



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année 2014

Thèse N° 14

Amyotrophie spinale de l'enfant au CHU Mohammed VI de Marrakech : Étude rétrospective à propos de 10 cas

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19 / 03 /2014

PAR

Mr. **Issam HAJJI**

Né le 15 Février 1988 à Safi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

amyotrophie spinale – enfant – SMN – hypotonie – impotence fonctionnelle

JURY

Mr.	M.BOUSKRAOUI Professeur de Pédiatrie.	PRESIDENT
Mr.	M.BOURROUS Professeur agrégé de Pédiatrie.	RAPPORTEUR
Mlle.	N.ABOUSSAIR Professeur agrégée de Génétique.	} JUGES
Mr.	M.AGHOUTANE Professeur agrégé de Chirurgie pédiatrique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحاً تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي
عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ."

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية 19



Serment d'hypocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen honoraire : Pr MEHADJI Badie Azzaman

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice Doyen : Pr Ag Mohamed AMINE

Secrétaire Général : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs d'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie générale
ABOUSSAD Abdelmounaim	Pédiatrie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie clinique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo- faciale
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
ALAOUI YAZIDI Abdelhaq (Doyen)	Pneumo- phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BELAABIDIA Badia	Anatomie- pathologique	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie

BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	SARF Ismail	Urologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuropharmacologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	EL KARIMI Saloua	Cardiologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie
ADERDOUR Lahcen	Oto-rhino-laryngologie	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid (Militaire)	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie-Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAHA ALI Tarik	Ophthalmologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	NOURI Hassan	Oto-rhino- laryngologie
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie-chimie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
DAHAMI Zakaria	Urologie	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	QAMOUSS Youssef (Militaire)	Anesthésie- réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SORAA Nabila	Microbiologie- virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ADALI Imane	Psychiatrie	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie

ADALI Nawal	Neurologie	FADILI Wafaa	Néphrologie
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ALJ Soumaya	Radiologie	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
BASRAOUI Dounia	Radiologie	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MAOULAININE FadlMrabihrabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie-orthopédie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo-phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOUS Aicha	Pédiatrie	OUERIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto-rhino-laryngologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DIFFAA Azeddine	Gastro-entérologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie

EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERHANE Hind	Pneumo-phtisiologie
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie cardiovasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		



DEDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut.....

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance

Aussi, c'est tout simplement que :



Je dédie cette thèse.....

A MON TRÈS CHÈRE PÈRE ALI HAJJI

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire, l'ami et le conseiller. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculqué. Que Dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...

A MON ADORABLE MÈRE FATIMA JGOUNNI

Aucune parole ne peut être dite à sa juste valeur pour exprimer mon amour et mon attachement à toi. Tu as toujours été mon exemple car tout au long de votre vie, je n'ai vu que droiture, humanisme, sérieux et bonté. Tu m'as toujours donné de ton temps, de ton énergie, de la liberté, de ton cœur et de ton amour. En ce jour j'espère réaliser chère mère et douce créature un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as donné et fait pour moi. Puisse Dieu, tout puissant, te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et te procurer longue vie afin que je puisse te combler à mon tour...

A MON TRÈS CHÈRE FRÈRE ACHRAF HAJJI ET MA TRÈS CHÈRE SŒUR IBTISSAM HAJJI

je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, et avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler. Merci pour votre présence toujours à mes côtés.

***A MON CHÈRE GRAND-PÈRE PATERNEL
A MA CHÈRE GRAND-MÈRE PATERNELLE
ET MA CHÈRE GRAND-MÈRE MATERNELLE***

Aucun dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour vous. Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.

***A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PÈRE
JGOUNNI ABDESSELAM
ET MON ONCLE SALAH HAJJI***

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de vous exprimer tout mon respect. Puisse vos âmes reposer en paix. Que Dieu, le tout puissant vous accorde sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son paradis.

***A MES TRÈS CHÈRES ONCLES ET LEURS TRÈS
CHAUDS FAMILLES***

*ET A MES TRÈS CHÈRES TANTES ET LEURS
TRÈS CHALEUREUSES FAMILLES*

Permettez-moi de vous témoigner tout le respect que vous méritez ainsi que ma profonde affection. Merci pour votre soutien durant les moments difficiles. Puisse ce travail être le témoignage de mes sentiments sincères. Je vous souhaite le bonheur et la santé.

*A TOUTE LA FAMILLE HAJJI
A TOUTE LA FAMILLE JGOUNNI
A TOUTE LA FAMILLE BOUTKBOUT*

Merci pour votre amour et encouragement

*A MES CHÈRES AMIS ET FRÈRES
YOUNES BENHAOURECH
REDA ANOUAR*

Vous êtes pour moi plus que des amis ! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié que j'espère durera toute la vie.

*A MES CHÈRES AMIES
Meryem ELga , Sanaa , Soukaina , Hind , Fatima-zahra, Jalila,
Oumnia, Imane, Azma, Bouchra, Meryem, Niama*

A MES CHÈRES AMIS

*Abdelhamid, Abdellatif, Adil, Ahd, Youssef, Rachid, Rabi,
Abdelouahed, Abderrahim, Abdelkarim, Khalid, Mustapha,
Abdelkbir, Abdelhadi, Driss, Mourad, Omar, Abdelmounim,
Abdelilah, Mohammed, Samir.*

***A MES ENSEIGNANTS DE PRIMAIRE
DE COLLEGE ET DE LYCEE***

Je tiens à vous remercier pour tous les effort que vous avez fait. Grace à vous que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisé. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondé en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle.

***A TOUS LE PERSONNEL DE L'HOPITAL
MOHAMED V DE SAJI***

***A TOUS CEUX QUE J'AI OMIS
INVOLONTAIREMENT DE CITER***



REMERCIEMENTS

*A notre maître et président de thèse
Professeur Mohammed BOUSKRAOUI
Professeur en Pédiatrie
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Nous avons eu le grand privilège de compter parmi vos élèves
et de pouvoir apprécier toute la richesse de votre
enseignement.*

*Vous nous avez honoré et comblé en acceptant la présidence de
notre jury de thèse.*

*Grace à vous monsieur nous avons pu vérifier les valeurs,
d'altruisme vis-à-vis des malades dont vous faites largement
preuve, de l'esprit du commandement vis-à-vis du personnel,
désormais vos hommes vous sont dévoués, et enfin le souci
permanent de la perfection dans la réalisation des tous les
travaux.*

*Veuillez trouvez ici, professeur, l'expression de nos sincères
remerciements pour votre encadrement et bienveillance au
sein de votre service.*

*A notre maître et rapporteur de thèse
Professeur Mounir BOURROUS
Professeur Agrégé en Pédiatrie
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous
confier ce travail.*

*Nous vous remercions de votre patience, votre disponibilité, de
vos encouragements et de vos précieux conseils dans la
réalisation de ce travail.*

*Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont
suscité en nous une grande admiration et un profond respect.
Nous vous présentons nos respectueux hommages pour les
nobles qualités humaines qui vous caractérisent.*

*Veillez croire à l'expression de notre profonde reconnaissance
et de notre grand respect.*

*A notre maître et juge de thèse
Professeur Nisrine ABOUSSAIR
Professeur Agrégée en Génétique Médicale
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Nous vous remercions vivement de l'aide précieuse que vous
nous avez apportée pour la conception de ce travail.
Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de siéger
auprès de ce noble jury. Votre présence nous honore.
Veillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond
respect.*

*A notre maître et juge de thèse
Professeur AGHOUTANE EL MOUHADI
Professeur Agrégé de Chirurgie pédiatrique
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères remerciements
pour avoir accepté de siéger auprès de ce noble jury. Votre
présence nous honore. Veillez trouver ici, Professeur,
l'expression de notre profond respect.*

*A tout le personnel du service de Pédiatrie du CHU
Mohammed VI de Marrakech*

En témoignage de ma gratitude et de mes remerciements.

