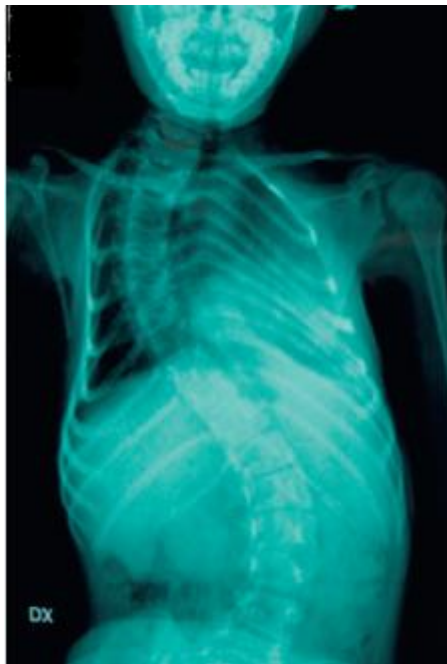


Figure 9: Scoliose à double courbure chez un patient atteint de SMA type II. [37]

1.3. Amyotrophie spinale type III

La SMA de type III ou **Maladie de Kugelberg–Welander** se caractérise par une atrophie et une faiblesse musculaire lentement progressive, symétrique, prédominant aux racines des membres inférieurs, elle 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.

Aux membres supérieurs, l'atteinte des bras et des avant-bras apparaît plusieurs années après celle des muscles des jambes.

La musculature abdominale et spinale est affaiblie, mais la stabilité du tronc en position assise n'est, en règle, pas affectée. Les muscles du cou, fléchisseurs et extenseurs, peuvent être également atteints. Les muscles de la face, de la langue, du voile, du pharynx et du larynx sont rarement atteints. Parfois, c'est le ptosis (paralysie du releveur de la paupière supérieure par atteinte du III) et la voie nasonnée (paralysie du voile du palais par atteinte du X) qui attirent l'attention de l'entourage.

L'examen met en évidence les signes cliniques cardinaux de la maladie notamment une difficulté à se relever du sol (signe de Gowers) (**Fig.10**), une démarche dandinante (Hyperlordose, protrusion abdominale, élargissement du polygone de sustentation), un déficit moteur et une amyotrophie qui prédominent au niveau des racines des membres inférieurs. (**Fig.11**) Les réflexes ostéo-tendineux restent conservés aux membres supérieurs,

Il existe une hypertrophie des mollets retrouvée dans 25% des cas (Jérusalem, 1981) et évoquant une dystrophie musculaire de Duchenne d'où le terme « pseudomyopathique ».(Fig.12)

Le tremblement au niveau des mains est fréquent. Les fasciculations de la langue sont rares.

Au niveau des articulations, particulièrement celles des mains et des pieds, on peut noter une hyperlaxité articulaire. La scoliose moins fréquente, est de survenue tardive. Elle est liée à l'atteinte du tronc et à l'âge du malade

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 [29][35][36]



Figure 10: signe de Gowers , enfant atteint de SMA III.[41]



Figure 11 : Amyotrophie musculaire avec déformations orthopédiques chez un enfant atteint de SMA .^[43]

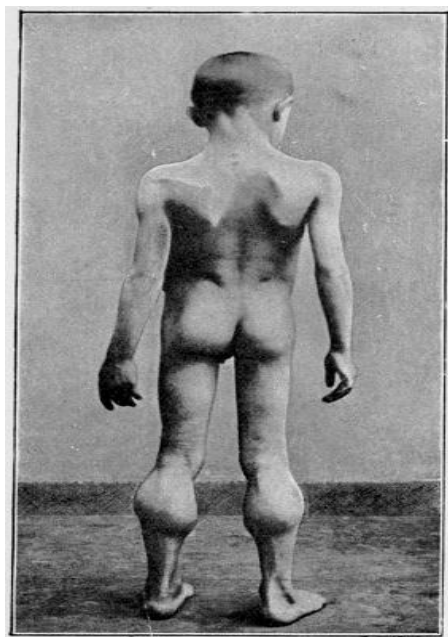


Figure 12: Hypertrophie très accusée des mollets chez un enfant de douze ans atteint de paralysie pseudo-hypertrophique.^[44]

1.4. Amyotrophie spinale type IV:

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 peut y avoir une atteinte respiratoire, mais c'est assez rare,

Habituellement, la progression de la maladie est assez rapide après le début des symptômes, jusqu'à une phase de stabilisation.^{[29][35][36]}

2. Examens complémentaires :

Le diagnostic, pour la SMA de types I et II, est généralement évoqué devant 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.

2.1. Diagnostic moléculaire

Le diagnostic de SMA étant avant tout clinique, l'étude génétique reste le moyen le plus sûr pour le diagnostic de certitude.

2.1.1. Indications:

Le test est indiqué chez tout enfant ou adulte qui présente le phénotype de la maladie.

2.1.2. Principe:

Le gène SMN étant connu et cloné, le diagnostic consiste à mettre en évidence la lésion moléculaire grâce à l'étude de l'ADN extrait des leucocytes ou d'un simple prélèvement salivaire.

2.1.3. Technique :

Le procédé le plus couramment employé pour le diagnostic génétique moléculaire de la SMA est l'**amplification en chaîne in vitro** ou « *polymerase chain reaction* » (PCR) **du gène**. C'est actuellement la méthode la plus rapide, la plus simple et la plus sensible pour rechercher sur un gène identifié et séquencé une mutation ponctuelle ou une micro-délétion. Elle consiste à amplifier la région du gène, siège éventuel du remaniement, à l'aide d'amorces oligonucléotidiques. Après digestion par une enzyme qui va reconnaître spécifiquement le gène SMN de sa copie, une électrophorèse en gel d'acrylamide permet ensuite de différencier un allèle normal d'un allèle délété grâce à la visualisation des fragments d'ADN par fluorescence en présence d'un intercalant (bromure d'ethyidium).^[45]

La région critique de la maladie est caractérisée par la présence de plusieurs séquences répétées incluant des gènes. Le gène SMN a une copie qui lui est très homologue en position centromérique. Ces deux gènes ne diffèrent que par deux paires de bases situées sur les exons 7 et 8. Cette copie est présente dans 95,5% des contrôles et entrave la détection de l'absence de SMN,

2.1.4. Résultats :

Le diagnostic est confirmé lorsqu'on observe dans le gène SMN1 une délétion homozygote SMN1.^[46] Une délétion hétérozygote SMN1 n'élimine pas le diagnostic et nécessite la recherche d'une mutation ponctuelle^[47]. (**Fig.13**)

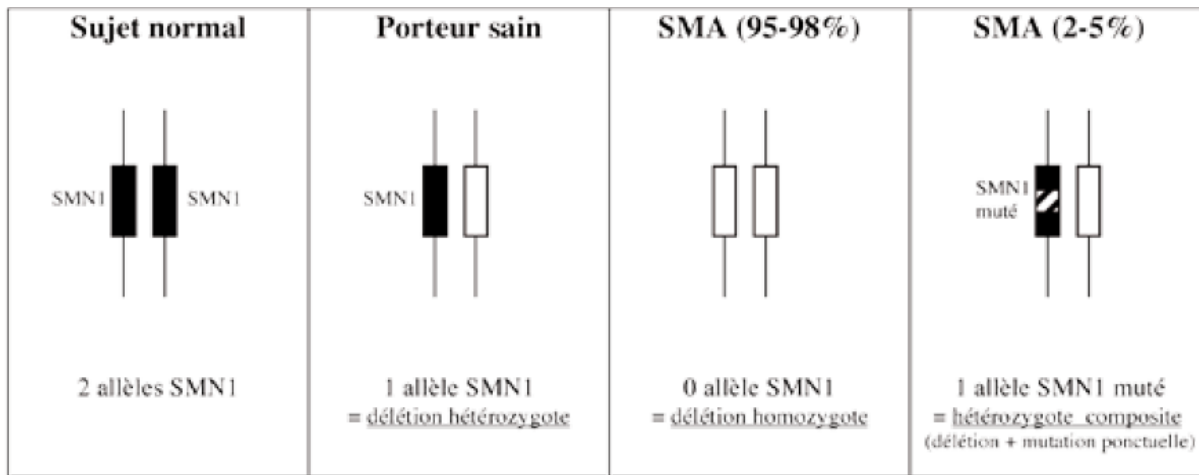
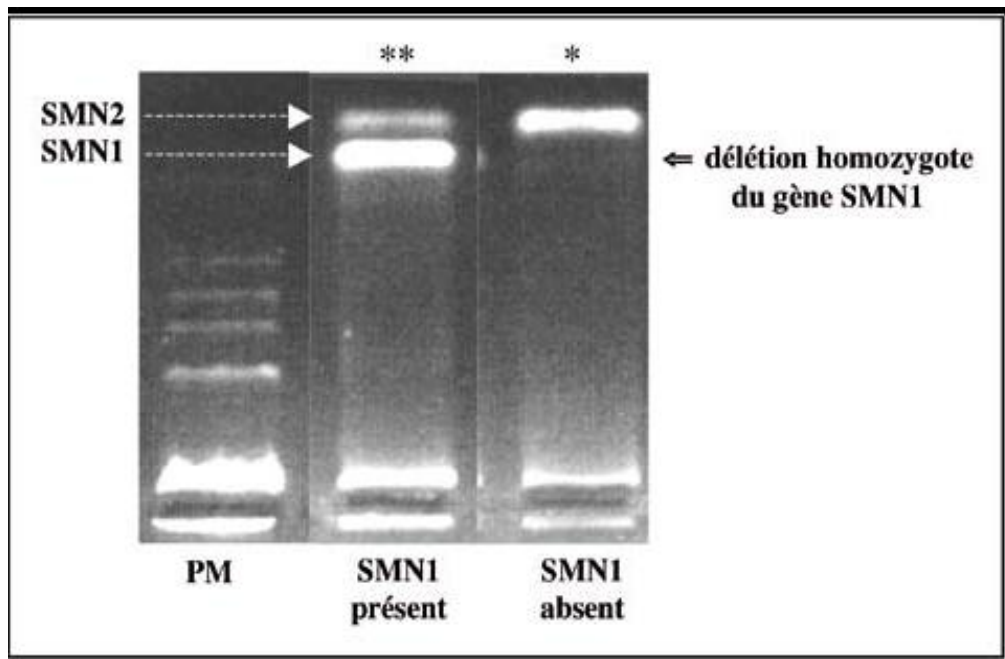


Figure13 : Fondement génétique de l'amyotrophie spinale classique (gène SMN)^[48]

2.1.5. Limites du diagnostic génétique :

La recherche de mutation ponctuelle, qui concerne 2 à 5 % des patients atteints de SMA classique, est extrêmement complexe par la présence du gène *SMN2*. En effet, la technique de séquençage, ne permet pas de différencier le gène *SMN1* et le gène *SMN2*. Il est donc très difficile de déterminer si une éventuelle variation nucléotidique détectée appartient au gène *SMN1* et doit être considérée comme pathogène, ou appartient au gène *SMN2* et doit être considérée comme un polymorphisme. (Fig.14)

La confirmation diagnostique en biologie moléculaire des formes atypiques d'amyotrophie spinale est beaucoup plus complexe, car peu de gènes sont connus à ce jour, et leur analyse est réservée à quelques laboratoires hyperspécialisés à l'échelle internationale.^[48]



* : La délétion homozygote du gène SMN1, retrouvée chez 95–98% des patients atteints de SMA classique, se traduit par une absence du signal à l'endroit du fragment SMN1, et permet de confirmer le diagnostic de SMA.

** : La présence d'un signal SMN1 ne permet par contre pas de faire la différence entre les patients porteurs de deux copies de SMN1 (sujets normaux ou malades atteints d'une SMA atypique non liée au gène SMN1) et les patients porteurs d'une seule copie de SMN1 (porteurs sains hétérozygotes ou malades porteurs d'une délétion de SMN1 sur un allèle et d'une mutation ponctuelle sur l'autre allèle).

(PM : Marqueur de Poids Moléculaire)

Figure 14 : Limites du diagnostic moléculaire de l'amyotrophie spinale liée au gène SMN [48]

2.2. Electromyogramme :

2.2.1. Indications :

L'EMG permet d'identifier l'origine neurogène de l'atrophie musculaire et d'affirmer l'atteinte du motoneurone de la corne antérieure devant la constatation d'une vitesse de conduction nerveuse normale.

Dans la stratégie diagnostique de la SMA, la place de l'EMG est discutable

depuis l'avènement du diagnostic génétique. Dans l'immense majorité des cas, une forte présomption clinique permet de surseoir à l'EMG et de poser directement l'indication du test génétique.

2.2.2. Résultats :

L'interprétation de l'EMG est d'autant plus délicate que l'enfant est plus jeune. Le tracé est parfois normal au début de la maladie. Au repos, le tracé comporte une activité spontanée régulière et lente faite de potentiels de fibrillations, de fasciculations, de décharges spontanées d'unités motrices et de potentiels lents de dénervation. Lors de l'activité volontaire, les tracés obtenus sont également pauvres, traduisant une réduction du nombre d'unités motrices ^[49]. Les potentiels unitaires amples (jusqu'à 10 mV) et larges (plus de 20 ms) y prédominent et pulsent à des fréquences égales ou supérieures à 25 c/s. Cependant, le tracé n'est pas toujours typique et peut même être normal au début de la maladie. Mais chez les patients atteints de la forme I (classification de Hausmanowa), les potentiels sont, soit nettement plus courts, polyphasiques et de faible amplitude, soit plus larges et plus amples que ceux qui sont retrouvés chez l'enfant normal. (Fig.15)

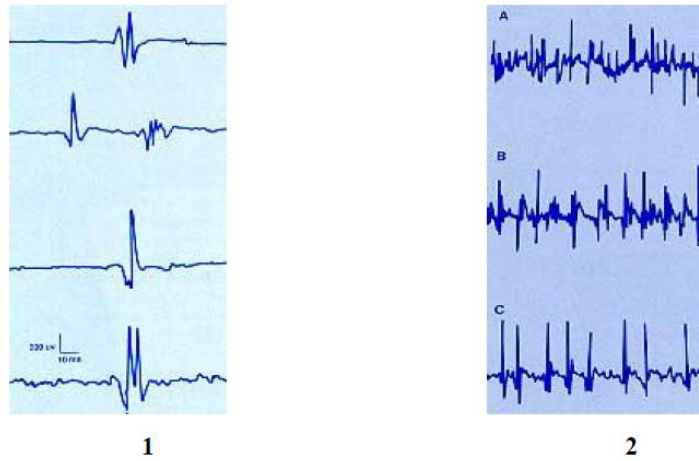


Figure 15: 1 :EMG d'un sujet normal , 2 :EMG d'un sujet SMA

2.3. Biopsie musculaire:

2.3.1. Indications :

La biopsie musculaire n'a pas d'indication dans l'amyotrophie spinale sauf chez le petit enfant lorsque l'interprétation de l'EMG est difficile.

Elle est de moins en moins pratiquée depuis l'avènement du test génétique et peut être d'un apport intéressant pour distinguer une SMA d'une myopathie congénitale

2.3.2. Résultats :

Les résultats sont délicats à interpréter en raison de l'immaturation du système musculaire chez le jeune enfant. L'atrophie fasciculaire confirme la dénervation.

Les fibres musculaires sont de taille inégale. Des faisceaux de fibres atrophiques (fibres de type I, les plus atrophiques, et de type II) de contour arrondi, avec un diamètre de 5 à 8 microns, avoisinent des faisceaux de fibres de type I, normales ou hypertrophiques, arrondies, de diamètre 3 à 4 fois supérieur au

diamètre normal (**Fig.16**) L'examen des structures intracellulaires sur les colorations oxydatives trouve un halo riche en ribosomes à la périphérie des fibres atrophiques, des anomalies nucléaires sur de petits bouquets pycnotiques et des anomalies de type foetal (Serratrice , op,cit.).

La biopsie montre parfois une atrophie diffuse des fibres. Elle peut être normale au début de la maladie.^[50]

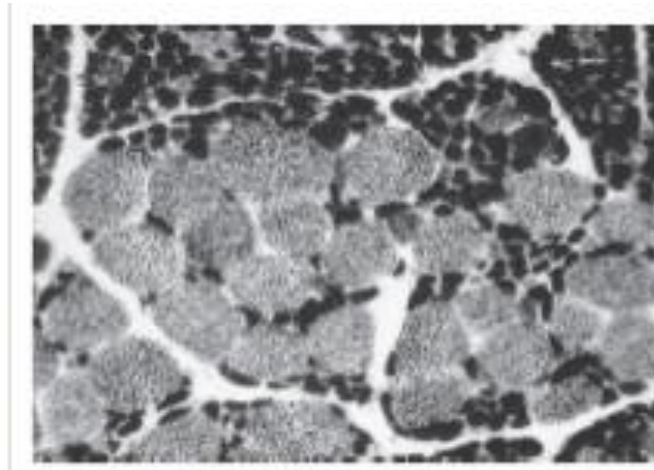


Figure 16 : Biopsie musculaire d'un sujet atteint de SMA : Faisceaux de fibres atrophiques avoisinant des fibres I hypertrophiques.

2.4. Enzymes sériques:

Le **dosage des enzymes sériques** met en évidence un taux des CPK souvent normal ou modérément augmenté.

Cependant des taux très élevés évoquant une myopathie peuvent être observés.^[51]

3. Algorithme du diagnostic:

Les différentes étapes conduisant au diagnostic de SMA sont représentées dans la figure 17.