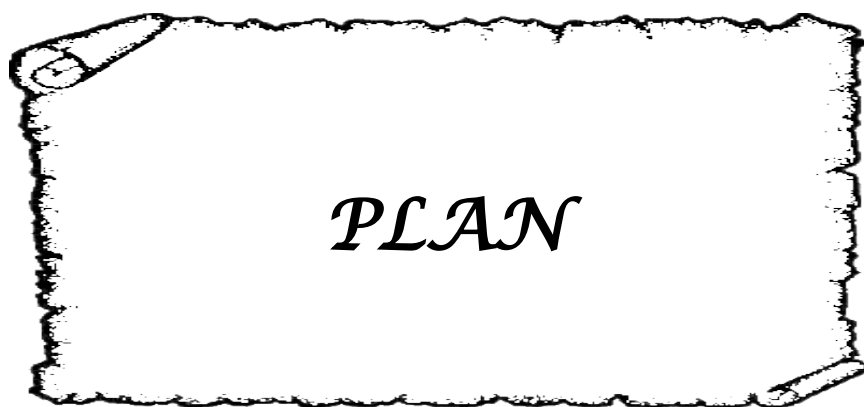
*A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la
réalisation de ce travail.*



ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique
ARN	: Acide ribonucléique
ARNm	: Acide ribonucléique messager
ASI	: Amyotrophie spinale infantile
C	: Cytosine
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CPK	: Créatine phosphokinase
CRF	: Capacité résiduelle fonctionnelle
CV	: Capacité vitale
CVT	: Capacité vitale totale
DGA	: Dilatation gastrique aigue
DPN	: Diagnostic prénatal
ECG	: Electrocardiographie
EDTA	: Acide éthylène diamine tétraacétique
EIPA	: Ethyl isopropyl amiloride
EMG	: Electromyographie
IF	: Impotence fonctionnelle
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IV	: Intraveineuse
Kb	: Kilobase (1000 bases)
kDa	: kilodalton (1000 daltons)
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
MI	: Membre inférieur
NAIP	: Neural apoptosis inhibitory protein
PCR	: Réaction de polymérisation en chaine
PCR-RFLP	: PCR suivie de digestion enzymatique
RGO	: Reflux gastro-oesophagien
ROT	: Réflexes ostéo-tendineux
SMN	: Survival motor neuron
SMN1 ou SMNt	: Partie télomérique du gène SMN
SMN2 ou SMNc	: Partie centromérique du gène SMN
SMNΔ7	: Protéine dépourvue de l'exon 7
T	: Thymine
VCNM/S	: Vitesse de conduction nerveuse motrice et sensitive
VRI	: Volume réserve inspiratoire



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	3
I. CRITERES D'INCLUSION	4
II. CRITERES D'EXCLUSION	4
III. METHODOLOGIE	4
IV. OBSERVATIONS MEDICALES	5
V. TABLEAU RECAPITULATIF	24
RESULTATS	27
I. EPIDEMIOLOGIE	28
1. Fréquence	28
2. Age	28
3. Sexe	28
II. ANTECEDENTS	29
1. Consanguinité	29
2. Antécédents pathologiques	29
III. DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR	30
IV. CLINIQUE	30
1. Premier symptôme	30
2. Age du premier symptôme	31
3. Délai diagnostique	32
4. Motif de consultation	32
5. Profil clinique	32
6. Déformations	35
V. PROFIL PARACLINIQUE	35
1. Créatine phosphokinase	35
2. Electromyogramme	36
3. Etude moléculaire du gène SMN	36
VI. PRISE EN CHARGE	36
VII. CONSEIL GENETIQUE	38
VIII. EVOLUTION	38
DISCUSSION	39
I. HISTORIQUE	40
II. GENETIQUE	43
III. CLASSIFICATION	53
IV. EPIDEMIOLOGIE	56
1. Fréquence	56
2. Age	56
3. Sexe	57
V. ANTECEDENTS	57

1. Consanguinité	57
2. Antécédents pathologiques	58
VI. CLINIQUE	59
1. Age du premier symptôme	59
2. Premier symptôme	60
3. Motif de consultation	60
4. Profil clinique	61
VII. PROFIL PARACLINIQUE	70
VIII. DIAGNOSTIC POSITIF	75
IX. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	77
X. EVOLUTION	85
XI. PRISE EN CHARGE	95
XII. SURVEILLANCE	110
XIII. CONSEIL GENETIQUE	112
XIV. DIAGNOSTIC PRENATAL	114
XV. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	115
CONCLUSION	121
RESUMES	122
BIBLIOGRAPHIE	126



INTRODUCTION

L'amyotrophie spinale infantile (ASI) est une maladie autosomique récessive [1]. Elle est due à une dégénérescence primaire des cellules de la corne antérieure de la moelle épinière, entraînant une faiblesse musculaire et une hypotonie [2].

C'est une affection grave, elle est la cause la plus fréquente de décès d'origine génétique chez les enfants avec une incidence de 1 sur 6000 naissances vivantes [3].

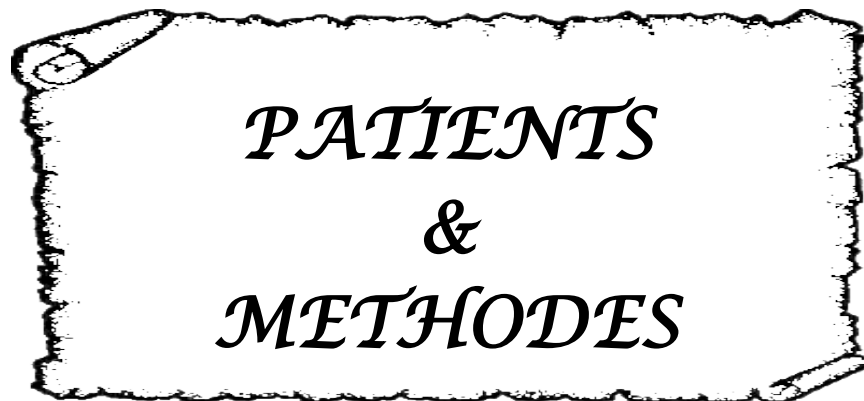
La maladie est marquée par une grande variabilité clinique. On distingue selon la Classification Standard du Consortium International 3 types d'ASI : le type I ou la maladie de Werdnig Hoffmann, le type II ou la forme intermédiaire et le type III ou maladie de Kugelberg Welander [4].

L'évolution de cette affection semble difficile à prédire. Elle apparait comme une pathologie handicapante, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire [5]. Cette pathologie bénéficie actuellement des progrès de la biologie moléculaire rendant possible un diagnostic précis qui pourrait déboucher sur un conseil génétique.

Afin de mieux approcher cette pathologie, nous rapportons dix cas d'amyotrophie spinale infantile suivis dans les services de Pédiatrie A et de génétique du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech durant deux ans.

Les objectifs de notre travail étaient les suivants :

- Analyser le profil épidémiologique des ASI.
- Etudier les différents moyens diagnostiques cliniques et paracliniques des ASI.
- Déterminer les différentes possibilités thérapeutiques en matière de l'ASI.
- Préciser le profil évolutif des ASI.
- Souligner l'intérêt de l'étude génétique, du conseil génétique et éventuellement du diagnostic anténatal.



*PATIENTS
&
METHODES*

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive sur une période de 2 ans de Janvier 2010 à Décembre 2011, ayant intéressé 10 patients présentant une amyotrophie spinale suivis dans les services de pédiatrie A et de génétique du CHU Mohamed VI Marrakech.

I. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette série, les patients suivis dans les services de pédiatrie A et de génétique du CHU Mohamed VI Marrakech pour amyotrophie spinale.

II. Critères d'exclusion :

Ont été exclus de cette série :

- Les patients présentant les hypotonies d'origine musculaire.
- Les patients douteux non confirmés par l'étude moléculaire.

III. Méthodologie :

Les renseignements cliniques, paracliniques, et évolutifs ont été recueillis à partir des dossiers des malades au niveau des archives des services de pédiatrie A et de génétique du CHU Mohammed VI, à l'aide d'une fiche d'exploitation.

Notre étude s'est basée sur l'analyse des éléments cliniques suivants : l'âge, la consanguinité, le motif de consultation, l'âge de consultation, les antécédents médicaux, l'histoire clinique et les examens paracliniques effectués pour le diagnostic positif ainsi que la prise en charge thérapeutique et l'évolution.

Nous avons classé les patients selon la classification du Consortium International de l'ASI publiée en 1991.

IV. Observations médicales :

Durant la période de cette étude, nous avons colligé 10 patients dont 5 garçons et 5 filles. Nous présentons ci-après la description de nos 10 observations suivie d'un tableau récapitulatif des principales caractéristiques des patients concernés.

1. Observation N° 1 :

R.S est âgée de 10 ans, de sexe féminin, originaire de Marrakech et non consanguine (figure 1).

Un trouble de la marche a incité les parents à consulter le 23/09/2009.

Le déroulement de la grossesse et de l'accouchement a été sans particularités. L'enfant avait un bon développement psychomoteur. Nous n'avons noté aucun antécédent familial.

Le début de la symptomatologie a commencé à l'âge de 3 ans par la constatation de la mère d'un trouble de la marche qui s'est aggravé plus tard par une impotence fonctionnelle des deux membres inférieurs.

A l'examen initial, fait le 23/09/2009, R.S était apyrétique et en bon état général. L'examen neurologique a trouvé une marche sur la pointe des pieds avec élargissement de polygone de sustentation, un tonus normal, des réflexes ostéo-tendineux abolis, des réflexes idiomusculaires abolis et les forces musculaires des deux membres inférieurs étaient à 2/5. L'examen orthopédique a constaté une hypertrophie des mollets et une hyperlordose lombaire. Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Le bilan paraclinique entrepris comportait :

- Les CPK étaient normales (98.54 UI/L).
- L'électromyogramme avait montré un tracé neurogène en faveur d'un syndrome de la corne antérieure compatible avec une amyotrophie spinale.
- L'étude moléculaire avait montré une délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN*.

Le diagnostic d'amyotrophie spinale infantile type III était retenu sur le tableau clinique, les données de la CPK et l'EMG; et confirmé par l'étude moléculaire.

La prise en charge initiale a consisté en kinésithérapie motrice et conseil génétique.

Un an après le diagnostic, nous avons noté une hypotonie des deux membres inférieurs, la marche et la station debout étaient devenues impossibles.

Actuellement, R.S est perdue de vue, nous avons essayé de contacter la famille via le numéro de téléphone noté dans le dossier, mais sans résultat.

En conclusion, il s'agit d'un cas d'amyotrophie spinale infantile type III diagnostiqué chez une fille de 10 ans.

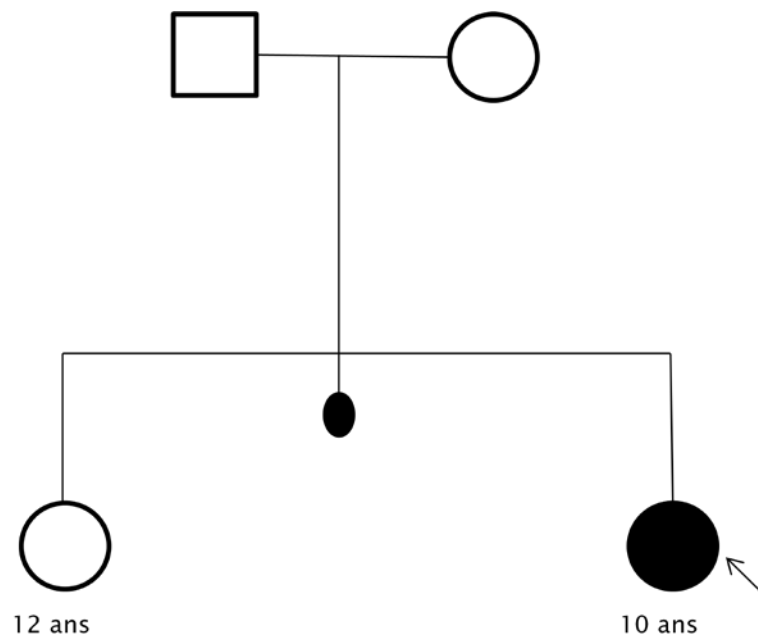


Figure 1 : Arbre généalogique de l'enfant R.S.

2. Observation N° 2 :

E.O est âgée de 4 ans et demi, de sexe féminin, originaire de Marrakech et consanguine premier degré (figure 2).

Les parents ont consulté pour une impotence fonctionnelle des deux membres inférieurs.

Le déroulement de la grossesse et de l'accouchement a été sans particularités. Le développement psychomoteur était normal. Aucun antécédent familial n'a été noté.

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 2 ans par la constatation de la mère d'une faiblesse musculaire des deux membres inférieurs avec un trouble de la marche et des difficultés à la descente et à la montée des escaliers et lors du passage à la position debout, sans notion d'aggravation à la fin de la journée.

A l'examen initial, E.O était apyrétique et en bon état général. L'examen neurologique a trouvé une marche dandinante, un tonus normal, des réflexes ostéo-tendineux abolis, des réflexes idiomusculaires abolis et les forces musculaires des deux membres inférieurs étaient cotés à 1/5. L'examen orthopédique a noté une amyotrophie des membres inférieurs et des ceintures et un pied valgus. Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Le bilan paraclinique entrepris comportait :

- Les CPK étaient légèrement élevées (320 UI /L).
- L'EMG n'était pas possible car l'enfant était non coopérant.
- L'étude moléculaire avait montré une délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN*.

Le diagnostic d'amyotrophie spinale infantile type III était retenu sur le tableau clinique et les données de la CPK; et confirmé par l'étude moléculaire.

La prise en charge initiale a consisté en une kinésithérapie motrice et un conseil génétique adéquat a été prodigué aux parents par l'équipe de Génétique du CHU Mohamed VI de Marrakech.

Un an plus tard, nous avons noté des tremblements des extrémités, la marche et la station debout étaient devenues impossibles.

La famille est contacté par téléphone. Actuellement E.O est âgée de 7 ans, scolarisée et elle a présentée une fracture de la diaphyse fémorale droite en 2011.