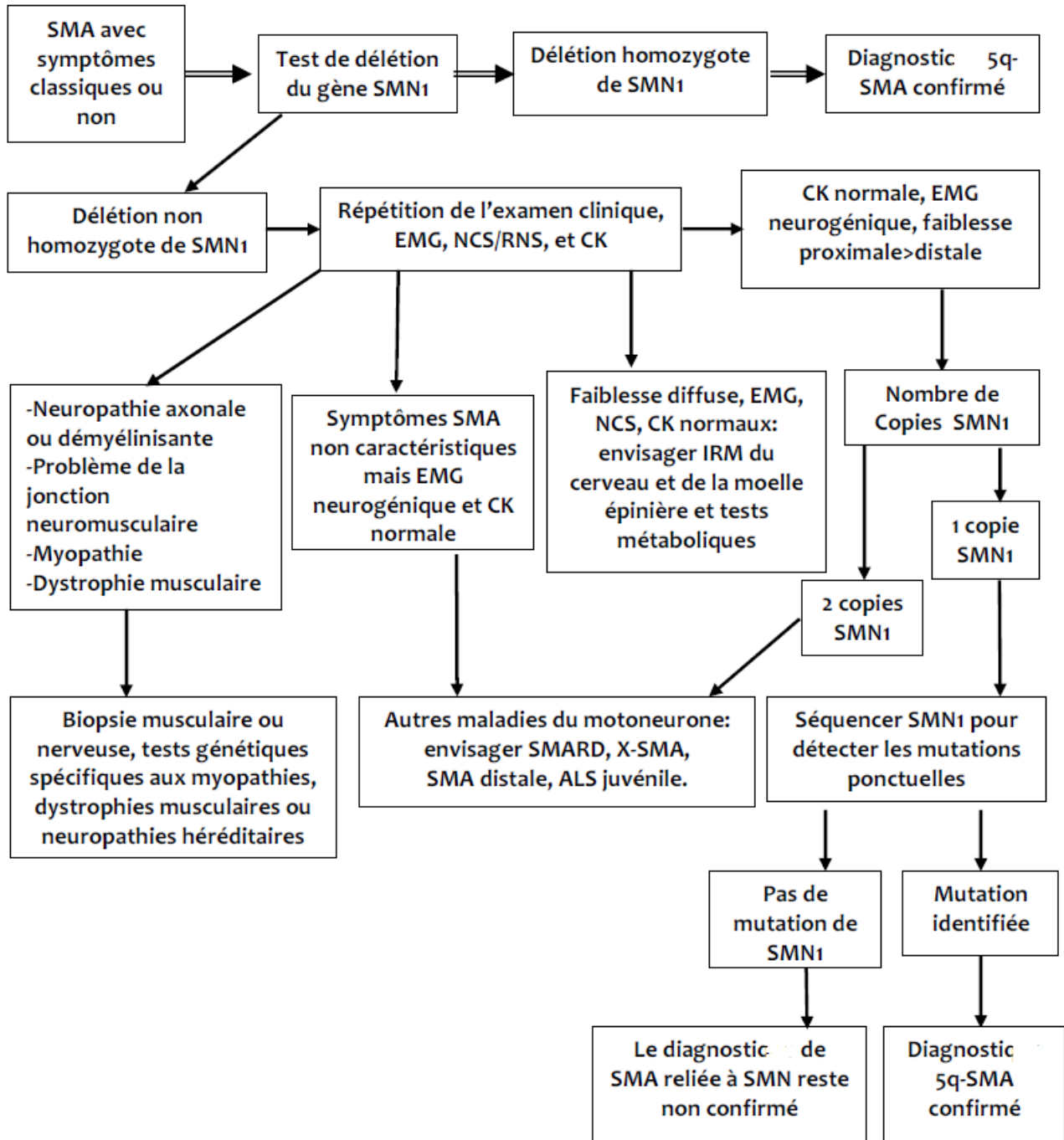


Figure 17: Algorithme du diagnostic des SMA liées au gène SMN. [52]

IV. ASPECTS GENETIQUES :

1. Gène SMN1 :

Le gène *SMN 1* (*Survival Motor Neuron*) a été identifié en 1995, cinq ans après sa localisation en 5q11q13.^{[1][53][54]} Le gène SMN a une taille de 27 kpb et comporte 9 exons, le codon stop étant situé à l'extrémité de l'exon 7, et l'exon 8 étant non codant. Le transcrit du gène SMN a une taille d'1,7 kb. ^{[55][56]} (Fig.18)

La SMA est liée à une inactivation homozygote du gène SMN1. 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.^[57]

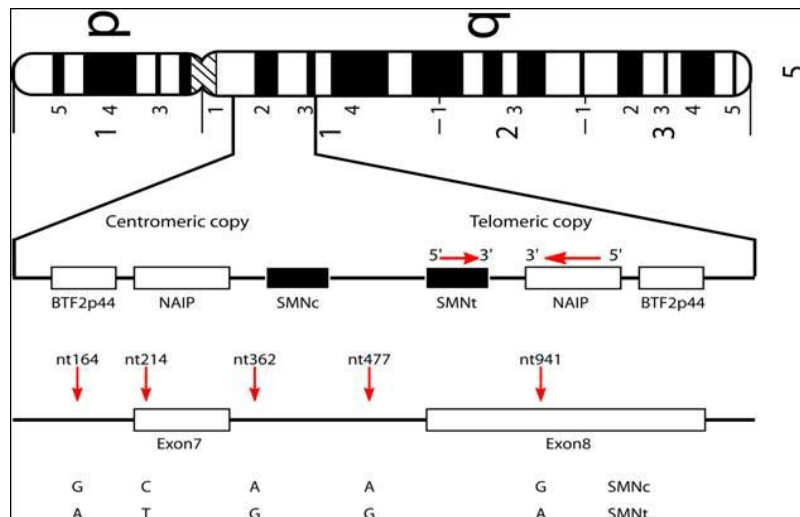


Figure 18: Localisation et structure du gène SMN sur le chromosome 5,

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.**^[58]

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), **(Fig.19 ; Fig.20)**

Les corps de Cajal contiennent un niveau élevé de small nuclear ribonucleoproteins (snRNP) qui jouent un rôle clé dans le mécanisme de l'épissage.^[59]

La protéine SMN appartient à un complexe multiprotéique composé de SMN sous forme oligomérisée, de Gemines, d'Unrip (Unr –interacting proteins) 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. 21)**. Dans le noyau, les snRNP participent à l'épissage des ARN pré-messagers ^{[60][61][62]}. 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. [63]

A ce jour, aucun lien causal n'a pu être établi entre les anomalies d'épissage et la pathogénèse de la SMA, en particulier l'atteinte spécifique du motoneurone,

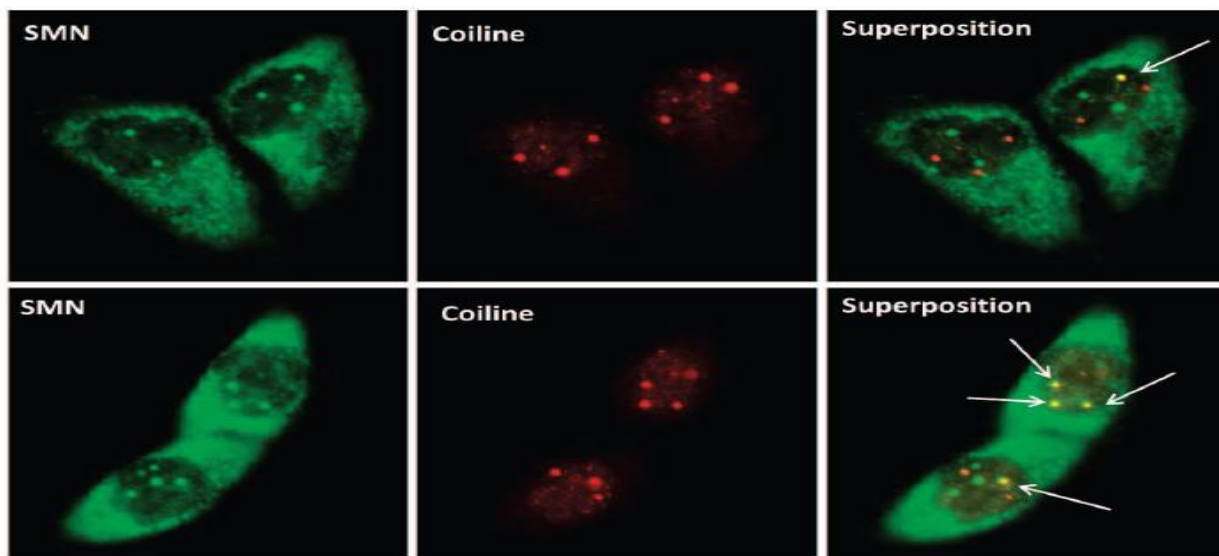


Figure 19 : Localisation de la protéine SMN au niveau des GEMS

Ces structures ont été mises en évidence par des expériences de double marquage en immunofluorescence dans des cellules HeLa avec des anticorps anti-SMN (vert) et anti-p80-coiline (rouge). La coiline est le marqueur canonique des corpuscules de cajal (CBs). La colocalisation correspond à un signal jaune, comme indiqué par les flèches.

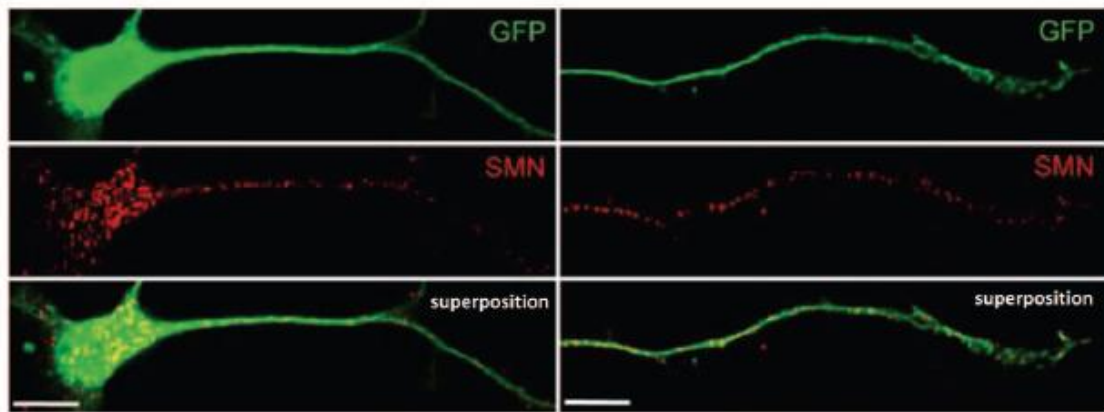


Figure 20 : Localisation de SMN dans les granules transportés activement dans les axones et les cônes de croissance

Les granules contenant SMN sont présents dans le corps cellulaire, les dendrites, l'axone et le cône de croissance (rouge), dans des motoneurones embryonnaires primaires exprimant la GFP sous un promoteur spécifique des motoneurones(HB9). Echelle= 10µm.

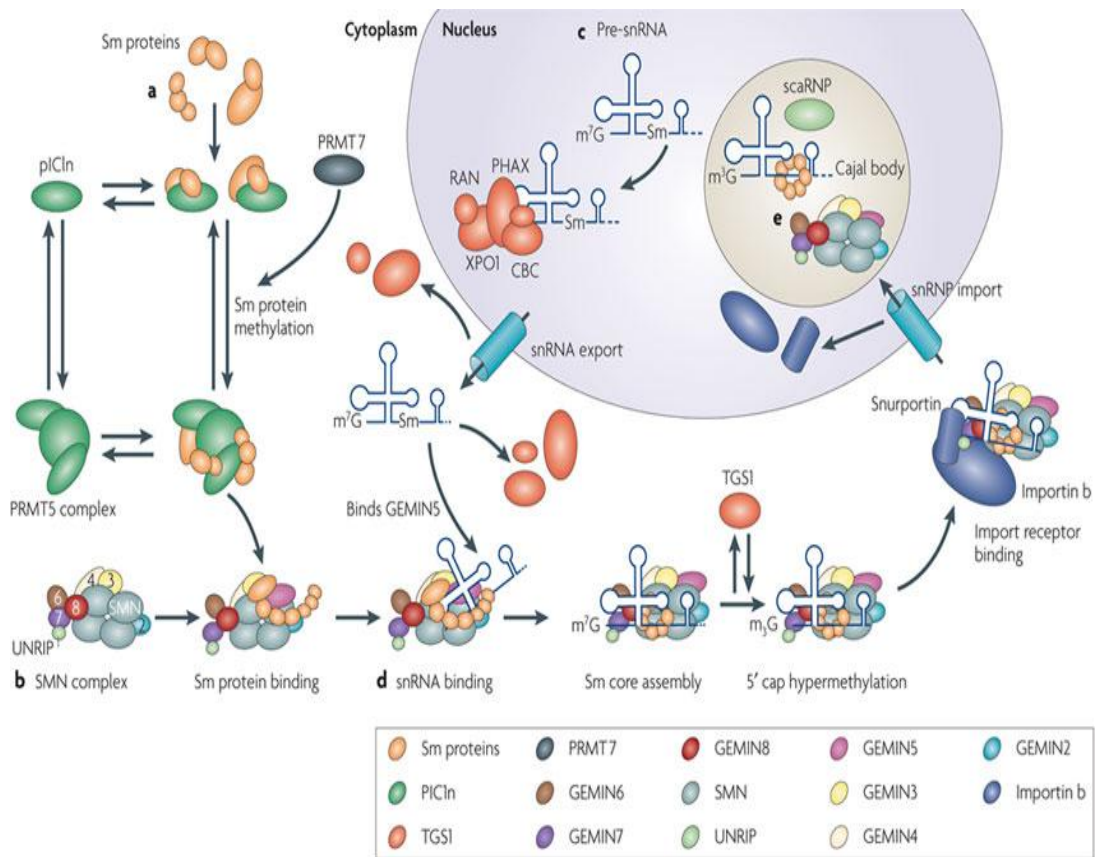


Figure 21 : Rôle de la protéine SMN dans la biogenèse des snRNP.

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.

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. [1](Fig.22)

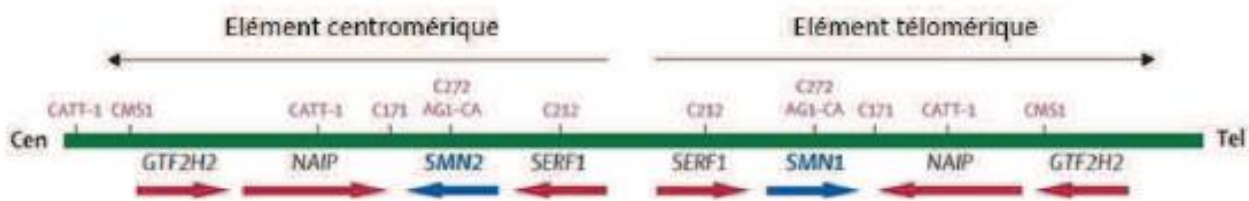


Figure 22 : Elément inversé répété de 500kb en 5q11q13. [30]

D'après Lunn et Wang(Lunn and Wang2008)

Le nombre de copies du gène SMN2 est variable d'un individu à un autre, allant de 0 à 4 et rarement 5 copies [64]. 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 [65]. 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.[1] 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.^[66] Ces transcrits aboutissent à la production d'une protéine tronquée qui est instable et rapidement dégradée .^[67] 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.23)

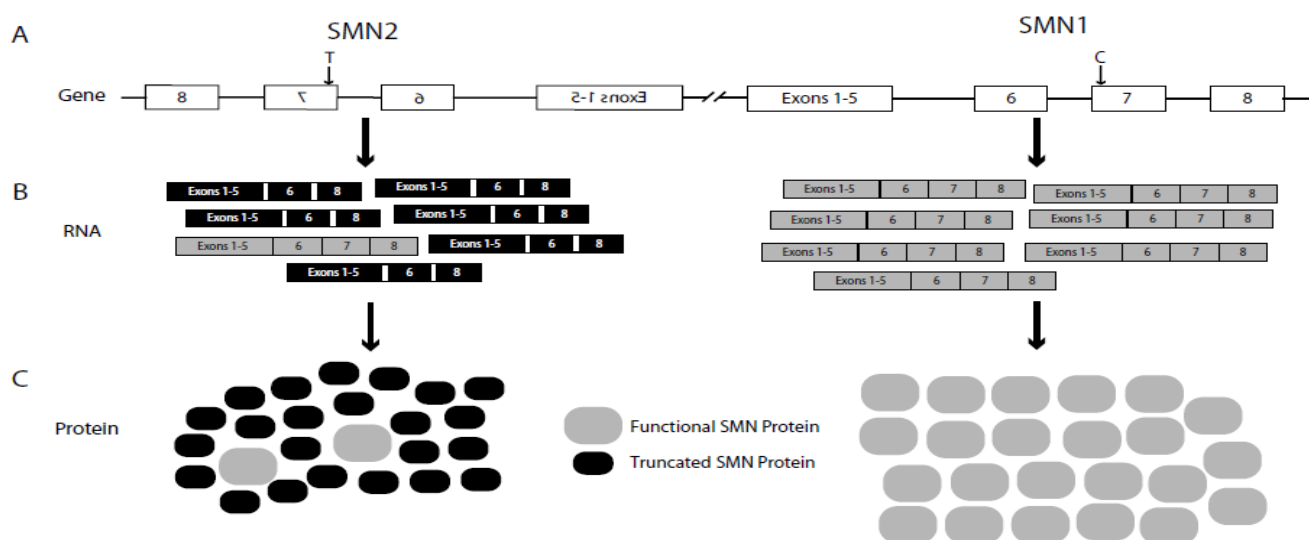


Figure 23: Gène SMN 2 et protéine SMN non fonctionnelle,

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. (Fig.24)

Les individus avec 8 copies de SMN2 sont asymptomatiques. ^[68]

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.^[69]

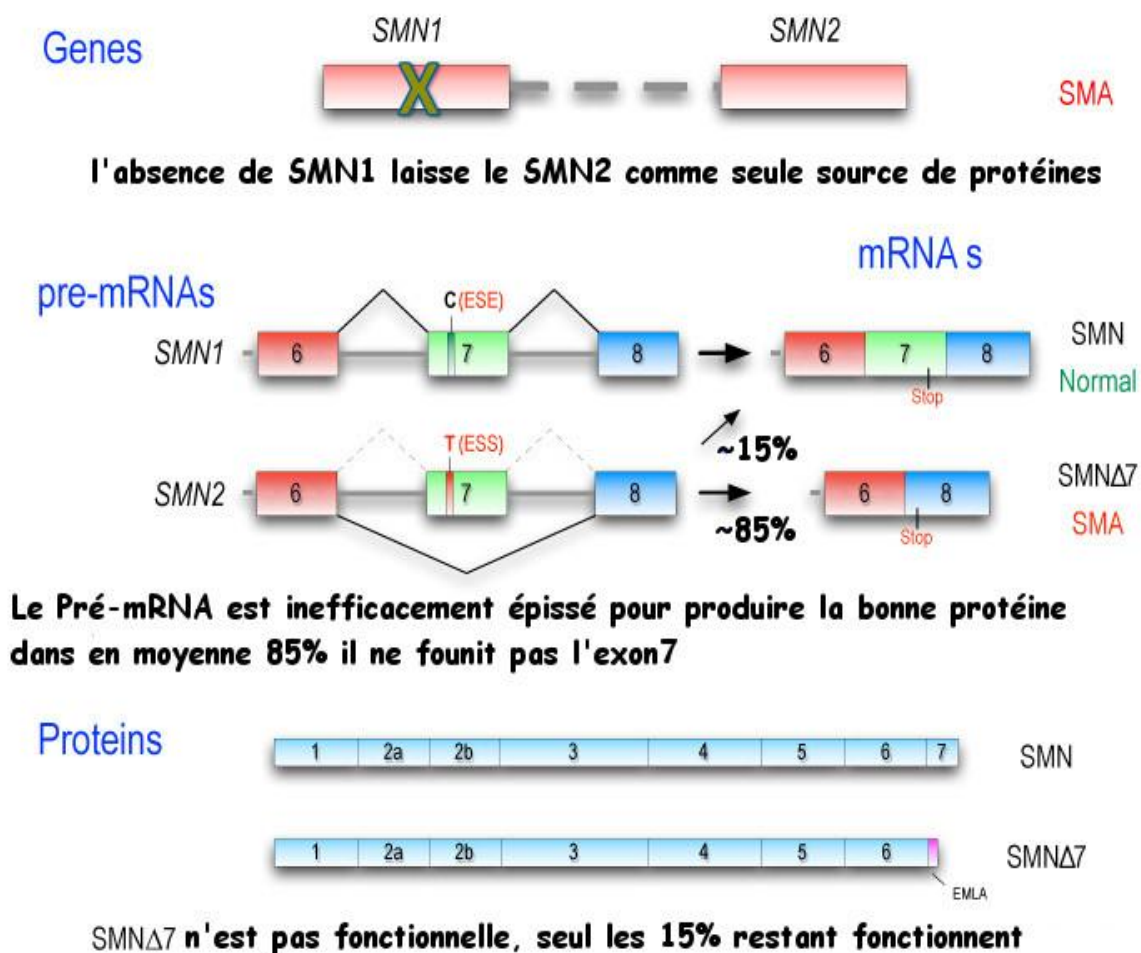


Figure 24 : Production de la protéine SMN à partir du gène SMN1 et SMN2 (transcrit SMN Δ 7 : transcrit ne contenant pas l'exon 7)

3.2. Autres gènes modificateurs de la SMA:

3.2.1. Le gène NAIP :

Le gène *NAIP* est situé dans le locus SMA du chromosome 5. ^[70] En raison de sa position adjacente à celle de SMN1, le gène NAIP pourrait être intéressé par les grandes délétions observées chez les patients atteints de SMA I, mais non chez les

malades atteints de formes moins sévères (SMA II et III). Chez 2 % de la population générale, on trouve des délétions de la copie centromérique NAIP situées dans les exons codants 5 et 6, mais elles n'entraînent pas l'apparition du phénotype SMA. *NAIP* est muté de manière homozygote chez 45 % des patients atteints de SMA I et chez 18 % des patients atteints de SMA II et III. La présence ou l'absence du gène *NAIP* n'influence pas l'âge d'apparition et la durée de survie des patients atteints de SMA I ; cependant, chez ceux d'entre eux qui sont dépourvus de gène NAIP, la détérioration des fonctions respiratoires est plus rapide que chez ceux qui ont conservé NAIP. [71]

3.2.2. Le gène GTF2H2 :

Le gène GTF2H2 a été également identifié dans la région SMA. Il code pour la protéine p44 (Facteur de transcription TFIIH). Ce facteur de transcription est impliqué dans la transcription, la réparation du DNA et le contrôle du cycle cellulaire, mais son implication dans la pathologie est inconnue. [72][73]

3.2.3. Le gène PLS3 :

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 soeurs 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 PLS3 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 PLS3 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 PLS3 est un gène modificateur de la SMA [74].

VII. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL: 75][76][77][78][79][80][81]

Pour un œil exercé, le diagnostic clinique d'une amyotrophie spinale (SMA) est relativement facile. L'examen clinique étant typique, la maladie chez les nouveau-nés et les nourrissons est souvent reconnue au premier coup d'œil. Il faut cependant recourir aux examens complémentaires, en particulier le test génétique, pour distinguer une SMA précoce de toute autre hypotonie néonatale. (Fig.25)

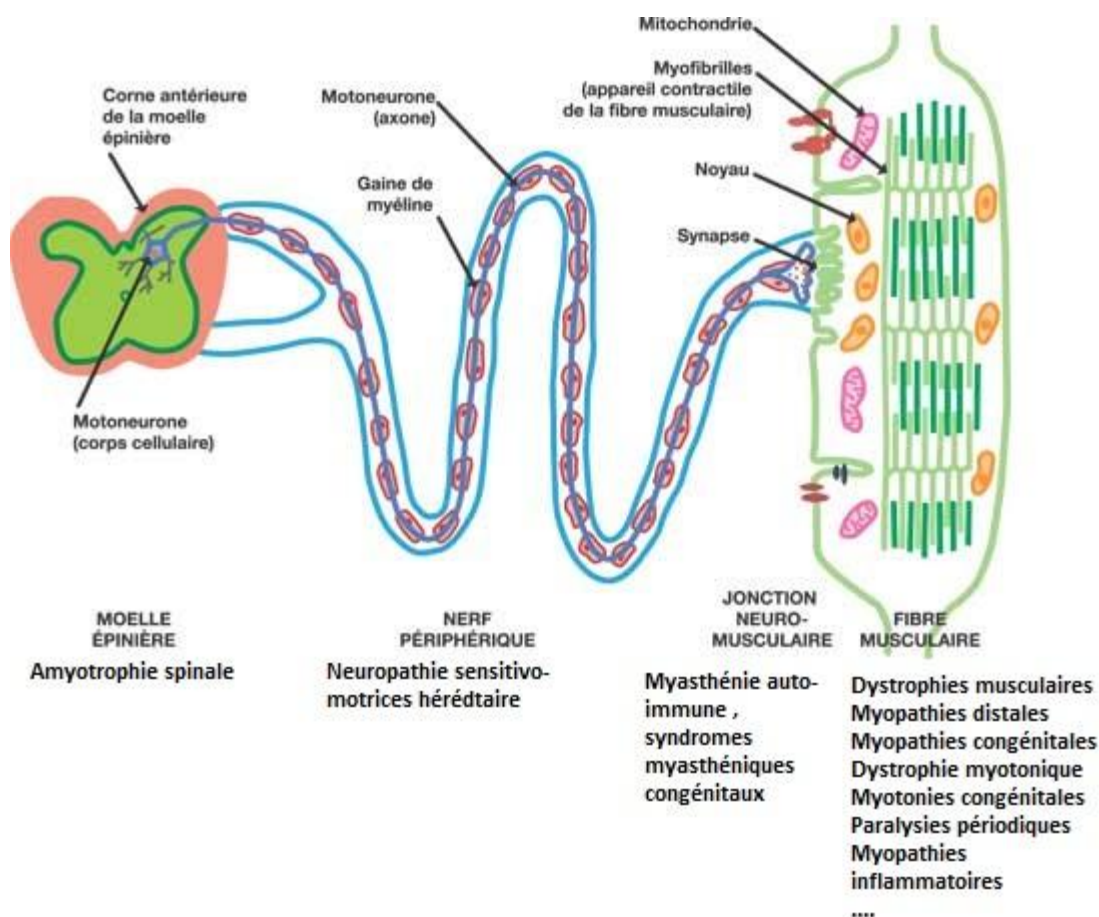


Figure 25 : Unité motrice et principales maladies neuromusculaires

1. Devant une hypotonie du nouveau-né ou du petit nourrisson:

Devant une hypotonie du nouveau-né ou du petit nourrisson, l'amyotrophie spinale de type I ou I bis peut se discuter avec :

1.1. Les Myopathies congénitales :

Le nouveau-né présente une hypotonie et une faiblesse musculaire sévères avec parfois atteinte de la face (ptosis, ophtalmoplégie), du tronc et particulièrement des muscles respiratoires. Des déformations squelettiques (pieds bots, luxation de hanche, arthrogrypose) sont parfois présentes dès la naissance.

Tous les types de transmission sont possibles: autosomique dominante, autosomique récessive, récessive liée à l'X.

1.2. Les dystrophies musculaires congénitales :

L'enfant atteint de dystrophie musculaire congénitale de type I (déficit complet en mérosine) présente une hypotonie et une faiblesse musculaire néonatale , des raideurs articulaires voir arthrogrypose.

L'étude immunocytochimique musculaire met en évidence le déficit en mérosine qui est spécifique de la maladie.

1.3. La dystrophie myotonique congénitale:

La dystrophie myotonique congénitale est évoquée devant une hypotonie néonatale avec pieds bots, voire une arthrogrypose, un aspect caractéristique du visage (faciès amimique allongé, avec une lèvre supérieure en V renversé donnant à la bouche une forme triangulaire).

Le diagnostic repose sur les données cliniques et génétiques de l'enfant et de

la mère (recherche de la mutation en cause sur le chromosome 19).

1.4. Les myopathies métaboliques:

Le déficit en alpha1,4-glucosidase acide (maltase acide) ou glycogénose type II dans sa forme infantile (maladie de Pompe) peut atteindre le nouveau-né dans les premières semaines de la vie.

Elle réalise une hypotonie et une faiblesse musculaire généralisée s'accompagnant d'une cardiomyopathie, d'une hépatomégalie et d'une macroglossie.

Le diagnostic repose sur la constatation d'un taux de carnitine diminué dans le sang, le muscle le foie et les reins.

1.5. Les cytopathies mitochondriales :

Les cytopathies mitochondriales réalisent dans leur forme anténatale ou néonatale sévère une hypotonie globale avec atteinte multiviscérale et parfois une cardiomyopathie. L'évolution peut être marquée par une régression psycho-motrice et une cassure de la courbe de poids.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et biochimiques.

1.6. Les maladies de la jonction neuromusculaire :

1.6.1. La myasthénie néonatale :

La myasthénie néonatale survient chez des nouveau-nés de mère myasthénique. Apparaissant dans les heures qui suivent la naissance,

1.6.2. Les syndromes myasthéniques congénitaux :

Dans leur forme grave néonatale, ils peuvent mimer une forme sévère de SMA. Ils se caractérisent en effet dès la naissance par des raideurs multiples (mains ,pieds, hanches), une hypotonie généralisée, une insuffisance respiratoire, des troubles de la déglutition et une laryngomalacie. Le diagnostic repose sur les données cliniques et la recherche d'un décrétement ou d'un incrément à l'EMG, ainsi que sur les données de la biologie moléculaire.

1.7. Les neuropathies héréditaires sensitivo-motrices congénitales :

Les neuropathies héréditaires sensitivo-motrices congénitales (NHSMC) entraînent une hypotonie néonatale marquée, un déficit de la force musculaire, une aréflexie, une amyotrophie distale, des troubles de la déglutition. L'atteinte respiratoire est rare.

Le diagnostic repose sur les données de l'EMG. , de la ponction lombaire ,de la biopsie et de la biopsie nerveuse. Une étude génétique dans un contexte familial peut mettre en évidence une anomalie génétique connue.

1.8. L'hypotonie centrale :

L'étiologie de cette maladie due à des lésions cérébrales « fixées », organiques, irréversibles, survenant le plus souvent dans la période anténatale ou périnatale est inconnue dans 40% des cas (Ponsot, 1998). Dans les 60% des cas restant, l'étiologie est vasculaire, destructrice dans 80% des cas (Ponsot, op. cit.)

1.9. Le syndrome de Prader-Willi :

Déficiences mentales congénitales, le syndrome de Prader-Willi se caractérise par une hypotonie néonatale sévère avec difficultés alimentaires et troubles de la déglutition nécessitant la mise en place d'une sonde gastrique. Le cri est faible. L'aspect du faciès est très caractéristique.

Le diagnostic est difficile car l'étiologie reste inconnue. Une délétion au niveau du bras court du chromosome 15 est retrouvée chez 50% des malades atteints du syndrome de Prader-Willi (Dubowitz, 1995).

1.10. Les neuropathies motrices distales :

Les neuropathies motrices distales héréditaires (distal hereditary motor neuropathies ou dHMN en abrégé) sont caractérisées par une grande hétérogénéité clinique et génétique et sont classées selon le mode de transmission, l'âge de début et le mode d'évolution .

1.11. La paralysie bulbaire progressive ou maladie de Fazio-Londe :

Bien que la paralysie bulbaire progressive ou maladie de Fazio-Londe présente de nombreuses similitudes avec la forme sévère des amyotrophies spinales, le début est habituellement plus tardif et l'atteinte des paires crâniennes est plus sévère.

1.12. L'hypotonie congénitale bénigne :

Elle est dite essentielle ou idiopathique. On retrouve fréquemment un facteur familial et une notion de retard à la marche chez les ascendants. C'est un diagnostic d'élimination.

2. Devant des paralysies extensives d'installation rapide chez un enfant de moins de 2 ans:

Devant des paralysies extensives d'installation rapide chez un enfant de moins de 2 ans, la SMA dans sa forme intermédiaire peut se discuter avec :

2.1. La polyradiculonévrite aiguë de Guillain-Barré:

Le syndrome de Guillain-Barré peut amener à discuter le diagnostic de SMA de type II durant la phase d'installation rapide d'une paralysie extensive chez un enfant de moins de 2 ans.

2.2. La dystrophie neuro-axonale infantile :

Maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. C'est une encéphalopathie progressive qui débute par une régression psychomotrice entre la première et la deuxième année. Suivent assez rapidement une hypotonie marquée, une ataxie, des signes pyramidaux, des mouvements oculaires anormaux, un nystagmus pendulaire et plus rarement des crises d'épilepsie.

2.3. La myélopathie aiguë :

Précédée dans la majorité des cas par des signes infectieux, la maladie débute brutalement ou parfois de manière rapidement progressive par des douleurs du rachis et des membres et des paralysies des membres inférieurs avec troubles de la marche..

2.4. La myosite virale :

Précédée par une infection des voies aériennes supérieures, la myosite aiguë réalise un tableau de myalgies et de déficit moteur modéré touchant essentiellement les muscles de la loge postérieure de la jambe.

2.5. La poliomyélite antérieure aiguë:

Exceptionnelle grâce à la vaccination.

3. Devant des troubles de la marche chez un enfant ou un adolescent:

Devant des troubles de la marche et une diminution progressive des capacités fonctionnelles chez l'enfant ou l'adolescent, la SMA type III se discuter avec:

3.1. Les dystrophies musculaires progressives :

Toutes les dystrophies musculaires progressives peuvent donner le change avec la maladie de Kugelberg–Welander.

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) affecte les garçons au cours des trois premières années de la vie et débute habituellement après l'acquisition de la marche.

À l'examen, on note une démarche dandinante, une hyperlordose, une faiblesse musculaire prédominant au niveau des ceintures et aux racines des membres. Certains groupes musculaires sont hypertrophiés: jumeaux et parfois quadriceps, deltoïdes et triceps brachiaux.

Il n'y a ni fasciculations ni troubles sensitifs. Les réflexes ostéo-tendineux peuvent être présents au début.

L'atteinte cardiaque est quasi-constante.

Un retard intellectuel modéré et non évolutif est quelquefois retrouvé.

L'évolution se fait inexorablement vers la perte de l'autonomie locomotrice vers l'âge de 12 ans.

Le décès survient au cours de la troisième décennie de la vie.

Les CK sériques sont très élevées et peuvent atteindre jusqu'à 50 fois la valeur normale.

L'électromyogramme est de type myogène. Les vitesses de conduction nerveuse motrice et sensitive sont normales.

La biopsie musculaire montre des aspects de nécrose-régénération. L'absence de dystrophine à l'immunofluorescence en signe le diagnostic.

La dystrophie musculaire de Becker (BMD) affecte également les garçons et débute plus tardivement (vers 12 ans en moyenne). La sémiologie clinique est comparable à celle de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD).

La dystrophie musculaire des ceintures anciennement décrite sous le terme d'adalinopathie ou de SCARMD (« severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy »), affecte aussi bien les garçons que les filles entre 3 et 16 ans. Cliniquement, elle est très proche de la dystrophie de Duchenne et de Becker.

3.2. Les neuropathies héréditaires sensitivo–motrices (maladies de Charcot–Marie–Tooth) :

Elles débutent dans l'enfance (50%) ou chez l'adulte jeune par une difficulté à la marche, un steppage et une tendance aux chutes. Le déficit de la loge externe s'accompagne d'une rétraction du tendon d'Achille, d'un pied creux et plus tard d'une amyotrophie en chaussette très caractéristique.

3.3. La sclérose latérale amyotrophique juvénile :

La maladie de Kugelberg–Welander peut se discuter avec une sclérose latérale amyotrophique juvénile qui débute également dans l'enfance ou l'adolescence par des troubles de la marche.

Le tableau clinique associe des signes périphériques et des signes centraux.

3.4. Le syndrome de Stark–Kaeser :

Le syndrome de Stark–Kaeser est une forme particulière d'amyotrophie spinale apparaissant à l'âge adulte. Il débute entre 30 et 50 ans par un déficit musculaire de l'ensemble des muscles des jambes.

3.5. L'amyotrophie spino–bulbaire liée à l'X :

L'amyotrophie spino–bulbaire ou syndrome de Kennedy associe des signes d'atteinte du motoneurone à des troubles liés à une absence de réceptivité partielle aux androgènes. Vers 20–40 ans, apparaissent hypotonie avec fonte musculaire touchant principalement les muscles proximaux.

VIII. PRISE EN CHARGE:

Il n'existe à ce jour **aucun traitement étiologique curatif des amyotrophies spinales**. Une attitude fataliste a longtemps prévalu dans l'approche de la SMA. Le décès précoce était considéré comme un critère de diagnostic positif dans les formes les plus sévères de la maladie.

Aujourd'hui, l'évolution des mentalités, les progrès réalisés en appareillage et aides techniques, en pédiatrie, en rééducation fonctionnelle, en chirurgie et surtout dans les méthodes d'assistance ventilatoire ont considérablement amélioré la qualité de la prise en charge, et transformé radicalement le pronostic de la maladie. L'enfant et son entourage peuvent ainsi envisager un véritable projet de vie. Les capacités intellectuelles de l'enfant étant intactes et même parfois supérieures à la normale, il est désormais possible d'envisager pour l'avenir un statut d'adulte inséré dans la vie sociale et professionnelle.

1. Conseil génétique:

1.1. Intérêt du conseil génétique:

La consultation de conseil génétique permet **d'évaluer et de présenter au couple le risque de récurrence de l'amyotrophie spinale dans la famille**. La transmission de la SMA obéissant aux règles de l'hérédité mendélienne, ce risque génétique est de 25 % pour les germains (frères et soeurs) d'un enfant atteint de SMA ,il est beaucoup plus faible pour les enfants neveux ou cousins germains de sujets atteints de la maladie, (Fig. 26)

Le conseil génétique peut conduire à proposer un **diagnostic prénatal** afin de déterminer le **statut génétique de l'enfant à naître** par analyse directe de l'ADN fœtal pour rechercher l'anomalie du gène SMN,

Transmission autosomique récessive

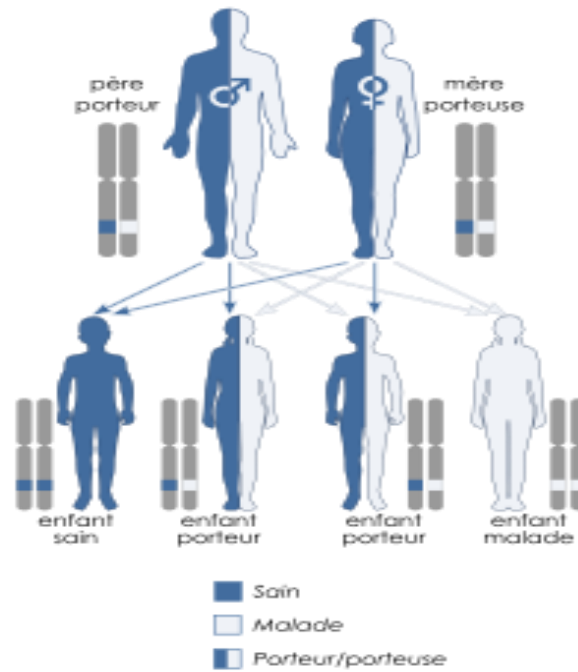


Figure26: Mode de transmission de la SMA.

1.2. Indications :

Intervenant, si possible, avant tout nouveau projet de procréation, le conseil génétique dans la SMA concerne tout couple qui décide d'entreprendre une grossesse, qu'il s'agisse :

- D'un couple ayant déjà eu un enfant atteint de SMA,
- D'un couple ayant interrompu une grossesse après un diagnostic prénatal de SMA,
- D'un couple dont l'un des membres est atteint d'une SMA ou est porteur de l'anomalie génétique,

- D'un couple dont l'un des membres (ou les deux) a un ou plusieurs apparentés atteints de la maladie ou est porteur de l'anomalie génétique,
- D'un couple pour lequel un projet d'union présente, pour les descendants, un risque particulier de survenue de la maladie en raison du caractère consanguin de cette union et du fait de l'existence d'un antécédent familial de SMA. ^{[82][83]}

2. Diagnostic anténatal :

Le diagnostic anténatal est obtenu à partir de prélèvements de tissus qui enveloppent le fœtus. Ces tissus possèdent le même patrimoine génétique que l'embryon. Il est possible d'effectuer des prélèvements : des **villosités choriales** (choriocentèse), du **liquide amniotique** (amniocentèse) ou du **sang foetal**.

La choriocentèse se pratique très tôt, avant la douzième semaine de grossesse, avant même l'amniocentèse (16 semaines). Elle consiste en un prélèvement de cellules chorioniques, qui constituent l'enveloppe placentaire de l'embryon. Ce prélèvement se pratique au niveau du col de l'utérus. A partir de l'étude de ces cellules, il est possible de déterminer si les gènes incriminés dans la maladie présentent une altération.