En conclusion, il s'agit d'un cas d'amyotrophie spinale infantile type III diagnostiqué chez une fille de 4 ans et demi.

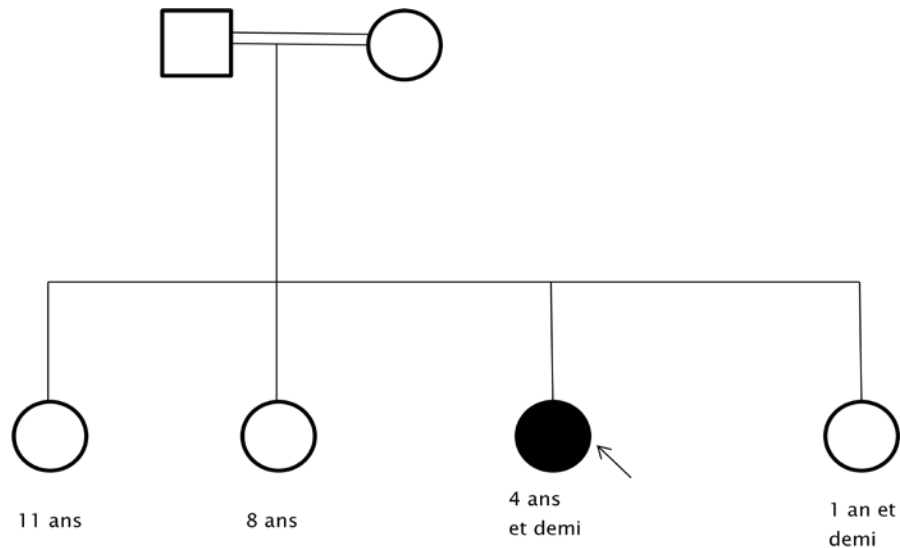


Figure 2 : Arbre généalogique de l'enfant E.O.

3. Observation N° 3 :

E.Y est âgée de 1 an et demi, de sexe féminin, originaire de Mohammedia et non consanguine (figure 3).

L'enfant était hospitalisé pour une détresse respiratoire le 24/01/2010.

Le déroulement de la grossesse et de l'accouchement a été sans particularités. L'enfant avait un retard de développement psychomoteur :

- Absence de la tenue de la tête.
- Absence de l'acquisition de la position assise et de la station debout.

Nous avons noté trois décès dans la fratrie à l'âge d'un an, dans un tableau de détresse respiratoire et hypotonie.

Le début de la symptomatologie remontait à la naissance par la constatation de la mère d'une hypotonie généralisée qui s'est aggravée après par l'installation brutale d'une dyspnée expiratoire associés à une fièvre chiffrée à 38° C.

A l'examen initial, fait le 24/01/2010, E.Y était fébrile à 38° C et en bon état général. L'examen pulmonaire a noté un tableau de détresse respiratoire sévère. L'examen neurologique a trouvé une hypotonie et des réflexes ostéo-tendineux abolis. L'examen orthopédique a trouvé une déformation thoracique en entonnoir. Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Le bilan paraclinique entrepris comportait :

- Les CPK étaient normales (67 UI/L).
- La radio du thorax a montré un syndrome alvéolaire et une déformation en entonnoir (figure 4).
- L'étude moléculaire avait montré une délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN*.

Le diagnostic d'amyotrophie spinale infantile type I était retenu sur le tableau clinique, les données de la CPK; et confirmé par l'étude moléculaire.

La prise en charge initiale a consisté en une hospitalisation, une position demi-assise, l'oxygénothérapie, une antibiothérapie par voie générale à base d'amoxicilline-acide clavulanique (80 mg/kg/j) et kinésithérapie respiratoire.

L'évolution était favorable au bout de 12 jours.

L'enfant était perdu de vue, nous avons contacté la famille par téléphone et nous avons appris qu'il est décédé à l'âge de 3 ans en juin 2011.

En conclusion, il s'agit d'un cas d'amyotrophie spinale infantile type I diagnostiqué chez un nourrisson de 1 an et demi.

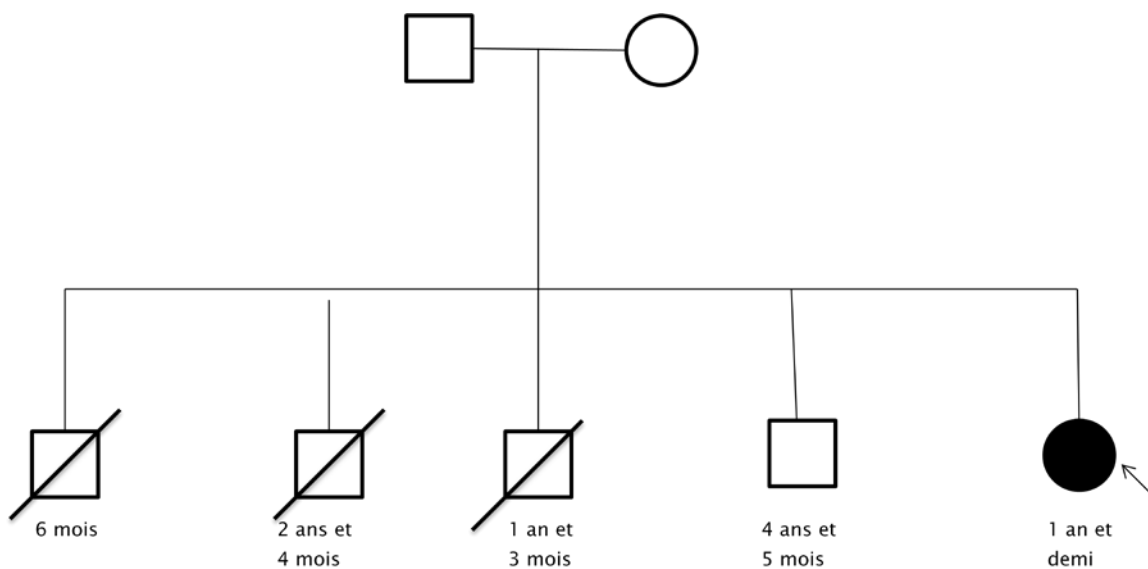


Figure 3 : Arbre généalogique de l'enfant E.Y.