Cependant, si le fœtus est atteint, il est difficile, dans l'état actuel des connaissances, de se prononcer sur la gravité potentielle de cette atteinte et d'établir un pronostic vital. ^{[84][85]}

3. Diagnostic préimplantatoire :

Le **diagnostic préimplantatoire (DPI)** consiste à réaliser un diagnostic génétique chez un embryon – obtenu par fécondation *in vitro* – avant qu'il ne soit

implanté chez la femme (transfert embryonnaire). Ce diagnostic s'effectue sur une cellule de l'embryon prélevée alors qu'il n'est encore constitué que de 8 à 16 cellules. L'étude génétique est réalisée sur l'ADN de cette unique cellule. Seuls les embryons indemnes de l'anomalie génétique recherchée seront réimplantés dans l'utérus pour obtenir une grossesse.

Le diagnostic de la SMA repose sur la recherche de la délétion de de l'exon 7 du gène SMN1.^[86]

4. Espoirs thérapeutiques:

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif permettant de guérir l'amyotrophie spinale. Une prise en charge précoce permet cependant de ralentir la progression de la maladie en limitant les infections respiratoires, les douleurs et les déformations secondaires à la fonte musculaire. Les orthèses spécialisées, la kinésithérapie, la chirurgie orthopédique ainsi que la ventilation assistée aident à préserver le mouvement, à maintenir la capacité fonctionnelle et à assurer le confort des malades.

Les recherches thérapeutiques s'orientent dans trois directions : la thérapie chimique, la thérapie cellulaire, et la thérapie génique.^[48] (Fig.27)

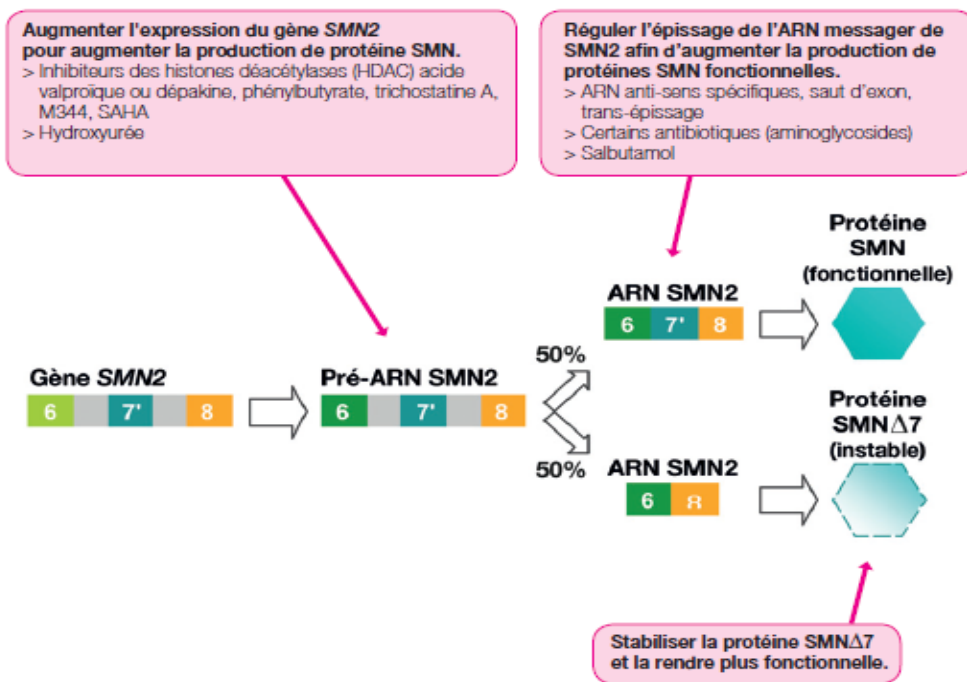


Figure 27 : Principes des voies thérapeutiques des SMA.^[87]

PARTIE II : PRATIQUE

I. PATIENTS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur 20 cas colligés au laboratoire de génétique médicale, et au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 4 ans entre Janvier 2011 et Décembre 2014,

1. Critères d'inclusion :

Sont inclus dans cette étude tous les patients répondants aux critères établis par le Consortium International SMA, avec une délétion homozygote du gène SMN à l'étude moléculaire. [88]

2. Méthodes :

Les renseignements recueillis pour la réalisation de cette étude ont été collectés à partir des registres des enfants hospitalisés au service de pédiatrie du CHU Hassan II, et également à partir des renseignements cliniques des patients vus en consultation au laboratoire de génétique médicale ,(adultes et enfants)

Ces renseignements comportent :

- **Les données démographiques** : On y a inclus les informations concernant l'âge du patient, l'âge des premiers symptômes, le sexe, les antécédents personnels et familiaux ainsi que la consanguinité chez les parents.
- **Les données cliniques** : Nos patients ont bénéficié, pour la plupart, d'un examen clinique complet avec un suivi en consultation de neuro-pédiatrie ou de neurologie,
- **Les données paracliniques** notamment :

- Un électromyogramme chez 11 patients de la série,
- Un dosage de créatine phosphokinase (CPK) pour 4 patients,
- Une biopsie musculaire chez un seul patient,
- Une étude génétique pour tous les patients en utilisant la méthode Polymerase Chain Reaction (PCR) et l'enzyme de digestion Dra I. L'étude a été réalisée soit au laboratoire de génétique du CHU Hassan 2 Fès, ou au laboratoire de génétique et de pathologie moléculaire de la faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca.

3. Limites:

- Notre cohorte ne comporte que les patients ayant une délétion homozygote du gène SMN à l'étude moléculaire.
- L'étude moléculaire pratiquée au laboratoire de génétique du CHU de Fès permet seulement de retenir le diagnostic d'une SMA par la recherche de la délétion de l'exon 7 du gène SMN. L'exon 8 du gène SMN et les gènes modificateurs ne sont pas étudiés chez nos patients, par conséquent, nous n'avons pas pu étudier la corrélation génotype-phénotype chez eux.

RÉSULTATS

1. L'âge :

Les extrémités d'âge vont de 2 mois à 38 ans.

Dans notre série, nous avons compté 4 décès dont l'âge du décès varie entre 2 et 11 mois.

L'âge moyen de nos patients est de 9,6ans en prenant en compte l'âge du décès pour les enfants décédés.

2. L'âge de début et le type :

L'âge de début varie entre 1 mois à 30 ans, avec une moyenne de 18 mois.

Selon la classification du consortium international SMA 1992^[22] et Wang 2007^[23] la répartition de nos patients est la suivante :

Type I : 6 cas (30 %)

Type II : 5 cas (25 %)

Type III : 6 cas (30 %)

Type IV: 3 cas (15 %)

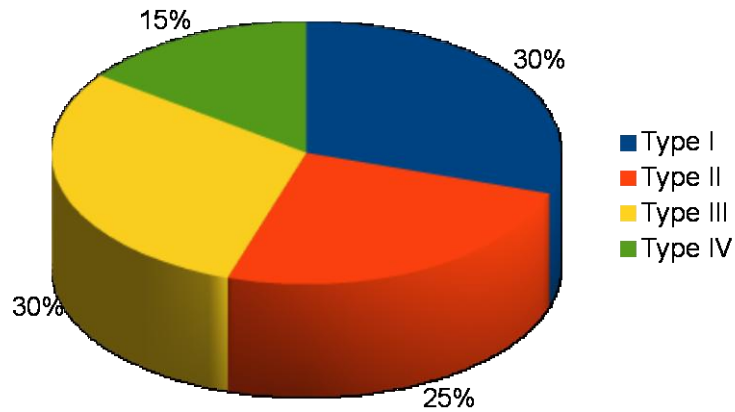


Figure28 : Répartition de nos patients selon le type de SMA.

Le tableau 6 représente les intervalles et les moyennes d'âge de début pour chaque type SMA

	Age du début		
	Moyenne	Minimum	Maximum
Type I (n=6)	2.1 mois	20 jours	4 mois
Type II (n=5)	16 mois	8 mois	18 mois
Type III (n=6)	6.1 ans	18 mois	15 ans
Type IV (n=3)	24ans	20 ans	30 ans

Tableau6: Intervalles et moyennes d'âge de début chez nos patients

3. le sexe :

Tout type confondu nous avons noté :

- 12 cas hommes (60%) contre 8 cas femmes (40%) (Fig.29)

Le *sexe-ratio* (Hommes /femmes) est de 1,5 ce qui témoigne d'une nette prédominance masculine,

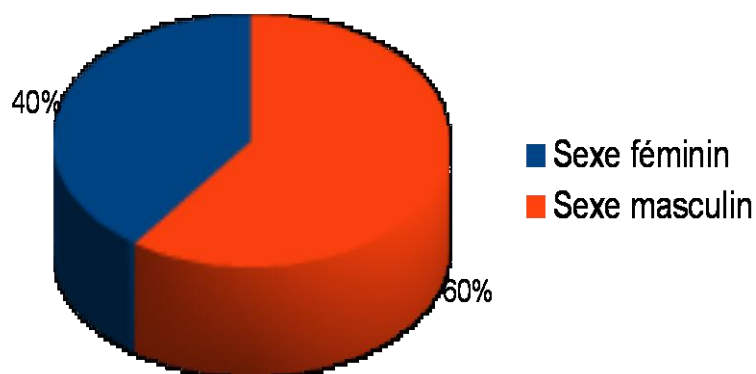


Figure 29: Répartition de nos patients en fonction du sexe.

- En fonction du type et du sexe la répartition de nos patients est représentée par le **tableau 7**.

	Sexe masculin	Sexe féminin
Type I (n=6)	4	2
Type II (n=5)	4	1
Type III (n=6)	3	3
Type IV (n=3)	2	1

Tableau7 : Répartition de nos malades en fonction du sexe et du type

4. Les antécédents:

4.1. Consanguinité chez les parents :

Dans notre série 6 patients sont issus d'un mariage consanguin. (30%)

(Fig.30)

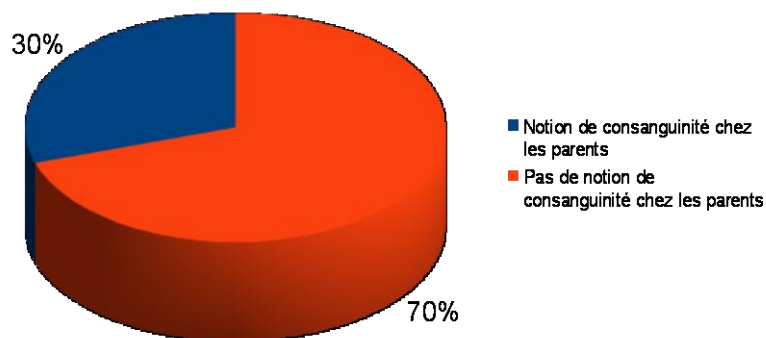


Figure 30 : Pourcentage des patients issus d'un mariage consanguins.

4.2. Cas similaires dans la famille:

35% des cas présentent un ou deux cas similaires dans la famille (dont 20% dans la fratrie) (Fig.31)

Ces chiffres confirment bien le caractère héréditaire de la maladie.

Pendant nous avons constaté qu'il n'existe :

- Aucun cas avec antécédent familial de SMA confirmé.
- Aucun parent avec une symptomatologie faisant évoquer une SMA.

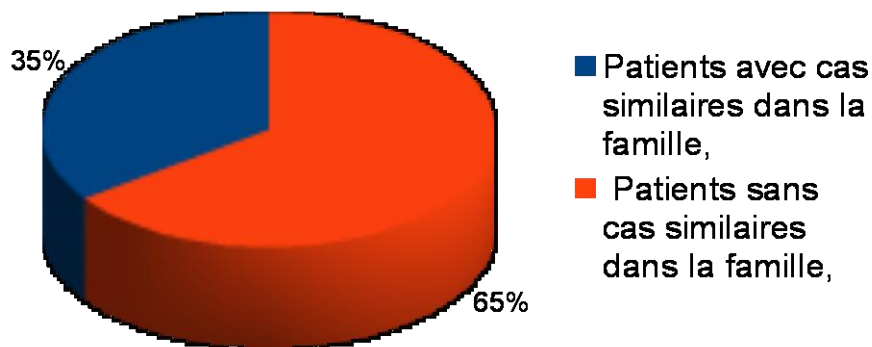


Figure 31: Pourcentage des patients ayant des cas similaires dans la famille.

4.3. Notion de retard des acquisitions motrices :

Tous types confondus le retard des acquisitions motrices est présent chez 45 % des cas (n=9/20).

En fonction de chaque type, ce retard est plus évident chez les patients du type III. (Tab .8)

	Type I (n=6)	Type II (n=5)	Type III (n=6)	Type IV (n=3)
Antécédents de retard des acquisitions motrices	3	2	4	0

Tableau 8 : Le retard des acquisitions motrices en fonction du type SMA chez nos malades.

5. Résultats cliniques et paracliniques :

Les tableaux 9, 10, 11 ,12 représentent les caractéristiques cliniques et paracliniques des 20 patients de notre série,

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Sexe	F	M	M	M	M	F
Age de début	20 jrs /hypotonie généralisée	4 mois / DR	2 mois / DR	1 mois /hypotonie généralisée	4mois/hypotonie généralisée	1 mois /hypotonie
Consanguinité	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui
Cas similaires	Non	Sœur décédée à 3 mois dans le même tableau	Frère décédé à 6 mois contexte de cardiopathie + hypotonie	Frère décédé à 1an. Même symptomatologie.	Frère décédé dans un contexte de DR	Non
Grossesse	G5P3 ; 2mort nés 2FC,G. actuelle marquée par pré-éclampsie +RCIU	RAS	RAS	RAS	RAS	RAS
Acct	VH	VBM	VBM , SFA	VBM	VBM	VBM
Période néonatale	Hospi. pour hypotonie généralisée.	RAS	RAS	Rareté de la mobilité des Mbr	RAS	Hospi. pour DR
Hypotonie	Généralisée	Généralisée	Généralisée	Généralisée	Généralisée	Généralisée
T. de la tête	Non	Non	Retard	Retard	Retard	Retard
M. spontanée	Nulle	Nulle	Nulle	Nulle	Diminuée	Diminuée
Amyotrophie	Non	Non	Généralisée	Non	Non	Généralisée
Fascicu. langue	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui
Fascicu, mains	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
ROT	Abolis tous	Abolis tous	Abolis tous	Abolis tous	Faibles tous	Abolis tous
Déf, arti	Non	Non	Non	Non	Non	Protrusion . sternale
Tr. succion et/ou déglu.	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Régurgitations	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui
Tr, resp	DR	DR	DR	DR	Non	DR
Malformations cardiaques	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Evolution	2 hospi pour hypotonie généralisée Agée actuellement de 3 mois	Rapide; décès dans le même mois par DR	Décédé à l'âge de 6 mois / DR	Mort subite à l'âge de 2 mois	Sans particularités Agé actuellement de 8mois	2 Hospi, en Réanimation pour DR, mort subite à 11 mois
CPK	NF	NF	NF	NF	NF	NF
EMG	NF	NF	NF	NF	NF	NF
B.M	NF	NF	NF	NF	NF	NF

Acct : Accouchement, B.M : Biopsie musculaire. DR : Détresse respiratoire, Déf.arti :Déformations articulaires, Déglu : Déglutition , F :Féminin , FC :Fausses couches , Fascicu : Fasciculations ,G : Grossesse , Hospi : Hospitalisation , Jrs : Jours , M :Masculin ,Mbr : Membres , M. spontanée : Motricité spontanée , NF : Non fait , RAS :Rien à signaler , RCTU : Retard de croissance intra-utérin , ROT :Réflexes ostéo-tendineux , SFA : souffrance featale aigue , T. de la tête : Tenue de la tête , Tr. respi : Troubles respiratoires, Tr. Déglu. : Troubles de la déglutition, VH : Voie haute, VBM : Voie basse médicalisée.

Tableau 9 : Caractéristiques cliniques et paracliniques des patients du type I.

	Patient7	Patent 8	Patient9	Patient10	Patient11
Age	5 ans	2 ans	3 ans	3ans	5ans
sexe	M	M	M	F	M
Age et mode de début	1 an / Retard d'acquisition de la marche	8 mois/ Retard d'acquisition de la P. assise	18mois /Retard à la marche	17 mois /Retard à la marche	2ans /Retard à la marche
Consanguinité	Non	Non	Oui	Non	Non
Cas similaires	Cousin	Non	Non	Non	Non
Période. anténatale	RAS	RAS	RAS	RAS	RAS
Période. néonatale	RAS	RAS	RAS	RAS	RAS
Retard P, assise	Non	Oui	Non	Oui	Non
P, debout	Aide	Impossible	Impossible	Aide	Impossible
Hypotonie	Axiale et péri	Axiale et péri	Axiale et péri	MI	MI
Amyotrophie	Cuisses	Généralisée	Cuisses	Généralisée	Cuisses et bras
Fascicu, mains	Non	Oui	Non	Oui	Oui
Fascicu, langue	Non	Non	Oui	Oui	Non
Déficit moteur	MI prox	MI et MS prox	MI prox	MI et MS prox	MI prox et distal
ROT	Diminués MI	Abolis MI et MS	Abolis MI	Abolis MI	Abolis MI
Déf, arti.	scoliose	Non	Non	Scoliose	Flessum et equin+scoliose
Tr, succion et / ou déglutition / tr, digestif	RGO	Constipation chronique	Non	Fausse routes	Constipation chronique
Tr. respiratoires	Toux inefficace	Non	Non	BPP à répétition	Toux inefficace
Malformations cardiaques	Non	Non	Non	Non	Non
Evolution	Agé actuellement de 5 ans FM du MS conservée	Agé actuellement de 2ans FM du MS conservée	Agé actuellement de 3 ans FM du MS conservée	Sans particularités Agé actuellement de 3ans	Agé actuellement de 5ans FM du MS conservée
CPK	Normal	NF	Augmenté	NF	NF
B.M	NF	NF	NF	NF	NF
EMG	Atteinte de la corne antérieure	Atteinte de la corne antérieure	Atteinte de la corne antérieure	NF	Atteinte de la corne antérieure

BPP : Broncho-pneumopathie , B.M : Biopsie musculaire , DR : Détresse respiratoire, Déf.arti :Déformations articulaires, Déglu : Déglutition , F :Féminin , , Fascicu : Fasciculations .FM : Force musculaire , M :Masculin ,MI :Membres inférieurs , MS :Membres supérieurs , NF : Non fait , P. :Position , Prox : Proximal , RAS :Rien à signaler , ROT :Réflexes ostéo-tendineux , Tr. :Trouble.

Tableau 10 : Caractéristiques cliniques et paracliniques des patients du type II

	Patient12	Patient13	Patient14	Patient15	Patient16	Patient17
Sexe	M	M	F	M	F	F
Age et mode de début	15 ans /fatigabilité	7ans/ fatigabilité	5 ans / chutes répétitives	5 ans/ marche sur la pointe des pieds	18mois/ difficultés à se mettre debout	5 ans/ chutes répétitives
Consanguinité	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non
Cas similaires	2 cousins	Non	Non	Non	Non	Non
Période anténatale	RAS	RAS	RAS	RAS	oligoamnios	RAS
Période néonatale	RAS	RAS	RAS	RAS	RAS	RAS
Retard d'acquisition motrice	Retard à la marche	Non	Retard à la marche	Non	Retard à la marche	Retard à la marche
Marche	Impossible	Avec aide	Autonome dandinante	Avec aide sur les pointes des pieds	Avec aide	Autonome dandinante
Déficit moteur	MI Prox et distal	MI Proximal	MS ET MI Proximal	MS et MI Prox et distal	MI Prox et distal	MI Proximal
Signe de Gowers	-	-	+	+	-	+
Signe du tabouret	-	+	+	+	-	+
Amyotrophie	Cuisses	Cuisses	Cuisses et bras	Généralisée	Généralisée	Cuisses
Hypertro. mollets	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non
Hypotonie	MI	Non	Non	Généralisée	Généralisée	Non
ROT	Abolis MI	Diminués MI	Présents au 4M,	Abolis au 4M	Abolis MI	Présents 4M
-Fascicu.mains	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
-Fascicu.Langue	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Déf, articulaires	Non	Non	Scoliose	Scoliose + valgus des coudes .	Cyphose lombaire rétraction des ischio-jambiers	Hyperlordose Asymétrie des hanches
Tr, respiratoires	Non	Dyspnée	-Toux inefficace -BPP à répétition .	Non	Non	Non
Tr, digestifs	Non	Non	RGO	Non	Constipation RGO	Non
Evolution	Fauteuil roulant à 16 ans. Agé actuellement de 18 ans Usage des mains conservé	Agé actuellement de 15ans Marche avec aide .Usage des mains conservé	Agé actuellement de 9 ans Totalemnt autonome	Agé actuellement de 20 ans Marche avec aide Fatigabilité des MS	Agé actuellement de 9ans Marche avec aide Difficultés à la mastication	Agé actuellement de 8ans Marche avec aide Usage des mains conservé
CPK	NF	NF	NF	2*N	NF	NF
B.M	NF	NF	NF	NF	NF	NF
EMG	Atteinte de la corne antérieure	Atteinte de la corne antérieure	Atteinte de la corne antérieure	Atteinte de la corne antérieure	NF	NF

B.M : Biopsie musculaire, BPP :Bronchopneumopathies à répétition ; Déf. articulaires :Déformations articulaires, , F :Féminin , , Fascicu : Fasciculations .FM : Force musculaire ,Hypertro.mollets :Hypertrophie des mollets , M :Masculin ,MI :Membres inférieurs , MS :Membres supérieurs , NF : Non fait , P. :Position , Prox : Proximal , RAS :Rien à signaler , ROT :Réflexes ostéo-tendineux ,

Tableau 11 : Caractéristiques cliniques et paracliniques des patients du type III

	Patient 18	Patient 19	Patient 20
Sexe	F	F	M
Age de début	30 difficultés à monter les escaliers	22 ans fatigabilité à la marche	20 ans fatigabilité à la marche
Consanguinité	Non	Non	Oui
Cas similaires	Non	2 décès dans la fratrie dans un contexte de déficit moteur	Non
Retard des acquisitions motrices	Non	Non	Non
Marche	Autonome	Impossible	Autonome Dandinante
Déficit moteur	MI proximal	MI Proximal	MI Proximal
Hypotonie	Non	Membres inférieurs	Non
Amyotrophie	Non	Généralisée	Cuisses
Hypertrophie des mollets	Non	Oui	Non
ROT	Faibles MI	Abolis tous	Présents tous
Fasciculations des mains	Non	Non	Oui
Signe du tabouret	-	-	+
Signe de Gowers	-	-	+
Déf, articulaire	Non	Non	Non
Tr respiratoire	Non	Non	Non
Tr digestifs	Non	Non	RGO
Evolution	Agé actuellement de 38ans Autonome	Agé actuellement de 32ans Autonome	Agé actuellement de 22ans Autonome
CPK	NF	Normal	NF
Biopsie musculaire	En faveur d'une polymyosite	NF	NF
EMG	Atteinte de la corne antérieure	Atteinte de la corne antérieure	Atteinte de la corne antérieure

Tableau 12 : Caractéristiques cliniques et paracliniques des patients du type IV

NB : Tous les patients de la série ont une sensibilité normale, des fonctions cognitives normales et une délétion homozygote du gène SMN à l'étude moléculaire.

Discussion

L'analyse et la comparaison des résultats de cette étude, avec les autres études de la littérature, permettent de faire certains commentaires.

A. Caractéristiques épidémiologiques et démographiques :

1. La Fréquence :

La prévalence et l'incidence de cette maladie au Maroc n'ont pas été étudiées, Cependant la population des personnes atteintes d'amyotrophie spinale proximale reste inconnue.

Le **tableau13** rapporte les fréquences de la SMA dans différents pays.

Pays	Fréquence (/100000)
Egypte ^[89]	17.7
Arabie Saoudite ^[90]	4.5
USA ^[91]	5-7
Allemagne ^[92]	9
Italie ^[91]	7-8

Tableau 13 : Incidence de la SMA dans quelques pays.

On explique cet écart entre les pays par 2 facteurs :

- La consanguinité, facteur de risque de toutes les maladies à transmission autosomique récessive et qui est plus fréquente dans les pays arabes.
- La différence du patrimoine génétique entre les différentes populations.

Des études montrent que, parmi les personnes atteintes d'amyotrophie spinale proximale, celles atteintes du type I seraient les plus nombreuses (jusqu'à 50% d'après certains auteurs) [29][93]. Dans notre série le type I est semble sous-estimé. En effet chez les nouveau-nés et les nourrissons décédés dans le cadre d'une SMA, le diagnostic n'est souvent demandé et recherché qu'après la récurrence de la maladie dans la fratrie.

Une recherche de délétion du gène SMN réalisée sur 150 nouveau-nés marocains prédit une prévalence des porteurs sains d'environ 1/25, ce qui signifierait une prévalence calculée de 1/1800, après correction due à la consanguinité. Ces résultats montrent que la fréquence des porteurs sains au Maroc est plus élevée que dans les populations européennes. Elle est plutôt proche de celle des pays du Moyen-Orient,[94]

2. Le Sexe :

Dans notre cohorte, on constate une prédominance masculine avec un *sexe-ratio* (Hommes /Femmes) à 1,5. Ceci rejoint les résultats de nombreuses séries publiées, (Tab.14)

	<i>Sexe -ratio</i> (Hommes/Femmes)
Notre série	1,5
Souirti et al.2009 (Maroc)[95]	1,47
N.Hamdouch et al.2008 (Algérie)[96]	1.68
A.Amara et al.2012 (Tunisie)[97]	1.89
Shawky et al. 2010 (Egypte)[89]	1,5
Ping Yuan et al.2013 (Chine)[98]	1.53

Tableau14: le sexe-ratio des différentes séries rapportées.

Il reste à expliquer l'influence du sexe masculin dans la survenue de la maladie.

3. La consanguinité :

La consanguinité augmente le risque de voir apparaître une amyotrophie spinale proximale dans une famille. Nous avons noté ce facteur chez 30% des cas. Il est légèrement plus bas par rapport aux séries publiées.

	Nombre de cas	Consanguinité chez les parents
Notre série	20	30 %
Souirti et al..2009 (Maroc) ^[95]	32	40,6%
Shawky, et al. 2010(Egypte) ^[89]	117	46 %
H.Erdem et al.1999(Turquie) ^[99]	106	57 %

Tableau 15 : Le pourcentage de consanguinité chez les parents des patients atteints de SMA dans différentes séries.

B. Caractéristiques cliniques :

Nous avons réparti nos patients en 4 groupes. Sur le plan clinique nos patients ont en commun :

- La présence d'un déficit moteur (parésie et amyotrophie).
- L'absence de déficit sensitif.
- Un caractère évolutif de la maladie.
- Des fonctions cognitives normales.

1. Age et mode de début de la maladie:

1.1. Age de début:

Tous types confondus l'âge de début varie de 20 jours à 32 ans avec une moyenne de 1,5 ans, Cette moyenne témoigne de la fréquence élevée des formes précoce et intermédiaire de la maladie (Type I et II).

Nos résultats sont proches de ceux des autres séries.

	Moyenne d'âge de début		
	A.Amara el al.2012 ^[97]	N.Hamdouche 2008 ^[96]	Notre série
Type I	3.3mois	1 mois	2.1 mois
Type II	10.5mois	11 mois	16 mois
Type III	5 ans	4.5ans	6ans
Type IV	21ans	36ans	24 ans

Tableau 16 : Intervalles et moyennes d'âge de début dans plusieurs séries

1.2. Les premiers symptômes de la maladie :

Les symptômes initiaux sont variables en fonction du type,

Dans le type I l'hypotonie et la rareté voire l'absence des gesticulations spontanées constituent les signes révélateurs de la maladie chez 67 % des cas de notre série (n=4/6). Parfois, ces signes peuvent être négligés par les parents jusqu'à ce que le nourrisson (ou le nouveau-né) présente une détresse respiratoire suite à l'insuffisance respiratoire chronique décompensée témoignant de l'atteinte bulbaire, ceci a été noté chez 33 % de nos cas (n=2/6).

Dans une étude menée au laboratoire de génétique de Rabat, la délétion homozygote du gène SMN a été identifiée chez 38 % des nouveau-nés présentant une hypotonie de cause inconnue, et chez 78 % d'enfants de bas âge qui avaient présenté une hypotonie congénitale avec un EMG en faveur d'une atteinte de la corne antérieure de la moelle épinière.

Ces données soulignent l'intérêt d'une recherche systématique de la délétion de l'exon 7 du gène SMN chez chaque enfant de bas âge présentant une hypotonie congénitale de cause inconnue, particulièrement quand le pronostic vital de l'enfant est en jeu.^[100]

Dans le type II la maladie est révélée chez la totalité de nos patients par l'absence d'acquisition de la marche, (n=5/5). (Nous rappelons que la notion de retard des acquisitions motrices est retrouvée chez 40 % de nos patients tous types confondus)

Dans le type III et IV les signes initiaux sont dominés par les troubles de la marche (n=5/9) ainsi que la fatigabilité à la marche (n=4/9),

Tous types confondus, le mode du début des SMA chez nos patients est représenté dans la **figure 32**

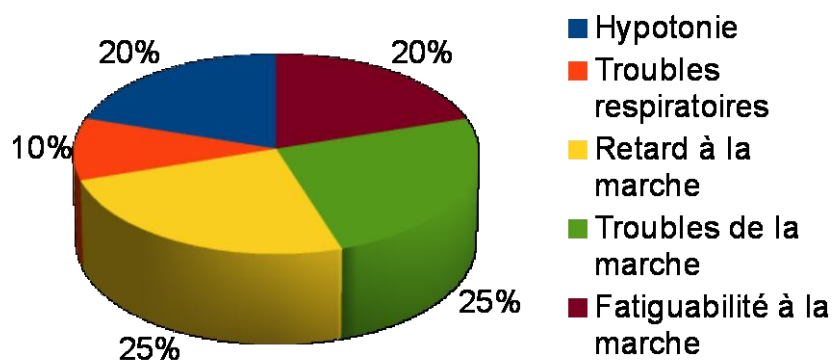


Figure32 : Mode de révélation de la SMA chez nos patients (tous types confondus)

Les mêmes manifestations cliniques sont décrites dans la littérature. [29]

2. Le tableau neurologique:

Le déficit moteur prédomine initialement au niveau des membres inférieurs en proximal pour la totalité des patients de notre série (n=20/20) et en distal chez la moitié (n=10/20).

L'évolution est ensuite marquée par une atteinte des membres supérieurs en proximal chez 50% des patients (n=10/20) et en distal chez 30% (n=6/20).

Chez nos patients du type I le tableau clinique évolue d'emblée vers une tétraparésie ou tétraplégie flasque.

Globalement le tableau de nos patients objective une atteinte périphérique motrice pure, d'apparition et d'évolution variable en fonction du type, cette atteinte se traduit par :

- Une hypotonie (75% des cas), une faiblesse (100% des cas) et une atrophie des muscles squelettiques (75%des cas) qui est symétrique et grossièrement superposable au déficit moteur pour la majorité de nos patients
- Des réflexes ostéo-tendineux abolis ou très diminués (85% des cas).
- Des fasciculations des groupes musculaires atteints observées surtout au niveau des mains et, ou de la langue chez 50%. Elles signent le caractère neurogène de la maladie. C'est un argument de diagnostic différentiel décisif avec les dystrophies musculaires, en particulier la dystrophie musculaire de Duchenne.

Nos résultats concordent avec la littérature.

Dans quelques rares cas, les réflexes ostéo-tendineux sont vifs (Brooke 1986) et les cutanés plantaires en extension (Pearce et Harriman, 1966 ; Gardner-Medwin et al. 1967 ; Namba et al., 1970) malgré une faiblesse musculaire très accentuée.^[101]

Le signe de Gowers et le signe du Tabouret, témoignant du déficit musculaire, sont respectivement retrouvés chez 20% (n=4) et 25% (n=5) des patients de notre cohorte,

L'hypertrophie des mollets présente chez 15% des patients (n=3/20), elle peut parfois faire égarer le diagnostic.

Ayant pratiqué une biopsie musculaire chez tous les malades présentant cette hypertrophie musculaire de sa série, Brooke 1986 conclue qu'il s'agit plutôt d'une pseudo-hypertrophie des mollets différente de celle retrouvée chez les enfants atteints de dystrophie de Duchenne. [101]

Les **tableaux 17 et 18** représentent quelques comparaisons avec la série marocaine et la série chinoise. (Les autres séries rapportent les mêmes résultats cliniques sans donner un pourcentage précis de chaque signe clinique observé).

		Notre étude	Souirti et al.2009 [95]
Déficit moteur	Membres inférieurs en proximal	100,00%	97,00%
	Membres inférieurs en distal	50,00%	52,00%
	Membres supérieurs en proximal	50,00%	78,00%
	Membres supérieurs en distal	30,00%	28,00%
Réflexes ostéo-tendineux	Abolis aux MI	85%	94 %
	Abolis aux MS	40%	65%
Amyotrophie	Amyotrophie des MI en proximal	65%	50%
	Amyotrophie des MI en proximal et en distal	35%	40%
	Amyotrophie des MS en proximal	45%	40%
	Amyotrophie des MS en proximal et en distal	35%	29%
Fasciculations	Au niveau des mains	50%	11%
	Au niveau de la langue	5%	0%

Tableau 17 : Tableau comparatif entre les deux séries marocaines.

	P.Yuan et al. 2013 ^[98]	Notre étude
Déficit uniquement au niveau des MI	37%	50%
Déficit au Niveau des MI et MS	77.3%	50%
Amyotrophie	75 %	45 %
Fasciculations des mains	32,6%	50%
Fasciculations de la langue	34.8%	5%

Tableau 18 : Tableau comparatif entre les résultats de notre série et ceux de la série chinoise.

3. Les troubles respiratoires:

L'atteinte respiratoire, constante, dans les types les plus sévères détermine le pronostic à long terme de l'amyotrophie spinale ^[29]. Nos résultats rejoignent ces données, En effet la détresse respiratoire est la principale cause du décès de nos patients du type I.

La paralysie des muscles respiratoires retentit sur la souplesse et la morphologie thoraciques, entraînant un syndrome restrictif plus ou moins important selon les formes.

Dans notre série, la moitié des patients ont présenté une atteinte respiratoire secondaire à la maladie, (**Tab.19**)

	Notre étude	P.Yuan et al.2013 ^[98]	Souirti et al.2009 ^[95]
Troubles respiratoires	50%	33.3 %	12%

Tableau19 : Prévalence des troubles respiratoires dans quelques séries.

Cette grande prévalence est expliquée par le fait que les formes précoces et intermédiaires représentent 50 % de nos malades, Ces formes sont les plus touchées par les manifestations respiratoires de la maladie.

En effet, l'évolution de ces patients est marquée par des complications respiratoires à type d'encombrement 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 ^[29].

Les différentes manifestations respiratoires de la maladie chez nos patients sont représentées dans la **figure 33**.

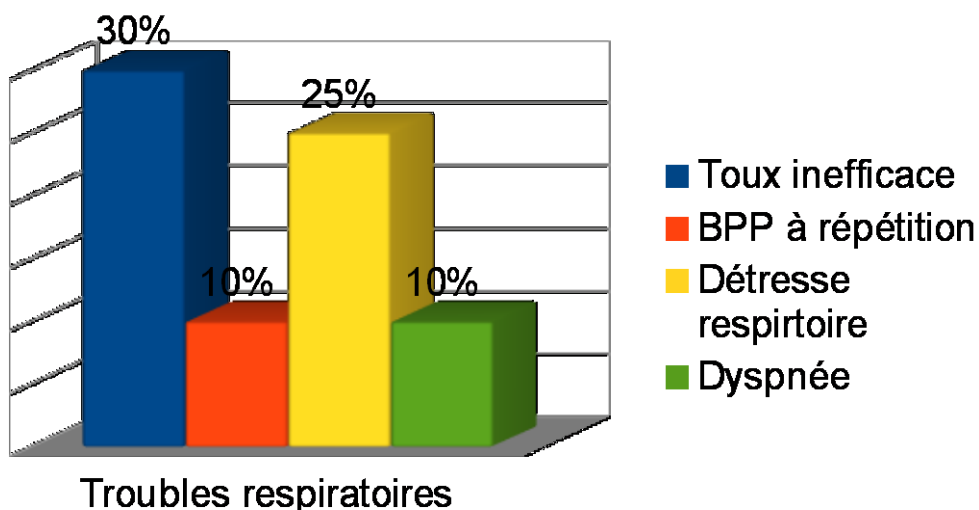


Figure 33 : Les différentes manifestations respiratoires de la SMA chez nos malades.

4. Les déformations articulaires:

L'histoire naturelle de la SMA aboutit à la constitution de raideurs articulaires et de déformations squelettiques inconfortables et parfois douloureuses.

Tous types confondus, les déformations articulaires sont retrouvées chez 40% de nos patients (n=8) avec une nette prédominance chez les types II et III (63% n=7/11). Nos résultats concordent avec littérature. Dans le type I il existe une déformation thoracique (protrusion thoracique) chez une seule patiente.

Nous avons noté des déformations axiales chez 35 % des cas (n=7) périphériques au niveau des MI chez 20% (n=4) et au niveau des MS chez 5% (n=1) (Tab.20).

	Notre étude	Souirti et al.2009 ^[95]
Déformations axiales	35,00%	34,00%
Déformations des MI	20,00%	65,60%
Déformations des MS	5,00%	9,30%

Tableau 20 : Répartition des déformations articulaires dans les 2 séries marocaines

La scoliose chez l'enfant atteint de SMA résulte d'un collapsus rachidien caractéristique des scolioses paralytiques privées de leurs soutiens musculaires.

Elle débute entre 4 et 6 ans. Elle est quasi constante. Retrouvée chez 75% des cas toutes formes confondues ^[102], son incidence est de 95% dans les formes sévères (enfants qui ne marchent pas)^[103]. Elle est nettement inférieure (60%) chez

les enfants qui marchent. [104]

L'évolution de ces courbures obéit à la loi d'évolutivité des scolioses paralytiques définie par Duval-Beaupère [32].

Dans notre série la scoliose est retrouvée chez seulement 25% des cas (n=5/20), cette sous-estimation par rapport aux études précédentes est due à un biais de sélection. En effet, 40% de nos patients ont un âge inférieur à 4 ans (n =8).

La survenue d'une scoliose, aussi banale qu'elle soit dans la SMA, est source d'une morbi-mortalité importante.