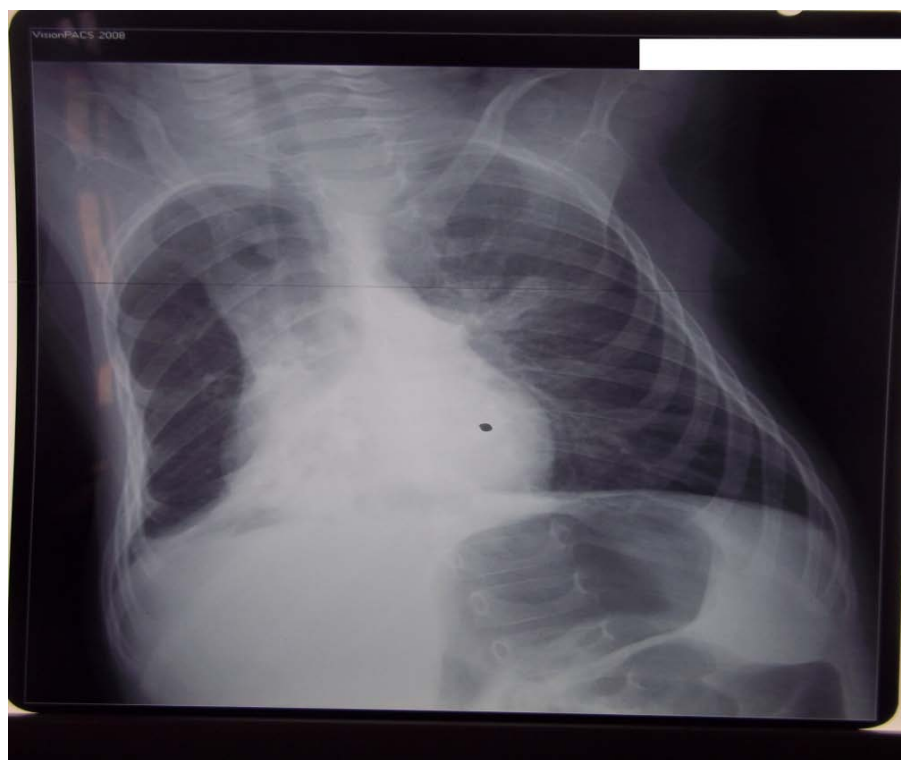


Figure 4 : Radio du thorax du nourrisson E.Y.

4. Observation N° 4 :

D.O est âgé de 1 an, de sexe masculin, originaire de Demnate et consanguin premier degré (figure 5).

L'enfant était hospitalisé pour une détresse respiratoire le 10/05/2010.

Le déroulement de la grossesse et de l'accouchement a été sans particularités. un retard de développement psychomoteur était noté et particulièrement :

- Absence de la tenue de la tête,
- Absence de l'acquisition de la position assise et de la station debout.

Aucun antécédent familial n'a été noté.

Le début de la symptomatologie remontait à la naissance par la constatation de la mère d'une hypotonie qui s'est aggravée après par l'installation de la toux aggravée, deux jours après, par la survenue d'une apnée, cyanose des lèvres et des extrémités; le tout évoluant dans un contexte de fièvre chiffrée à 38° C.

A l'examen initial, fait le 10/05/2010, E.Y était fébrile à 38.5° C et en bon état général. L'examen pulmonaire a noté un tableau de détresse respiratoire et une déformation thoracique en protrusion du sternum. L'examen neurologique a trouvé une hypotonie et des réflexes ostéo-tendineux abolis. Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Le bilan paraclinique entrepris était :

- La radio du thorax a montré un syndrome interstitiel et une déformation thoracique en protrusion du sternum (figure 6).
- L'étude moléculaire avait montré une délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN*.

Le diagnostic d'amyotrophie spinale infantile type I était retenu sur le tableau clinique; et confirmé par l'étude moléculaire.

La prise en charge initiale a consisté en une hospitalisation (position demi-assise, oxygénothérapie, antibiothérapie par voie générale à base d'amoxicilline-acide clavulanique et kinésithérapie respiratoire).

L'évolution était favorable et le nourrisson était déclaré sortant à J18 d'hospitalisation.

L'enfant était perdu de vue, la famille était contactée par téléphone, nous avons appris qu'il est décédé à l'âge de 1 an et 9 mois en février 2011.

En conclusion, il s'agit d'un cas d'amyotrophie spinale infantile type I diagnostiqué chez un nourrisson de 1 an.

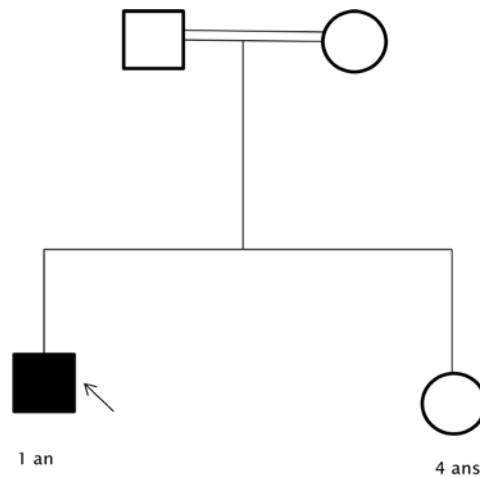


Figure 5 : Arbre généalogique de l'enfant D.O.



Figure 6 : Radio du thorax de l'enfant D.O.

5. Observation N° 5 :

F.A est âgée de 6 an, de sexe féminin, originaire de Marrakech et non consanguine (figure 7).

L'enfant était hospitalisé pour une détresse respiratoire le 15/06/2011.

Le déroulement de la grossesse et de l'accouchement a été sans particularités. L'interrogatoire avait noté un retard de développement psychomoteur :

- Absence de l'acquisition de la station debout.
- Non acquisition de la marche.

Aucun antécédent familial n'a été noté.

Le début de la symptomatologie a commencé à l'âge d'un an par l'installation progressive d'une hypotonie des deux membres inférieurs. Le 11/06/2011, l'enfant a présenté une toux productive qui s'est compliquée plus tard d'une dyspnée sifflante expiratoire sans autres signes associés.

A l'examen initial, fait le 15/06/2011, F.A était fébrile à 38° C et en bon état général. L'examen pulmonaire a noté un tableau de détresse respiratoire. L'examen neurologique a trouvé une marche impossible, une hypotonie généralisée, des réflexes ostéo-tendineux abolis et les forces musculaires étaient à 2/5 au niveau des quatre membres. L'examen orthopédique a constaté une déformation thoracique en carène, une déformation des deux pieds. Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Le bilan paraclinique entrepris était :

- Les CPK étaient normales (73 UI/L).
- La radio du thorax a montré un syndrome bronchique et une déformation thoracique en carène (figure 8).
- L'étude moléculaire avait montré une délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN*.

Le diagnostic d'amyotrophie spinale infantile type II était retenu sur le tableau clinique; et confirmé par l'étude moléculaire.

La prise en charge initiale a consisté en une hospitalisation (position demi-assise, oxygénothérapie, antibiothérapie par voie générale à base d'amoxicilline-acide clavulanique et kinésithérapie respiratoire).

L'évolution était favorable au bout de 10 jours.

Actuellement, F.A est âgée de 9 ans, scolarisée, l'examen clinique fait le 07/05/2013 a noté une scoliose dorsale, ayant nécessité l'utilisation d'un corset.

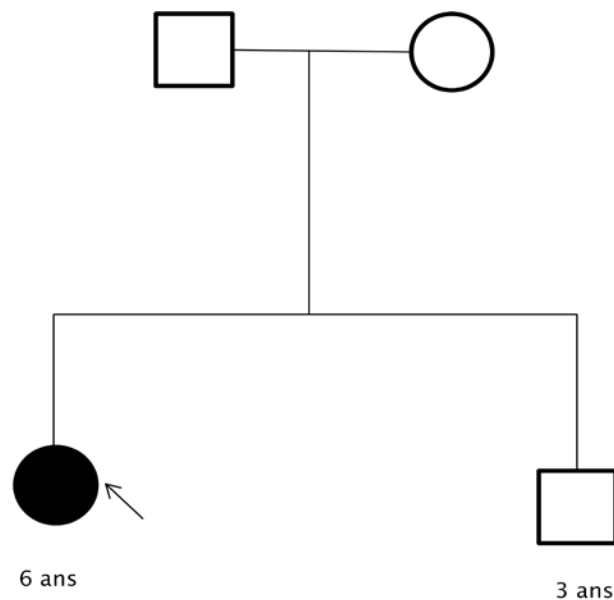


Figure 7 : Arbre généalogique de l'enfant F.A.