Dans un article publié en octobre 2013, une équipe d'orthopédistes allemands rapporte, de manière rétrospective (sur la période 1999-2010), les paramètres évolutifs de 126 patients atteints de SMA. Ont été particulièrement étudiés l'angle de Cobb (mesurant l'importance de la scoliose), l'obliquité pelvienne, les troubles de la station assise, les rétractions musculo-tendineuses des membres et la capacité vitale respiratoire. Les auteurs confirment les données de la littérature à savoir une prévalence très élevée du risque scoliotique dans la SMA de type II avec un taux de progression annuelle de huit degrés en moyenne et un retentissement respiratoire très fréquent mais pas systématique. Les profils évolutifs individuels sont rarement complètement superposables, chaque patient ayant ses spécificités. [105]

5. Les malformations cardiaques:

Aucun patient n'a présenté une symptomatologie faisant évoquer une atteinte cardiaque. Cependant, aucun patient n'a bénéficié d'une exploration pouvant le confirmer ou l'éliminer. Plusieurs cas de SMA avec malformations cardiaques ont été rapportés dans la littérature. On en suggère l'existence d'une relation causale entre le faible nombre de copies du gène SMN2 et l'existence d'une malformation cardiaque. (Tab.20)

	Type de SMA	Malformation cardiaque	Génotype
(Bürglen et al. 1995) ^[106]	I	CIA	ns
(Bürglen et al. 1995)	I	CIA CIV	OSMN1
(Bürglen et al. 1995)	I	Atrésie valve tricuspide, VU	OSMN1
Bürglen et al. 1995)	I	CA, CIA	ns
(Bürglen et al. 1995)	I	CAV partiel	OSMN1
(Rudnik-Schöneborn et al. 1996) ^[107]	I	CIV	OSMN1
(Devriendt et al. 1996) ^[108]	I	CIV	OSMN1
(Mulleners et al. 1996) ^[109]	I	Large CIA	OSMN1 / 1SMN2
(Mulleners et al. 1996)	III	TGV VU, CIA, PCA	
(Jong, Chang, and Wu 1998) ^[34]	I	CIA, CIV	OSMN1
(MacLeod et al. 1999) ^[110]	I	CIA	OSMN1
(El-Matary et al. 2004) ^[111]	I	CIV multiple, AC, hypoplasie de l'arche aortique, CA	OSMN1
(García-Cabezas et al. 2004) ^[112]	I	CIA	OSMN1 / 1SMN2
(Cook, Curzon, and Milazzo 2006) ^[113]	I	Hypoplasie du coeur gauche	OSMN1
(Vaidla et al. 2007) ^[114]	I	CIA	OSMN1
(Menke et al. 2008) ^[115]	I	Hypoplasie du coeur gauche	OSMN1
(Rudnik-Schöneborn et al. 2008) ^[116]	I	Large CIA, CIV multiple, PCA	OSMN1 / 1SMN2
(Rudnik-Schöneborn et al 2008)	I	AC, PCA	OSMN1 / 1SMN2
(Rudnik-Schöneborn et al. 2008)	I	Large CIA, CIV	OSMN1 / 1SMN2
(Parra et al. 2011) ^[117]	ns (IMG)	Hypoplasie du cœur gauche	OSMN1 / 1SMN2
(Ekici et al. 2012) ^[118]	I	Tétralogie de Fallot	OSMN1 / 2SMN2

AC : Atrium commun, CAV : Canal atrio-ventriculaire, CIA : communication interauriculaire, CIV : communication interventriculaire, ns : non spécifié) IMG : interruption médicale de grossesse , PAC : Persistance du canal artériel ,TGV :Transposition des gros vaisseaux .VU :ventricul unique.

Tableau 21: Malformations cardiaques congénitales rapportées chez les patients atteints de SMA.

6. Troubles digestifs:

Différents troubles digestifs ont été retrouvés chez 75 % de nos patients (n=15), La figure représente le pourcentage de chaque trouble noté,

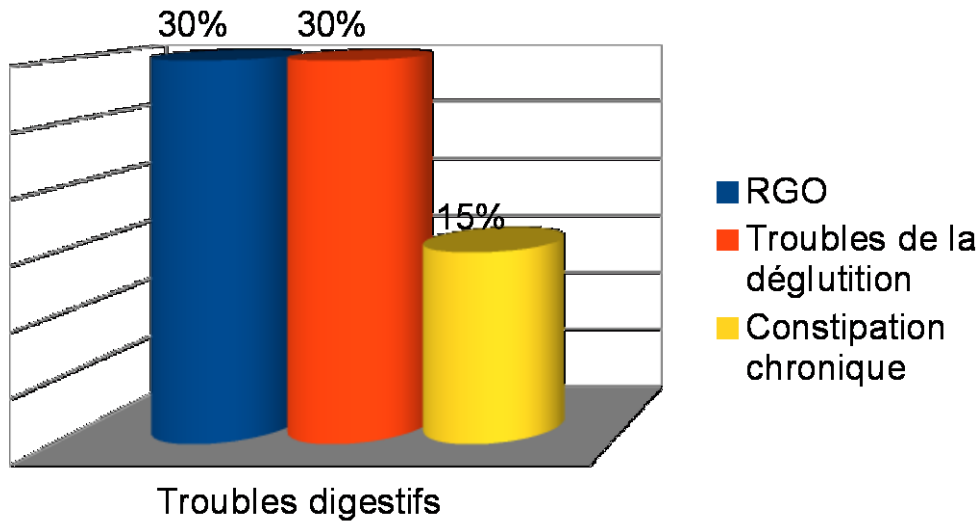


Figure 34 : Les différents troubles digestifs chez les patients de notre série tous types confondus

Les troubles de la déglutition sont retrouvés chez 30% des patients tous types confondus (contre 12% dans la série de Souirti et al.2009) avec une nette prédominance chez le type I témoignant de la sévérité de la maladie.^[29]

Le reflux gastro-oesophagien (RGO) est très fréquent, présent chez 30% des patients de notre série sans prédominance chez un type précis.

Dans la série de (Barois et al Myology 2000), le reflux est observé dans 36% des cas de SMA, toutes formes confondues, et chez 43% chez le type I, il est dû à une hypotonie œsophagienne du sphincter inférieur de l'œsophage associée ou non à une malformation. Il se traduit par des régurgitations plus fréquentes en période

post-prandiale, associées à des vomissements.

La dilatation gastrique aiguë (DGA) est une complication grave, observée dans 12% des cas de SMA toutes formes confondues, dans 22% des formes de type I et dans 26% des formes typiques du type I (Barois et al., Myology 2000). En l'absence de traitement, elle met en danger le pronostic vital. Cette complication n'a pas été signalée chez aucun de nos patients.

7. Evolution clinique:

L'évolution est variable d'une forme à une autre. À l'intérieur du même type, aucune SMA ne ressemble à une autre. «Toute idée préconçue sur l'évolution doit être bannie» (Barois, entretien,2000). Cependant, certains caractères de la maladie sont considérés comme des critères péjoratifs pour le pronostic :

- Un Début de la maladie avant ou au cours des deux premiers mois de la vie;
- une paralysie intense et étendue (formes tétraplégiques) ;
- L'atteinte bulbaire ;
- L'atteinte de la fonction respiratoire.

7.1. Espérance de vie

Dans notre série, le taux de mortalité est de 20% (4 décès appartenant tous au type I). La moyenne d'âge du décès est de 5,5mois, chez les autres types nous n'avons noté aucun décès jusqu'à présent.

On en conclue que 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.

Plusieurs séries ont essayé d'évaluer le taux de survie chez des patients du type I. (Fig.35)

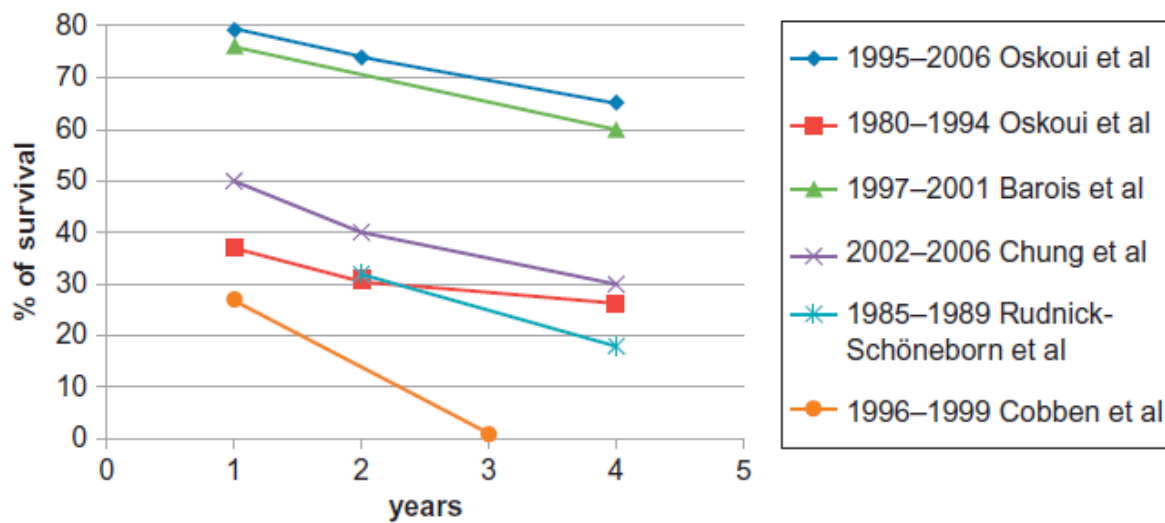


Figure 35 : Histoire naturelle de la SMA type I dans quelques séries publiées [37]

Chez les patients atteints de SMA de type I, une survie prolongée, au-delà de deux ans, est parfois observée et semble être corrélée au nombre de copies du gène *SMN2* (Petit et al. 2011)[119]

Ces données suggèrent l'existence d'autres facteurs intervenant dans l'évolution de la maladie, et soulignent la difficulté de donner un pronostic précis dans le type I de SMA.

Chez les patients du type II, il semble que le taux de survie est de 98.5% à 5 ans et de 68.5% à 25 ans (Barois et al.2005)[120]

Chez les patients du type III et IV la maladie ne semble pas affecter leur espérance de vie Chabrol *et al.* 2010) (D'Amico *et al.* 2011)[29][36]

7.2. Le déficit neurologique :

La diminution de la force musculaire s'installe et évolue à un rythme différent d'un individu à l'autre. En particulier chez les patients du type III, le **tableau 22** illustre cette différence entre 2 patients du même type dans notre série,

	Patient 12	Patient 13
Age de début	15 ans	7 ans
Premiers symptômes	Fatigabilité à la marche	Fatigabilité à la marche
Nombre d'années d'évolution	3 ans	8 ans
Evolution	Sur Fauteuil roulant	Complètement autonome

Tableau 22 : Comparaison entre les rythmes évolutifs de la SMA entre 2 patients du type III de notre cohorte

D'après nos résultats on constate que la classification selon quatre formes de l'amyotrophie spinale proximale (type I, type II, type III et type IV) basée sur des critères purement cliniques est imparfaite. Au cours de l'accompagnement thérapeutique sur plusieurs mois ou années, l'équipe médicale peut être amenée à modifier son pronostic initial devant l'évolution des capacités motrices d'un enfant.

La Mesure de la Fonction Motrice ou MFM est une échelle fonctionnelle développée par le centre de référence neuromusculaire de Lyon et de plus en plus utilisée en France comme à l'étranger. Composée de 32 items cotés de 0 à 3, elle explore trois dimensions (D1, D2 et D3) et peut être administrée à partir de l'âge de 6 ans.

Dans un article publié en Février 2013, cette même équipe lyonnaise rapporte son expérience de 164 MFM de 112 sujets atteints de SMA (type I à III). Il

apparaît que les frontières entre le type II et le type III s'estompent lorsqu'il s'agit d'analyser le seul score MFM global. Les auteurs confirment que la classification actuelle des SMA est imparfaite et plaident plutôt pour un continuum clinique entre les différentes formes. La MFM s'avère être un outil simple et adapté aux trois formes à la différence des échelles développées jusqu'à présent. [121]

C. Caractéristiques paracliniques:

1. Etude moléculaire:

L'étude moléculaire objective chez la totalité de nos patients une délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMNt. (Critère d'inclusion)

Nous rapportons les fréquences de la délétion du gène SMN dans d'autres séries. (Tab.23)

Pays	Fréquence	Référence
Maroc	98%	Souirti et al.2009 [95]
Tunisie	95%	Mrad et al.2006 [122]
Algérie	75%	Sifi et al. 2008 [123]
Egypte	55 %	Chawky et al.2010 [89]
France	98.9%	Lefebvre et al.1995 [2]
Chine	72 %	Ping Yuan et al.2013 [98]

Tableau 23 : Fréquence de la délétion du gène SMN dans différentes séries.

2. Corrélation phénotype-génotype :

Dans notre série nous n'avons pas pu étudier la corrélation clinico-génétique chez les malades vu que l'étude génétique consistait exclusivement à rechercher la délétion du gène SMN1 pour poser le diagnostic d'amyotrophie spinale liée au gène SMN.

Nous allons donc rapporté les résultats des analyses génétiques de quelques études publiées.

2.1. le Gène SMN2 :

Il existe une corrélation statistique inverse entre le nombre de copies du gène SMN2 et la sévérité du phénotype : ainsi, 80 % des patients atteints de SMA de type I présentent 1 ou 2 copies du gène SMN2, 82 % des patients atteints de SMA de type II présentent 3 copies du gène SMN2, et 96 % des patients atteints de SMA de type III présentent 3 ou 4 copies du gène SMN2 (Feldkötter et al, Am J Hum Genet 2002). Le gène SMN2 constitue donc un gène modificateur de la SMA ^[124]. (Fig.36)

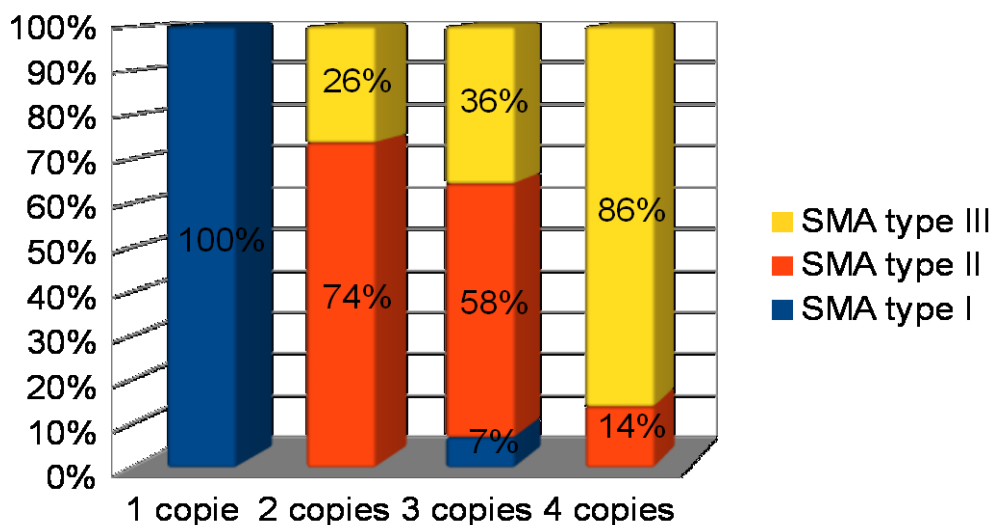


Figure 36: Nombre des copies du gène SMN2 en fonction du type SMA d'après Feldkötter et al. (375 patients) (Am J Hum Genet 2002)

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 SMN 2 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 [125][126][127]. 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 étaient fortement variable au sein de la fratrie [128]. Ces observations suggèrent l'existence d'autres facteurs modificateurs dans la SMA.

Le déchiffrement des mécanismes fondamentaux régulant la transcription de SMN pourrait conduire à la découverte de traitements susceptibles d'augmenter l'expression du gène SMN2, et de diminuer par conséquent la sévérité du phénotype SMA.

2.2. Le gène NAIP :

Chez les patients atteints de SMA I, le gène NAIP est délété et le nombre de copies de SMN2 est bas alors que c'est l'inverse chez les patients atteints de SMA II et III (Campbell et al., 1997).[129] Il semble donc que les délétions du gène NAIP influencent la sévérité de la maladie (Akutsu et al.,2002).[130]

Selon les résultats de la série tunisienne le nombre de copies du gène NAIP est inversement proportionnel à la sévérité du phénotype SMA. (Tab.24)

NAIP	Type SMA	
	Type I (n=16)	Type II, Type III et IV (n=10)
0 Copie	87.5%(n=14)	20% (n=8)
1 ou 2 ou 3 copies	12.5 %(n=2)	80%(n=2)

Tableau 24: Nombre de copies du gène *NAIP* chez les patients de la série tunisienne
A.Amara et al.2012.

3. La Créatine phosphokinase (CPK) :

20 % des patients ont bénéficié d'un dosage de la Créatine phosphokinase (CPK) (n=4). Le taux est normal chez 10% et à 2fois la normale chez 10%.

Nos résultats se concordent avec la littérature.

Cependant des taux très élevés évoquant une myopathie peuvent être observés. [51]

4. Electromyogramme :

Pour la SMA de types I et II, le diagnostic est généralement évoqué devant 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.

Nous rappelons que l'électromyogramme permet dans certains cas de retenir le diagnostic de SMA lorsque l'étude génétique est négative ou n'est pas réalisée.

Chez tous nos patients qui ont bénéficié de cet examen, l'EMG est en faveur d'une atteinte de la corne antérieure de la moelle épinière, il montre un tracé neurogène, avec des signes de dénervation, et des vitesses de conduction motrice et sensitive normales, ce qui concorde avec la littérature.

L'électromyogramme permet donc de confirmer l'origine neurogène de l'atrophie musculaire et d'éliminer le diagnostic de dystrophie musculaire.

Dans certains cas, une altération des vitesses de conduction sensitive est associée a été rapportée, (Vaidla *et al.* 2007)^[114], (MacLeod *et al.* 1999)^[110], (García-Cabezas *et al.* 2004)^[112] (El-Matary *et al.* 2004)^[111].

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).

Dans un article publié en juillet 2013, le consortium américain sur les SMA rapportent les résultats assez inattendus d'études électrophysiologiques conduites dans une cohorte de 62 patients atteints de SMA de type 2 ou de type 3. L'accent a été mis sur l'étude des unités motrices (à partir des mesures MUNE –estimation du nombre d'unité motrice–, CMAP –potentiel d'action global du muscle– et SMUP –potentiel d'action d'une unité motrice isolée–). A la différence de la sclérose latérale amyotrophique où le MUNE continue de diminuer, les auteurs notent une remontée paradoxale de cette mesure, contredisant ainsi de précédentes études. Une

explication possible pourrait être la formation de nouvelles unités motrices dans l'évolution des SMA de type 2 et 3.^[131]

5. La biopsie musculaire :

Elle est de moins en moins pratiquée depuis l'avènement du test génétique et peut être d'un apport intéressant pour distinguer une SMA d'une myopathie congénitale. Elle a été réalisée chez un seul patient dont l'interprétation était plutôt en faveur d'une polymyosite.

Dans certaines séries publiées , 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)^{[132][133]}

D. Conseil génétique:

Le conseil génétique des apparentés dans les maladies récessives autosomiques revêt une particulière importance pour les maladies les plus fréquentes. Ainsi, l'amyotrophie spinale, compte-tenu de son incidence de 1/6000 naissances et de sa sévérité, devrait motiver le conseil génétique des couples qui ont un antécédent familial d'amyotrophie spinale infantile.

Dans notre série le conseil génétique a été proposé pour tous les apparentés des patients dès que le diagnostic de SMA a été retenu.

A travers notre étude, s'avère l'importance du conseil génétique car :

- Nous avons noté 30% des patients issus d'un mariage consanguin.
- 35 % des patients ont un 1 ou 2 cas similaires dans la famille dont 20% dans la fratrie.

- Aucun cas avec un antécédent de SMA confirmé dans la famille,

Vu notre contexte marocain nous proposons au Maroc de développer ; au profit des familles SMA ;le diagnostic pré-implantatoire.

CONCLUSION

Les SMA forment un groupe de maladies neuromusculaires héréditaires assez fréquentes. Ce sont les maladies génétiques les plus graves du nouveau-né et du jeune enfant.

La consanguinité y joue un rôle important, comme dans toutes les maladies à transmission autosomique récessive, elle serait à l'origine de sa prévalence relativement importante.

A travers les observations de nos 20 patients atteints de SMA et des données de la littérature, un descriptif clinique relativement précis peut être défini, notamment :

- Un déficit moteur, une amyotrophie et une abolition des réflexes ostéo-tendineux prédominant aux membres inférieurs et en proximal.
- Une évolution variable en fonction du type et marquée par la survenue de complications respiratoires et de déformations orthopédiques surtout dans les formes précoces.
- Un EMG dont le tracé est en faveur d'une atteinte diffuse de la corne antérieure de la moelle épinière.
- Taux de CPK normal ou légèrement augmenté.

Le diagnostic de certitude repose sur la découverte d'une délétion du gène SMN dans 95% des cas.

A défaut d'analyse moléculaire, le diagnostic d'une SMA peut être retenu devant des signes cliniques et électrophysiologiques significatifs.

Le conseil génétique joue un rôle primordial pour prévenir la récurrence de cette maladie dans la famille, dont le DPI reste la meilleure approche vu notre contexte socio-culturel.

Résumés

Résumé

Les amyotrophies spinales (SMA) constituent un groupe de maladies neuromusculaires très hétérogènes tant sur le plan clinique, que génétique, elles sont le plus souvent de transmission autosomique récessive.

Les SMA se caractérisent par une dégénérescence progressive des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière, à l'origine d'un déficit musculaire progressif. Quatre types ont été définis (I à IV) en fonction de l'âge de début.

Sur le plan moléculaire la mutation responsable du phénotype SMA est dans plus de 95 % des cas une délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN1.

Notre étude a été réalisée de manière rétrospective, sur une période de 4 ans depuis Janvier 2011 jusqu'à Décembre 2014, à propos de 20 patients répondant aux critères établis par le consortium international SMA.

Nos patients ont été répartis en 4 groupes : type I(30%) ,type II (25%), type III (30%) , type IV(15%)

L'âge moyen de nos patients est de 9.6 ans (2mois-38 ans), le sexe-ratio est de 1.5, La consanguinité, est retrouvée chez 30% des cas.

Les principaux signes cliniques observés sont l'hypotonie, le déficit moteur proximal et progressif, les fasciculations et les réflexes ostéo-tendineux faibles ou abolis.

L'étude moléculaire objective chez tous les patients une délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN1.

A travers cette thèse, nous mettrons à jour les dernières actualités scientifiques sur les amyotrophies spinales, en visant les objectifs suivants :

- Décrire les aspects démographiques ; cliniques et moléculaires des SMA.
- Rappeler l'intérêt de l'étude moléculaire pour le diagnostic de certitude des SMA , tout en étudiant la corrélation génotype-phénotype.
- Insister sur le rôle du conseil génétique.

Abstract

Spinal muscular atrophies (SMA) constitute a group of very heterogeneous neuromuscular diseases clinically and genetically, They are most of the time of an autosomal recessive transmission.

SMA are characterized by a progressive degeneration of the motoneurons of the anterior horn cells in the spinal cord, at the origin of a progressive muscular deficit. Four types were defined (I to IV) according to the international consortium SMA.

Genetically, the causative mutation of the phenotype of SMA is in more than 95% of the cases a homozygous deletion of exons 7 of the SMN gene.

This retrospective study, was realized during a period of 4 years from January 2011 to December 2015. About 20 patients meeting the criteria established by the international consortium SMA.

The sample was divided into four groups: Type I (30%), Type II(25%), Type III(30%) Type IV(15%)

The average age of our patients was 9.6 years (2 months–38 years), sex ratio is 1.5; consanguinity is found in 30% of the cases.

The main clinical phenotype were marked hypotonia, diffuse proximal muscle weakness, tongue fasciculation along with absent or greatly decreased deep tendon reflexes.

Molecular study demonstrated that, 100% of cases have a homozygous deletion of SMN1 gene.

Through this thesis, we will update the latest news on spinal muscular atrophies, our objectives are:

- To describe demographic, clinical and molecular aspects of SMA,
- To recall the interest of the molecular study for the diagnosis of certainty of the SMA and study the genotype–phenotype correlation
- To emphasize on the role of genetic counseling.

ملخص

يشكل الضمور العضلي الشوكي مجموعة من الأمراض العصبية والعضلية المختلفة على المستوى السريري والوراثي والمتنقلة في غالب الأحيان عن طريق الوراثة المتنحية. يتميز هذا المرض بإتلاف تدريجي في الأعصاب المحركة للقرن الأمامي للنخاع الشوكي، مما ينتج عنه ضمور وضعف عضلي تدريجي.

تم تصنيف الضمور العضلي الشوكي إلى أربعة أصناف (I إلى IV).

على المستوى الجزيئي الطرفة المسؤولة على النمط الظاهري لهذا المرض هي في 95% من الحالات فقدان متماثل الألائل للإكسون 7 من الجين (س.م.ن SMN).

دراستنا عبارة عن عمل استعدادي خلال مدة أربع سنوات منذ يناير 2011 إلى دجنبر 2014 حول 20 مريض يستجيبون جميعا للمعايير المحددة من طرف الاتحاد العالمي (س.م.أ SMA).

قمنا بتقسيم الحالات إلى أربع مجموعات أو أنواع: نوع I (30%) نوع II (25%) نوع III (30%) نوع IV (15%).

السن المتوسط لمرضانا هو 9.5 سنة (شهرين إلى 38 سنة)، نسبة الجنس هي 1.5، معدل تزواج الأقارب 30%.

من أبرز العلامات السريرية الملاحظة عند المرضى هي ضعف وارتخاء متزايد في العضلات، تحزم، ونقص ردود أفعال الأوتار العميقة.

الدراسة الوراثية لجميع المرضى تدل على فقدان متماثل الألائل للجين (س.م.ن SMN).

من خلال هذه الدراسة نقوم بتحديث آخر المستجدات حول هذا المرض، أهدافنا كالتالي:

- وصف الأبعاد الديموغرافية السريرية والجزيئية لهذا المرض.
- التذكير بأهمية الدراسة الجزيئية بكونها الوسيلة الأكيدة من أجل التشخيص مع دراسة العلاقة بين النمط الجزيئي والنمط الظاهري.
- التأكيد على ضرورة الاستشارة الوراثية.

ANNEXE 1 : Fiche de renseignements cliniques de patients porteurs d'une amyotrophie spinale.

Nom et prénom : Sexe :

Date de naissance :

Adresse :

Numéro de téléphone :

Antécédents :

+ Consanguinité :

+ Cas similaires dans la famille: oui non

Si oui préciser le lien de parenté :

+Antécédent maternels :

Grossesse :

Accouchement :

+Période néonatale :

+ Développement psychomoteur : normal anormal

Examen Clinique :

-Nouveau-né et nourrisson:

+Hypotonie : oui non

+Motricité spontanée : oui non

+Atrophie musculaire : oui non

+Réflexes archaïques : présents absents

- +Réflexes ostéo-tendineux : présents absents
- +Fasciculations de la langue : oui non
- +Fasciculations des membres : oui non
- +Troubles respiratoires : oui non
- +Troubles de la succion : oui non
- +Troubles de la déglutition : oui non
- +Déformations articulaires : oui non
- +Malformations cardiaques : oui non

+Evolution : Age du diagnostic :

Décès : oui non

Si oui préciser l'âge et la cause du décès :

-Enfant et adulte :

+Développement psychomoteur : normal perturbé

+Troubles de la marche : oui non

Si oui décrire :

+Déficit moteur : oui non

Si oui : MS MI

+Hypotonie : oui non

Si oui : MS MI

+Réflexes ostéo-tendineux :

+ MS : présents abolis

+ MI : présents abolis

+Atrophie musculaire : oui non

Si oui :	<input type="checkbox"/> proximale	<input type="checkbox"/> distale	
+Hypertrophie des mollets :	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
+Signe du tabouret :	<input type="checkbox"/> présent	<input type="checkbox"/> absent	
+Signe de Gowers :	<input type="checkbox"/> présent	<input type="checkbox"/> absent	
+Fasciculations de la langue :	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
+Fasciculations des mains :	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
+ Sensibilité :	<input type="checkbox"/> conservée	<input type="checkbox"/> diminuée	
+Fonctions cognitives :	<input type="checkbox"/> normales	<input type="checkbox"/> altérées	
+ Déformations articulaires :	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Si oui	<input type="checkbox"/> MS	<input type="checkbox"/> MI	<input type="checkbox"/> rachis
+Troubles respiratoires :	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Si oui décrire :			
+Troubles digestifs :	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Si oui décrire			
+Malformations cardiaques : :	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
+Evolution :			
Examens complémentaires :			
CPK :	<input type="checkbox"/> réalisé	<input type="checkbox"/> non réalisé	
-Résultat :			
EMG :	<input type="checkbox"/> réalisé	<input type="checkbox"/> non réalisé	
-Résultat :			
Biopsie musculaire :	<input type="checkbox"/> réalisée	<input type="checkbox"/> non réalisée	
-Résultat :			
Etude génétique :	<input type="checkbox"/> réalisée	<input type="checkbox"/> non réalisée	
-Résultat :			
Autres examens complémentaires :			

Annexe 2: Critères du Consortium International SMA.

Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Symmetric muscle weakness of trunk and limbs	Involvement of extraocular muscles, diaphragm and myocardium*
Proximal muscles > distal	Marked facial weakness*
Lower limbs > upper limbs	CNS dysfunction
Fasciculations of tongue, tremor of hands CK usually <5 times the upper normal limit	Arthrogryposis (but rarely seen in severe SMA type I)
Neurogenic changes in EMG and muscle biopsy	
Homozygous absence/mutation of the SMN1 gene	Reduction of motor nerve conduction velocities <70% of lower normal limit or abnormal sensory nerve action potentials in SMA II–III (motor and sensory conduction can be markedly abnormal in SMA I)

CK, creatine kinase; CNS, central nervous system; EMG, electromyography; SMA, spinal muscular atrophy; SMN, survival motor neuron.

*Exceptions are rare congenital onset cases with external ophthalmoplegia and facial weakness.

ANNEXE 3 : ADN complémentaire du gène SMN.

Cgg ggc ccc acg ctg cgc atc cgc ggg ttt gct atg gcg atg agc agc 48
ggc ggc agt ggt ggc ggc gtc ccg gag cag gag gat tcc gtg ctg ttc 96
cgg cgc ggc aca ggc cag♦agc gat gat tct gac att tgg gat gat aca 144
gca ctg ata aaa gca tat gat aaa gct gtg gct tca ttt aag cat gct 192
cta aag aat ggt gac att tgt gaa act tcg ggt aaa cca aaa acc aca 240
cct aaa aga aaa cct gct aag aag aat aaa agc caa aag aag aat act 288
gca gct tcc tta caa cag♦tgg aaa gtt ggg gac aaa tgt tct gcc att 336
tgg tca gaa gac ggt tgc att tac cca gct acc att gct tca att gat 384
ttt aag aga gaa acc tgt gtt gtg gtt tac act gga tat gga aat aga 432
gag gag caa aat ctg tcc gat cta ctt tcc cca atc tgt gaa gta gct 480
aat aat ata gaa cag aat gct caa gag♦aat gaa aat gaa agc caa gtt 528
tca aca gat gaa agt gag aac tcc agg tct cct gga aat aaa tca gat 576
aac atc aag ccc aaa tct gct cca tgg aac tct ttt ctc cct cca cca 624
ccc ccc atg cca ggg cca aga ctg gga cca gga aag♦cca ggt cta aaa 672
ttc aat ggc cca cca ccg cca ccg cca cca cca cca ccc cac tta cta 720
tca tgc tgg ctg cct cca ttt cct tct gga cca cca♦ata att ccc cca 768
cca cct ccc ata tgt cca gat tct ctt gat gat gct gat gct ttg gga 816
agt atg tta att tca tgg tac atg agt ggc tat cat act ggc tat tat 864
atg♦ggt ttc aga caa aat caa aaa gaa gga agg tgc tca cat tcc tta 912
aat taa gga♦gaa atg ctg gca tag agc agc act aaa tga cac cac taa 960
aga aac gat cag aca gat ctg gaa tgt gaa gcg tta tag aag ata act 1008
ggc ctc att tct tca aaa tat caa gtg ttg gga aag aaa aaa♦gga agt 1056
gga atg ggt aac tct tct tga tta aaa gtt atg taa taa cca aat gca 1104
atg tga aat att tta ctg gac tct ttt gaa aaa cca tct gta aaa gac 1152
tgg ggt ggg ggt ggg agg cca gca cgg tgg tga ggc agt tga gaa aat 1200
ttg aat gtg gat tag att ttg aat gat att gga taa tta ttg gta att 1248
tta tgg cct gtg aga agg gtg ttg tag ttt ata aaa gac tgt ctt aat 1296
ttg cat act taa gca ttt agg aat gaa gtg tta gag tgt ctt aaa atg 1344
ttt caa atg gtt taa caa aat gta tgt gag gcg tat gtg gca aaa tgt 1392
tac aga atc taa ctg gtg gac atg gct gtt cat tgt act gtt ttt ttc 1440
tat ctt cta tat gtt taa aag tat ata ata aaa ata ttt aat ttt ttt 1488
tta 1491

ANNEXE 4: Séquence de la protéine SMN.

MAMSSGGSG GVPEQEEDSVL FRRGTQSDD SDIWDDTALI 40
KAYDKAVASF KHALKNGDIC ETSGKPKTTP KRKPAKKNKS 80
QKKNTAASLQ QWKVGDKCSA IWSEDGCIYP ATIASIDFKR 120
ETCVVYTYG GNREEQNLSD LLSPISEVAN NIEQNAQENE 160
NESQVSTDES ENSRSPGNKS DNIKPKSAPW NSFLPPPPPM 200
PGPRLGPGKP GLKFNGPPPP PPPPPHLLS CWLPPFPSGP 240
PIIPPPPIC PDSLDDADAL GSMLISWYMS GYHTGYMGMF 280
RQNQKEGFCS HSLN

Cette séquence de la protéine a été déduite du cDNA (Lefebvre *et al.*, 1995).

Annexe 5 : Caractéristiques des différents composants du complexe SMN.

Protéine	Poids moléculaire (kDa)	Localisation	Remarques	Références
SMN	37	Cytoplasme, nucléoplasme, gems et nucléole	Domaine d'oligomérisation, domaine Tudor, régions riches en prolines	Lefebvre et al. 1995 ; Liu et al. 1997 ; Lorson et al. 1998 ; Friessen et dreyfuss 2000 ; Young et al. 2000
Gémine 2	31.5	Cytoplasme, nucléoplasme, gems	Domaine de dimérisation, stabilise le complexe SMN. Déplétion de Gémine 2 est embryonnaire létale.	Liu et al. 1997 ; Young et al. 2000 ; Ogawa et al. 2007
Gémine 3	103	Cytoplasme, nucléoplasme, gems	ARN hélicase à boîte DEAD, composant des miRNP. Mutation de Gémine 3 entraînent des défauts moteurs similaires à une déficience de SMN.	Yan et al. 2003 ; Charroux et al. 1999 ; Campbell et al. 2000 ; Cauchi et al. 2008 ; Shpargel et al. 2009
Gémine 4	97	Cytoplasme, nucléoplasme, gems et nucléole	Signal NLS, composant des miRNP.	Charroux et al. 2000 ; Mourelatos et al. 2002 ; Dostie et al. 2003 ; Nelson et al. 2004 ; Lorson et al. 2008
Gémine 5	175	Cytoplasme, nucléoplasme, rarement dans les gems. Absente des corpuscules de Cajal.	Répétitions WD, et domaine « coiled-coil ». Lie spécifiquement les snRNA et les adresse au complexe SMN.	Gubitz et al. 2002 ; Battle et al. 2006 ; Lau et al. 2009 ; Yong et al. 2010
Gémine 6	16	Cytoplasme, nucléoplasme, gems	Forme un hétérodimère avec Gémine 7	Pellizzoni et al, 2002; Baccon et al, 2002
Gémine 7	15	Cytoplasme, nucléoplasme, gems	Répétitions RG et GRR	Baccon et al, 2002
Gémine 8	32	Cytoplasme, nucléoplasme, gems	Domaine de dimérisation	Carissimi et al. 2006a ; Carissimi et al., 2006b
Unrip	38	Cytoplasme	Répétitions WD	Grimmler et al, 2005 ; Petri et al, 2007 Hunt et al, 1999 ; Mitchell et al, 2003

Bibliographie

- 1- PEARN J. : « Classification of spinal muscular atrophies ».Lancet, 1980 : 919-922
- 2- Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell. 1995; 80: 155-165.
- 3- Hirtz, D., Iannaccone, S., Heemskerk, J., Gwinn-Hardy, K., Moxley, R., 3rd, et Rowland, L.P. (2005). Challenges and opportunities in clinical trials for spinal muscular atrophy.Neurology 65, 1352-1357.
- 4-NURPUTRA D.K, LAI P.S, HARAHAHAP 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
- 5-Werdnig, G. Zwei Frühinfantile Hereditäre Fälle Von Progressiver Muskelatrophie unter dem Bilde der Dystrophie, Aber Auf Neurotischer Grundlage. Arch. Psychiatrie. 1891, 22, 437-481.
- 6-Hoffmann, J. Über Chronische Spinale Muskelatrophie im Kindesalter, Auf Familiärer Basis. Dtsche. Z. Nervenheilk. 1893, 3, 427-470.
- 7- SEVESTRE M. : « Paralyse flasque des quatre membres et des muscles du tronc (sauf le diaphragme) chez un nouveau-né».Bull. Soc. Pédiatr., Paris, 1899, 1 : 7-13
- 8- COLLIER J., WILSON S.A. K. : « Amyotonia congenita ». Brain, 1908, 31 : 1
- 9-BEEVOR C.E. : « A case of congenital spinal muscular atrophy (family type) and a case of hemorrhage into the spinal cord at birth giving similar symptoms».Brain, 1902, 25 : 85-108
10. Kugelberg, E.; Welander, L. Familial Neurogenic (Spinal?) Muscular Atrophy Simulating Ordinary Proximal Dystrophy. Acta Psychiatr. Scand. 1954, 29, 42-43.