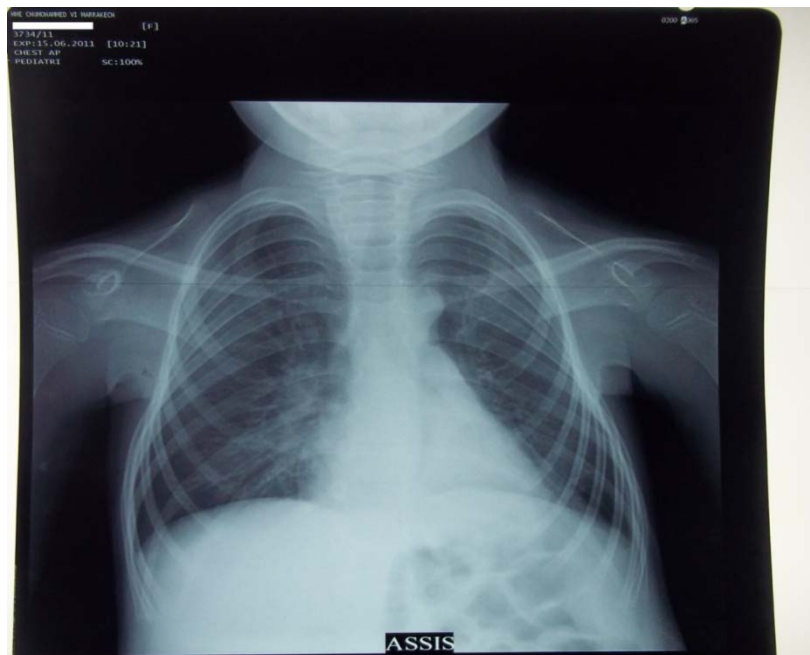


Figure 8 : Radio du thorax de l'enfant F.A.

6. Observation N° 6 :

W.A est âgé de 9 ans, de sexe masculin, originaire de Marrakech, consanguin premier degré (figure 9) et le deuxième d'une fratrie de cinq.

Les parents ont consulté pour une impotence fonctionnelle des deux membres inférieurs.

Le déroulement de la grossesse et de l'accouchement a été sans particularités. W.A avait un bon développement psychomoteur. Nous n'avons noté aucun antécédent familial.

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 2 ans et demi par l'installation progressive d'une impotence fonctionnelle des deux membres inférieurs jusqu'à la paraplégie flasque à l'âge de 5 ans, sans troubles sensitif ou sphinctérien.

A l'examen initial, W.A était apyrétique et en bon état général. L'examen neurologique a trouvé une marche impossible, une hypotonie des deux membres inférieurs, des réflexes ostéo-tendineux abolis et les forces musculaires des deux membres inférieurs étaient cotées à 1/5. L'examen orthopédique a constaté un flessum bilatéral du deux genoux. Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

L'étude moléculaire avait montré une délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN*.

Le diagnostic d'amyotrophie spinale infantile type III était retenu sur le tableau clinique; et confirmé par l'étude moléculaire.

La prise en charge initiale a consisté en une kinésithérapie motrice et un conseil génétique adéquat a été prodigué aux parents par l'équipe de Génétique du CHU Mohamed VI de Marrakech..

Deux ans après le diagnostic, nous avons noté à l'examen clinique une hyperlordose dorsale, une cyphoscoliose (figure 10) et une subluxation de la hanche bilatérale.

Actuellement, W.A utilise un fauteuil roulant, mais toujours non scolarisé.

En conclusion, il s'agit d'un cas d'amyotrophie spinale infantile type III diagnostiqué chez un garçon de 9 ans.

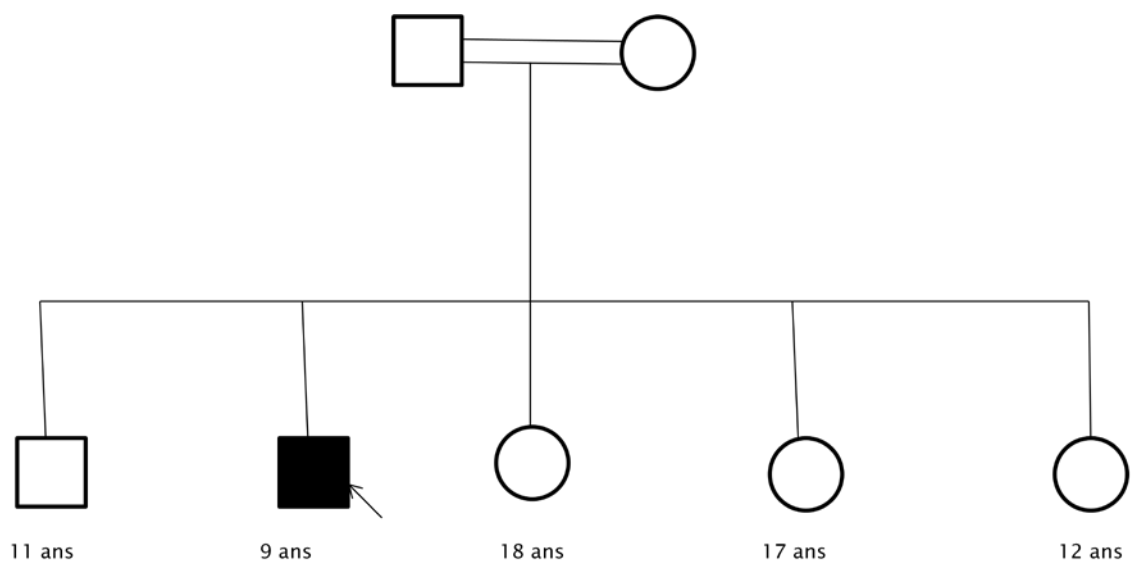


Figure 9 : Arbre généalogique de l'enfant W.A.



Figure 10 : Hyperlordose dorsale et cyphoscoliose chez l'enfant W.A.

7. Observation N° 7 :

J.M est âgé de 5 ans, de sexe masculin, originaire de Safi et consanguin premier degré (figure 11).

Le 24/03/2010, les parents ont consulté pour impotence fonctionnelle des deux membres inférieurs.

Le déroulement de la grossesse et de l'accouchement a été sans particularités. L'interrogatoire avait noté un retard de développement psychomoteur (non acquisition de la marche).

Nous n'avons noté aucun antécédent familial.

Le début de la symptomatologie a commencé à l'âge de 1 an et demi par la constatation de la mère d'un retard de l'acquisition de la marche qui s'est compliqué plus tard par une impotence fonctionnelle des deux membres inférieurs.

A l'examen initial, fait le 24/03/2010 : l'examen neurologique a trouvé une marche impossible, une hypotonie des deux membres inférieurs. Les réflexes ostéo-tendineux étaient abolis et les forces musculaires des deux membres inférieurs étaient à 1/5. Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

L'étude moléculaire avait montré une délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN*.

Le diagnostic d'amyotrophie spinale infantile type II était retenu sur le tableau clinique; et confirmé par l'étude moléculaire.

La prise en charge initiale a consisté en une kinésithérapie motrice et un conseil génétique adéquat a été prodigué aux parents par l'équipe de Génétique du CHU Mohamed VI de Marrakech.

Actuellement, J.M est perdu de vue, nous avons essayé de contacter la famille via le numéro de téléphone noté dans le dossier, mais sans résultat.

En conclusion, il s'agit d'un cas d'amyotrophie spinale infantile type II diagnostiqué chez un garçon de 5 ans.