11. Kugelberg, E.; Welander, L. Heredofamilial Juvenile Muscular Atrophy Simulating Muscular Dystrophy. Arch. Neurol. Psychiatry 1956, 75, 500–509.
- 12–Brandt, S. Werdnig–Hoffmann’s Infantile Progressive Muscular Atrophy; Ejnar Munksgaard: Copenhagen, 1951.
- 13–Lefebvre, S.; Bürglen, L.; Reboullet, S., et al. Identification and Characterization of a Spinal Muscular Atrophy–Determining Gene. Cell 1995, 80, 155–165.
- 14– ARCH NEUROL/VOL 68 (NO. 8), AUG 2011
- 15– Wirth, B., Brichta, L., et Hahnen, E. (2006). Spinal muscular atrophy and therapeutic prospects. Alternative Splicing and Disease, 109–132.
- 16– 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–
- 17– 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 carrierscreening for spinal muscular atrophy. Am J Med Genet A 2010 152A (7) 1608–16
- 18– HENDRICKSON B.C, DONOHOE C, AKMAEV V.R, SUGARMAN E.A, LABROUSSE P, BOGUSLAVSKIYL, 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
- 19– RUDNIK–SCHÖNEBORN S., ROHRIG D., MORGAN G. et al. : « Autosomal recessive proximal spinal muscular atrophy in 101 sibs out of 48 families : clinical picture, influence of gender and genetic implications ».Am. J. Med. Genet., 1994, 51(1) : 70–76

- 20- FEINGOLD J., ARTHUIS M., CELERS J. : « Génétique de l'amyotrophie spinale infantile : existence de deux formes autosomiques récessives ».Ann. Genet., 1977, 20(1) : 19-23
- 21- Journal of Child Neurology / Vol. 22, No. 8, August 2007
- 22-MUNSAT T.L. : « International SMA Collaboration ».Neuromuscul. Disord., 1992, 1(2) : 81
- 23- 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. JChild Neurol 2007 22 (8) 1027-49
- 24-Dubowitz, V. Chaos in Classification of Spinal Muscular Atrophies Childhood Editorial Neuromuscul Disord. 1991, 1, 77-80.
- 25-DUBOWITZ V. : « Chaos in classification of SMA : a possible resolution ».Neuromuscul. Disord.,1995, 1(5) : 3-5
- 26-BAROIS A. : « Maladies neuromusculaires ». Progrès en pédiatrie – Nouvelle série, Doin, Paris, 1998, 219 p.
- 27-Russman BS (2007). Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. J Child Neurol 22:946-951
- 28- Classification clinique et génétique des amyotrophies spinales, Neurologies · Février 2012 · vol. 15 · numéro 145
- 29- CHABROL B, MANCINI J, DULAC O, PONSOT G ET ARTHUIS M. Neurologie pédiatrique. 3ème édition Médecine-Sciences Flammarion 2010 689-93, 740-51, 761-7
- 30- Mitchell R Lunn, Ching H Wang Lancet 371 June 21, 2008

- 31–VRBOVA G., LOWRIE M.B. : « The role of nervemuscle interactions in the pathogenesis of spinal muscular atrophy ».In : MERLINI L., GRANATA C., DUBOWITZ V. « Current Conception Childhood Spinal MuscularAtrophy », Springer–Verlag, New–York & Aulo Gaggi Editore, Bologna, 1989 : 33–42
- 32– DUVAL–BEAUPERE G., BAROIS A., QUINET I., ESTOURNET B. : « Les problèmes thoraciques, rachidiens et respiratoires de l'enfant atteint d'amyotrophie spinale infantile à évolution prolongée».Arch. Fr. Pédiatr., 1985, 42 : 625–634
- 33–Barois A, Estournet–Mathiaut B, Bataille J et al. (1998). Amyotrophies spinales proximales. In: MaladiesNeuromusculaires, Progres en Pediatrie, new series, Doin, Paris, pp. 69–80.
- 34–JONG Y.J, CHANG J.G, AND WU J.R. Large–scale deletions in a Chinese infant associated with avariant form of Werdnig–Hoffmann disease. Neurology 1998 51 (3) 878–9
- 35–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 : OutcomeMeasures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy, 11–13 February 2005, Naarden, TheNetherlands. Neuromuscul Disord 2005 15 (11) 802–16
- 36–D'AMICO A, MERCURI E, TIZIANO F.D, AND BERTINI E. Spinal muscular atrophy. Orphanet J RareDis 2011 6 71
- 37–Handbook of Clinical Neurology2013, Vol. 113 (3rd series) Pediatric Neurology Part III: Chapter 145 Spinal muscular atrophies LOUIS VIOLLET1 AND JUDITH MELKI21Hôpital Necker–Enfants Malades and Universit_ Paris Descartes, Paris, France

38–MOLECULAR DIAGNOSIS IN IRANIAN PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY

Genetics Research Center, University of Social Welfare Science and Rehabilitation, Tehran, Iran; Karimi–Nejad and Najmabadi Pathology and Genetics Center, Tehran, Iran.

39 –Burglen L, Amiel J, Viollet L et al. (1996). Survival motor neuron gene deletion in the arthrogryposis multiplex congenita–spinal muscular atrophy association. *J Clin Invest* 98: 1130–1132.

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

41–Chapter 128 Spinal Muscular Atrophies Sabine Rudnik–Schöneborn and Klaus Zerres Institute for Human Genetics, Medical Faculty, RWTH Aachen, Aachen, Germany

42–CUISSSET 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

43– www.functionalneurology.com(03/02/15)

44–[http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?09470\(03/02/15\)](http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?09470(03/02/15))

45–VAN DER STEEGE G., GROOTSCHOLTEN P.M.,VAN DER VLIES P. : « PCR–based DNA test to confirm clinical diagnosis of autosomal recessive muscular atrophy ». *Lancet*, 1995, 345 : 985–987

46–Rodrigues NR, Owen N, Talbot K, Ignatius J, Dubowitz V, Davies KE. Deletions in the survival motor neuron gene on 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*. 1995; 4: 631–634.

- 47-Parsons DW, McAndrew PE, Iannaccone ST, Mendell JR, Burghes AH, Prior TW. Intragenic telSMN mutations: frequency, distribution, evidence of a founder effect, and modification of the spinal muscular atrophy phenotype by cenSMN copy number. *Am J Hum Genet.* 1998; 63: 1712-1723.
- 48- Journal du Pédiatre Belge • 2008 – Vol. 10 – Nr.3
- 49- HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I. : « Electrop hysiological findings in childhood spinal muscularatrophies ». *Rev. Neurol.*, 1988, 144(11) : 716-720
- 50-Serratrice G., Pelissier J.F., Pouget J. Les maladies neuromusculaires. Masson, Paris, 1994,232 p.
- 51-DORSHER P.T., SINAKI M., MULDER D.W., LITCHY W.J., ILSTRUP D.M : « Wohlfart-Kugelberg- Welander syndrome : serum creatine kinase and fonctionnal outcome ». *Arch. Phys. Med. Rehabil.* , 1991, 72 : 587-591
- 52-D'amico et al. *orphanet journal of rare diseases* 2011 6.71
- 53-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 spinalmuscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature* 1990 344 (6266) 540-1
- 54- MELKI J, SHETH P, ABDELHAK S, BURLET P, BACHELOT M.F, LATHROP M.G, FREZAL J, ANDMUNNICH 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
- 55-Bürglen, L., Lefebvre, S., Clermont, O., Burlet, P., Viollet, L., Cruaud, C., Munnich, A., et Melki, J. (1996). Structure and organization of the human survival motor neurone SMN) gene. *Genomics* 32, 479-482.

- 56-Chen, Q., Baird, S. D., Mahadevan, M., Besner-Johnston, A., Farahani, R., Xuan, J., Kang, X., Lefebvre, C., Ikeda, J. E., Korneluk, R. G., et al. (1998). Sequence of a 131-kb region of 5q13.1 containing the spinal muscular atrophy candidate genes SMN and NAIP. *Genomics* 48, 121-127.
- 57-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
- 58-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
- 59-LIU Q, AND DREYFUSS G. A novel nuclear structure containing the survival of motor neurons protein. *EMBO J* 1996 15 (14) 3555-65
- 60-PAUSHKIN S, GUBITZ A.K, MASSENET S, AND DREYFUSS G. The SMN complex, an assemblyosome of ribonucleoproteins. *Curr Opin Cell Biol* 2002 14 (3) 305-12
- 61-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
- 62-GABANELLA F, BUTCHBACH ME, SAEVA 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

- 63–Zhang, Z., Lotti, F., Dittmar, K., Younis, I., Wan, L., Kasim, M., et Dreyfuss, G. (2008). SMN deficiency causes tissue-specific perturbations in the repertoire of snRNAs and widespread defects in splicing. *Cell* 133, 585–600.
- 64– 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
- 65–BURGHES A.H. When is a deletion not a deletion? When it is converted. *Am J Hum Genet* 1997 61 (1) 9–15
- 66– 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
- 67–MONANI U.R, LORSON C.L, PARSONS D.W, PRIOR T.W, ANDROPHY E.J, BURGHES 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
- 68–Rossoll, W., et Bassell, G. J. (2009). Spinal muscular atrophy and a model for survival of motor neuron protein function in axonal ribonucleoprotein complexes. *Results Probl Cell Differ* 48, 289–326
- 69–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.
- 70–Roy N., Mahadevan M.S., McLean M., Shutler G., Yaraghi Z., Farahani R., Baird S., Besner-Johnston A., Lefebvre C., Kang X. et al. The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. *Cell* 80: 167–78, 1995.

- 71–Taylor J.E., Thomas N.H., Lewis C.M., Abbs S.J., Rodrigues N.R., Davies K.E. et 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* 6: 467–74, 1998.
- 72–Carter T.A., Bonnemann C.G., Wang C.H., Obici S., Parano E., De Fatima Bonaldo M., Ross B.M., Penchaszadeh G.K., Mackenzie A., Soares M.B., Kunkel L.M. et Gilliam T.C. A multicopy transcription–repair gene, BTF2p44, maps to the SMA region and demonstrates SMA associate deletions. *Hum Mol Genet* 6: 229–36, 1997.
- 73–Burglen L., Seroz T., Miniou P., Lefebvre S., Burlet P., Munnich A., Pequignot E.V., Egly J.M. et 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* 60: 72–9, 1997.
- 74–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
- 75–Neurologie pédiatrique », Médecine–Sciences, Flammarion, Paris, 1998
- 76–HAUSMANOWA–PETRUSEWICZ I. : « Atrophie musculaire spinale infantile et juvénile ». In : SERRATRICE G., PELISSIER J.F., POUGET J. « Maladies de la moelle épinière, des nerfs périphériques et des muscles. Acquisitions récentes », Actualités neuromusculaires, Expansion scientifique française, 1986 : 211–20
- 77–HARDINGS A.E., THOMAS P.K. : “Genetic aspects of hereditary motor and sensory neuropathy (type I and II). *J. Med. Genet.*, 17, 329–336
- 78–IROBI J., De JONGHE P., TIMMERMAN V. : “Molecular genetics of distal hereditary motor neuropathies”. *Hum Mol Genet.* 2004 Oct 1;13 Spec No 2:R195–202

- 79-MAYSTADT I., ZARHRATE M., LANDRIEU P., BOESPFLUG-TANGUY O., SUKNO S., COLLIGNON P., MELKI J., VERELLEN-DUMOULIN C., MUNNICH A., VIOLLET L. : « Allelic heterogeneity of SMARD1 at the IGHMBP2 locus ». Human Mutation, 2004, 23(5) : 525-531
- 80-COERS C., TELERMAN-TOPPET N. : « Differential diagnosis of limb-girdle muscular dystrophy and spinal muscular atrophy ». Neurology, 1979, 29 : 957-972
- 81-DUBOWITZ V. : « Muscles disorders in childhood ». W.B. Saunders Company Ltd, Londres, 1995, 540 p.
- 82-WIRTH B., RUDNIK-SCONEBORN S., HAHNENE., ROHRIG D., ZERRES K. : « Prenatal prediction in families with autosomal recessive proximal spinal muscular atrophy (5q11.2-q13.3) : molecular genetics and clinical experience in 109 cases ». Prenat. Diagn., 1995, 15 : 407-417
- 83-MELKI J. : « Cartographie génétique des amyotrophies spinales : les applications cliniques ». In : GRISCELLI C., GRAILLOT-GAK C., PAYEN G.G. « Approches moléculaires des maladies », Frison- Roche, Paris, 1992 : 71-74
- 84-DANIELS R.J., SUTHERS G.K., MORRISSON K.E., THOMAS N.H., FRANCIS M.J., MATHEW C.G. : « Prenatal prediction of spinal muscular atrophy ».
- 85-J. Med. Genet., 1992, 29 : 165-170 ALMERAS J. P. : « Les diagnostics prénatal et préimplantatoire ». Concours Méd., 1995 : 362-364
- 86- Philippe Burette, Nadine Gigarel, Pierre Ray et Arnold Munnich colloque Amyotrophies Spinales : Ensemble, franchissons une Nouvelle Frontière 16 & 17 mai 2003 - Centre de Conférences - Génocentre, Evry
- 87-Savoir et comprendre zoom sur l'amyotrophie spinale 2012

- 88-.Zerres K, Davies K. 59th ENMC International Workshop. Spinal Muscular Atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria. *Neuromuscul Disord*. 1999; 9: 272-278.
- 89- The Egyptian Journal of Medical Human Genetics (2011) 12, 25-30 Clinico-epidemiologic characteristics of spinalmuscular atrophy among EgyptiansRabah M. Shawky A, Nermine S. El-Sayed ba Pediatric Department and Genetics Unit, Ain Shams University, Cairo, Egyptb Medical Genetics Center, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt
- 90-El-Rajeh S, Bademosi O, Ismail H, Awada A, Dawodu A, Al-Freihi H, et al.. A community survey of neurological disorders inSaudi Arabia. The Thughbah Study. *Neuroepidemiology*1993;12(3):164-78 [PMID: 82721]
- 91-Herrara-Soto J,Mehlman CT. Spinal muscle atrophy. e-Medicine.*Orthopedic Surg* 2008.
- 92-Thieme A, Milulla B, Schulze F, Spiegler A. Epidemiological dataon Werdnig-Hoffman disease in Germany (West Thuringen).*Hum Genet* 1993;91(3):295-7.
- 93-OGINO S, WILSON R.B, AND GOLD B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2region : simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J HumGenet* 2004 12 (12) 1015-23
- 94- Spinal muscular atrophy carrier frequency and estimated prevalence of the disease in Moroccan newborns.Lyahyai J1, Sbiti A, Barkat A, Ratbi I, Sefiani A.2012 Mar;16(3):215-8. doi: 10.1089/gtmb.2011.0149. Epub 2011 Sep 27.
- 95- Souirti Zouhayr et al. 200 Les amyotrophies spinals progressives à propos de 32 cas.Mémoire pour l'obtention du diplôme de spécialité en neurologie Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.Maroc

- 96- Hamdouche Nadira et al. 2008 Diagnostic moléculaire des amyotrophies spinales : recherche de la délétion de l'exon 8 du gène SMN. Mémoire pour l'obtention de magister en biologie moléculaire et cellulaire option génétique des pathologies humaines. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Constantine .Algérie
- 97-Official Journal of the European Paediatric Neurology Society; Correlation of SMN2, NAIP, p44, H4F5 and Occludin genes copy number with spinal muscular atrophy phenotype in Tunisian patients Abdelbasset Amara et al. 2012
- 98-Clinical characteristics of three subtypes of spinal muscular atrophy in children Ping Yuan, Li Jiang.
2013 <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2014.08.007>.
- 99-Deletion analysis in Turkish patients with spinal muscular atrophy Hayat Erdem et al 1999 Brain & Development 21 (1999) 86-89
- 100- Spinal muscular atrophy: frequent cause of congenital hypotonia in Morocco Sbiti A1, Ratbi I, Kriouile Y, Sefiani A. Arch Pediatr. 2011 Dec;18(12):1261-4. doi: 10.1016/j.arcped.2011.09.025. Epub 2011 Oct 29.
- 101-Muscular Dystrophy and Spinal Muscular Atrophy WAYNE A. STUBERG, PT, PhD, PCS
- 102-MILADI L. : « Amyotrophie spinales infantiles. Etude clinique, pronostic, indications thérapeutiques et résultats : à propos de 77 cas dont 25 ont subi une arthrodeèse rachidienne étendue ». Mémoire, Paris V, 1986, 95
- 103-DELMAS M.C., BERARD C. : « Prise en charge globale de l'amyotrophie spinale infantile. Guide pratique pour les équipes médicales ». Pédiatrie, 1990, 45 : 457-464

- 104-DAHER Y.H., LONSTEIN J.E., WINTER R.B.,BRADFORD D.S. : « Spinal surgery in spinal muscularatrophy »J Pediatr Orthop. 1985, 5(4) : 391-395
- 105-Natural course of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy type II and IIIa : descriptive clinical study with retrospective data collection of 126 patients Fujak A, Raab W, Schuh A, et al.
BMC musculoskeletal disorders, 2013, 14, 1, 283, 5 p
- 106-BÜRGLEN L, SPIEGEL R, IGNATIUS J, COBBEN J.M, LANDRIEU P, LEFEBVRE S, MUNNICH A, ANDMELKI J. SMN gene deletion in variant of infantile spinal muscular atrophy. Lancet 1995 346 (8970)
- 107-RUDNIK-SCHÖNEBORN S, FORKERT R, HAHNEN E, WIRTH B, AND ZERRES K. Clinical spectrumand diagnostic criteria of infantile spinal muscular atrophy : further delineation on the basis of SMN gene deletion findings. Neuropediatrics 1996 27 (1) 8-15
- 108-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 muscularatrophy. Ann Neurol 1996 40 (5) 731-8
- 109-MULLENERS W.M, VAN RAVENSWAAY C.M, GABREËLS F.J, HAMEL B.C, VAN OORT A, ANDSENGERS R.C. Spinal muscular atrophy combined with congenital heart disease : a report of twocases. Neuropediatrics 1996 27 (6) 333-4
- 110-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
- 111-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

- 112-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
- 113-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
- 114-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.
- 115-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
- 116-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
- 117-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
- 118-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

- 119-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
- 120-Barois A, Mayer M, Desguerre I et al. (2005). Spinal muscular atrophy. A 4-year prospective, multicenter, longitudinal study (168 cases). Bull Acad Natl Med 189: 1181-1198.
- 121-Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, et al. Archives of physical medicine and rehabilitation, 2013, 94, 8, p. 1555-1561
- 122-Molecular analysis of the SMN1 and NAIP genes in 60 Tunisian spinal muscular atrophy patients.Mrad R¹, Dorboz I, Ben Jemaa L, Maazoul F, Trabelsi M, Chaabouni M, Mlaiki B, Miladi N, Hentati F, Chaabouni H.Tunis Med. 2006 Aug;84(8):465-9.
- 123-ANALYSE CLINIQUE ET GENETIQUE DES AMYOTROPHIES SPINALES OBSERVEES DANS L`EST ALGERIENY. Sifi (1, 2), K. Sifi(2, 3), F. Serradj(1, 2), J.P. Bonnefont.4, N. Abadi(2, 3), C. Benlatreche(2,3),A. Hamri (1, 2).XIème JOURNEE DE NEUROGENETIQUENovotel - Constantine
- 124-FELDKÖTTER M, SCHWARZER V, WIRTH R, WIENKER T.F, AND WIRTH B. Quantitative analyses ofSMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR : fast and highly reliable carrier testing andprediction of severity of spinal muscular atrophy. Am J Hum Genet 2002 70 (2) 358-68

- 125- 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
- 126-COBHEN 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
- 127 -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 (SMN2) gene deletions in asymptomatic carriers of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 1996 5 (3) 359-65.
- 128- 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
- 129-Campbell L., Potter A., Ignatius J., Dubowitz V. et Davies K. Genomic variation and geneconversion in spinal muscular atrophy: implications for disease process and clinical phenotype. *Am J Hum Genet* 61: 40-50, 1997.
- 130-Akutsu T., Nishio H., Sumino K., Takeshima Y., Tsuneishi S., Wada H., Takada S., Matsuo M. et Nakamura H. Molecular genetics of spinal muscular atrophy: contribution of the NAIP gene to clinical severity. *Kobe J Med Sci* 48: 25-31, 2002.

131–The motor neuron response to SMN1 deficiency in spinal muscular atrophy

Kang PB, Gooch CL, McDermott MP, et al. *Muscle and nerve*, 2014, 49, 5, p. 636–644

132–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

133–HERGERSBERG M, GLATZEL M, CAPONE A, ACHERMANN S, HAGMANN A,

FISCHER J, ERSCH J, AGUZZI A, AND BOLTSHAUSER 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