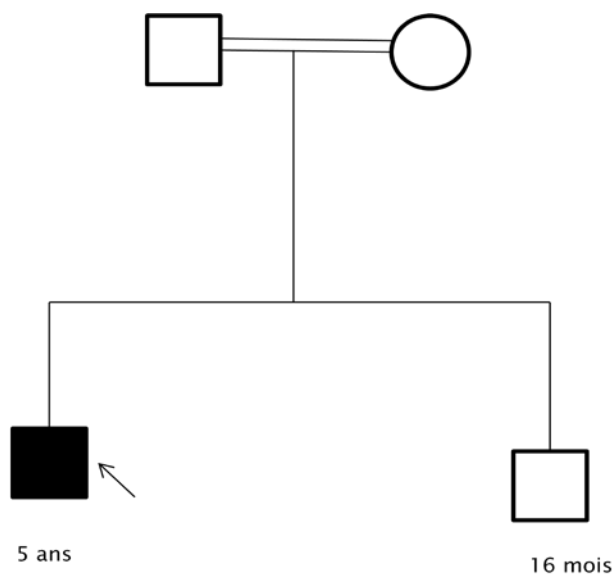


Figure 11 : Arbre généalogique de l'enfant J.M.

8. Observation N° 8 :

F.M est âgé de 13 ans, de sexe masculin, originaire de Safi et non consanguin (figure 12).

Le 04/06/2011, les parents ont consulté pour impotence fonctionnelle des deux membres inférieurs.

Le déroulement de la grossesse et de l'accouchement a été sans particularités. F.M avait un bon développement psychomoteur. Nous n'avons noté aucun antécédent familial.

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 6 ans par la constatation de la mère d'une fatigabilité lors de la marche qui s'est compliquée après par une impotence fonctionnelle des deux membres inférieurs.

A l'examen initial (04/06/2011), l'examen neurologique a noté une marche impossible, une hypotonie des deux membres inférieurs, des fasciculation, des réflexes ostéo-tendineux abolis et les forces musculaires des deux membres inférieurs étaient à 1/5. L'examen orthopédique a objectivé une amyotrophie des ceintures et des deux membres supérieurs. Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Le bilan paraclinique entrepris était le suivant :

- L'EMG a objectivé un tracé neurogène en faveur d'un syndrome de la corne antérieure compatible avec l'amyotrophie spinale infantile.
- L'étude moléculaire avait montré une délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN*.

Le diagnostic d'amyotrophie spinale infantile type III était retenu sur le tableau clinique et les données de l'EMG; et confirmé par l'étude moléculaire.

La prise en charge initiale a consisté en une kinésithérapie motrice et l'élaboration d'un conseil génétique adéquat aux parents.

Actuellement, F.M est perdu de vue, nous avons essayé de contacter la famille via le numéro de téléphone noté dans le dossier, mais sans résultat.

En conclusion, il s'agit d'un cas d'amyotrophie spinale infantile type III diagnostiqué chez un garçon de 13 ans.

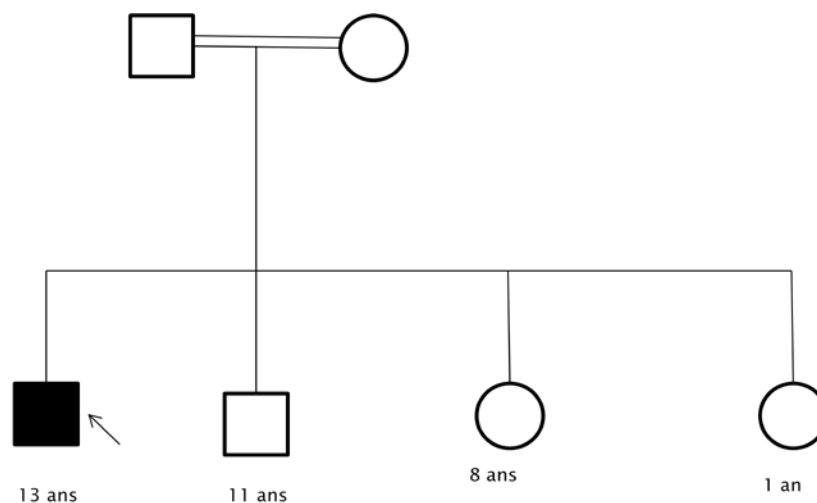


Figure 12 : Arbre généalogique de l'enfant F.M.

9. Observation N° 9 :

A.M est âgé de 7 ans, de sexe masculin, originaire à Marrakech et non consanguin (figure 13).

Le 13/01/2010, les parents ont consulté pour impotence fonctionnelle des deux membres inférieurs.

Le déroulement de la grossesse et de l'accouchement a été sans particularités. un retard de développement psychomoteur était noté et particulièrement :

- Absence de l'acquisition de la station debout.
- Non acquisition de la marche.

Nous n'avons noté aucun antécédent familial.

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 1 an par la constatation de la mère de la non acquisition de la marche qui s'est aggravée après par une impotence fonctionnelle des deux membres inférieurs, sans troubles sensitif ou sphinctérien.

A l'examen initial (13/01/2010), l'examen neurologique a trouvé une marche impossible, une hypotonie des deux membres inférieurs, des réflexes ostéo-tendineux abolis. L'examen orthopédique a objectivé une amyotrophie des deux membres inférieurs. Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Le bilan paraclinique entrepris était le suivant :

- Les CPK étaient normales (80 UI/L).
- L'EMG a objectivé un tracé neurogène en faveur d'un syndrome de la corne antérieure compatible avec l'amyotrophie spinale infantile.
- L'étude moléculaire avait montré une délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN*.

Le diagnostic d'amyotrophie spinale infantile type II était retenu sur le tableau clinique, les données de la CPK et de l'EMG; et confirmé par l'étude moléculaire.

La prise en charge initiale a consisté en une kinésithérapie motrice et l'élaboration d'un conseil génétique adéquat par l'équipe de génétique médicale du CHU Mohamed VI de Marrakech.

Actuellement, l'enfant est perdu de vue, nous avons essayé de contacter la famille via le numéro de téléphone fourni dans le dossier, mais sans résultat.

En conclusion, il s'agit d'un cas d'amyotrophie spinale infantile type II diagnostiqué chez un garçon de 13 ans.

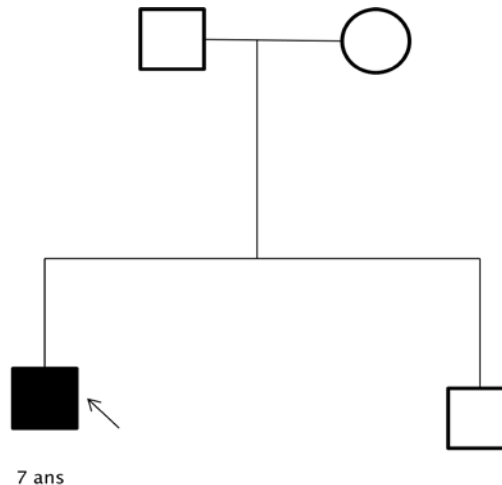


Figure 13 : Arbre généalogique de l'enfant A.M.

10. Observation N° 10 :

A.Z est âgée de 3 ans, de sexe féminin, originaire de Ait ourir et non consanguine (figure 14).

Le 07/04/2010, les parents ont consulté pour impotence fonctionnelle des deux membres inférieurs.

Le déroulement de la grossesse et de l'accouchement a été sans particularités. L'interrogatoire avait noté un retard de développement psychomoteur (non acquisition de la position debout et de la marche).

Dans la famille, la petite sœur âgée de 1 an est hypotone.

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 1 an et demi par la constatation de la mère de la non acquisition de la marche, qui s'est aggravée ultérieurement par une impotence fonctionnelle des deux membres inférieurs, sans troubles sensitif ou sphinctérien.

A l'examen initial (07/04/2010), l'examen neurologique a trouvé une marche impossible, une hypotonie des deux membres inférieurs, des réflexes ostéo-tendineux abolis. Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Le bilan paraclinique entrepris comportait :

- Les CPK étaient normales (140 UI/L).
- L'EMG a objectivé un tracé neurogène en faveur d'un syndrome de la corne antérieure compatible avec l'amyotrophie spinale infantile.
- L'étude moléculaire avait montré une délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN*.

Le diagnostic d'amyotrophie spinale infantile type II était retenu sur le tableau clinique, les données de la CPK et de l'EMG; et confirmé par l'étude moléculaire.

La prise en charge initiale a consisté en kinésithérapie motrice et conseil génétique au service de génétique médicale.

Actuellement, A.Z est perdue de vue, nous avons essayé de contacter la famille par téléphone, mais sans résultat.

En conclusion, il s'agissait d'un cas d'amyotrophie spinale infantile type II diagnostiqué chez une fille de 3 ans.

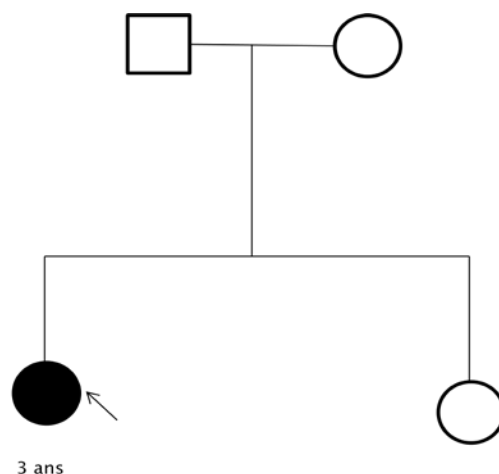


Figure 14 : Arbre généalogique de l'enfant A.Z.

Amyotrophie spinale de l'enfant au CHU Mohammed VI de Marrakech :
Étude rétrospective à propos de 10 cas

V. Tableau récapitulatif :

		Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10
Age		10 ans	4 ans et demi	1 an et demi	1 an	6 ans	9 ans	5 ans	13 ans	7 ans	3 ans
Sexe		F	F	F	M	F	M	M	M	M	F
Antécédents	Consanguinité	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non
	Personnels	-	-	-	-	IR à répétition	-	-	-	-	-
	Familiaux	-	-	3 décès dans la fratrie dans un tableau d'hypotonie et de détresse respiratoire	-	-	-	-	-	-	Sœur hypotone
	Tenue de la tête	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
Développement psychomoteur	Station assise sans aide	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
	Station debout sans aide	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-
	marche	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-
Age de premier symptôme	3 ans	2 ans	Naissance	Naissance	1 an	2 ans et demi	1 an et demi	6 ans	1 an et demi	1 an	
Premier symptôme	Trouble de la marche	Trouble de la marche	Hypotonie	Hypotonie	Hypotonie	IF des 2 MI	La non acquisition de la marche	Trouble de la marche	La non acquisition de la marche	La non acquisition de la marche	

Tableau récapitulatif : « suite »

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10	
Motif de consultation	Trouble de la marche	IF des 2 MI	Détresse respiratoire	Détresse respiratoire	Détresse respiratoire	IF des 2 MI	IF des 2 MI	IF des 2 MI	IF des 2 MI	IF des 2 MI	
Examen clinique	Marche sur les pointes ROT abolis Reflexes idio-musculaire abolis Diminution des forces musculaires Hypertrophie des mollets	Marche dandinante Diminution des forces musculaires Amyotrophie ROT abolis Reflexes idio-musculaire abolis	Hypotonie ROT abolis Détresse respiratoire	Hypotonie ROT abolis Détresse respiratoire	Marche absente ROT abolis Hypotonie Diminution des forces musculaires Détresse respiratoire	Marche absente ROT abolis Hypotonie Diminution des forces musculaires	Marche absente ROT abolis Hypotonie Diminution des forces musculaires	Marche absente ROT abolis Hypotonie Diminution des forces musculaires Amyotrophie Fasciculation	Marche absente ROT abolis Hypotonie Amyotrophie	Marche absente ROT abolis Hypotonie	Marche absente ROT abolis Hypotonie
Déformations	Hyperlordose lombaire	Pied valgus	Déformation thoracique en entonnoir	Déformation thoracique en protrusion du sternum Déformation des pieds	Déformation thoracique en carène Scoliose dorsale	Subluxation de la hanche bilatérale Flessum bilatéral du genou Cyphoscoliose Hyperlordose dorsale					
Type	III	III	I	I	II	III	II	III	II	II	

Amyotrophie spinale de l'enfant au CHU Mohammed VI de Marrakech :
Étude rétrospective à propos de 10 cas

Tableau récapitulatif : « suite »

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10
CPK	98.54 UI/L	320 UI /L	67 UI/L	-	73 UI/L	-	-	-	80 UI/L	140 UI/L
EMG	Atteinte en faveur d'un syndrome de la corne antérieure	-	-	-	-	-	-	Atteinte en faveur d'un syndrome de la corne antérieure	Atteinte en faveur d'un syndrome de la corne antérieure	Atteinte en faveur d'un syndrome de la corne antérieure
PCR	Délétion homozygote de l'exon 7 du gène <i>SMN</i>									
Traitement	Kiné motrice Conseil génétique	Kiné motrice Conseil génétique	Antibiotique Kiné respiratoire	Antibiotique Kiné respiratoire	Antibiotique Kiné respiratoire et motrice Corset Conseil génétique	Kiné motrice Conseil génétique	Kiné motrice Conseil génétique	Kiné motrice Conseil génétique	Kiné motrice Conseil génétique	Kiné motrice Conseil génétique
Evolution	Marche impossible	Marche impossible Fracture de la diaphyse fémorale droite	Décédé le mois 6/2011	Décédé le mois 2/2011	Scoliose dorsale Détrresse respiratoire 3 à 4 fois / ans	Subluxation de la hanche bilatérale Hyperlordose dorsale Cyphoscoliose	Perdu de vue	Perdu de vue	Perdu de vue	Perdue de vue

(+) : Possible ; (-) : Non acquis ; IR : Infection respiratoire ; IF : Impotence fonctionnelle ; MI : Membres inférieurs ; ROT : Réflexes ostéo-tendineux ;
SMN : Survival motor neuron
CPK : Créatine phosphokinase ; EMG : Electromyogramme ; PCR : Réaction par polymérisation en chaine ; kiné : Kinésithérapie



RESULTATS

I. Épidémiologie :

1. Fréquence :

Entre le premier Janvier 2010 et le 31 Décembre 2011, cent trente-trois cas avaient consulté pour hypotonie dont 10 cas étaient confirmés des amyotrophies spinales infantiles, soit une fréquence de 7.51 %.

2. Age :

La moyenne d'âge de nos patients était de 6 ans avec des extrêmes allant de 1 à 13 ans (figure 15).

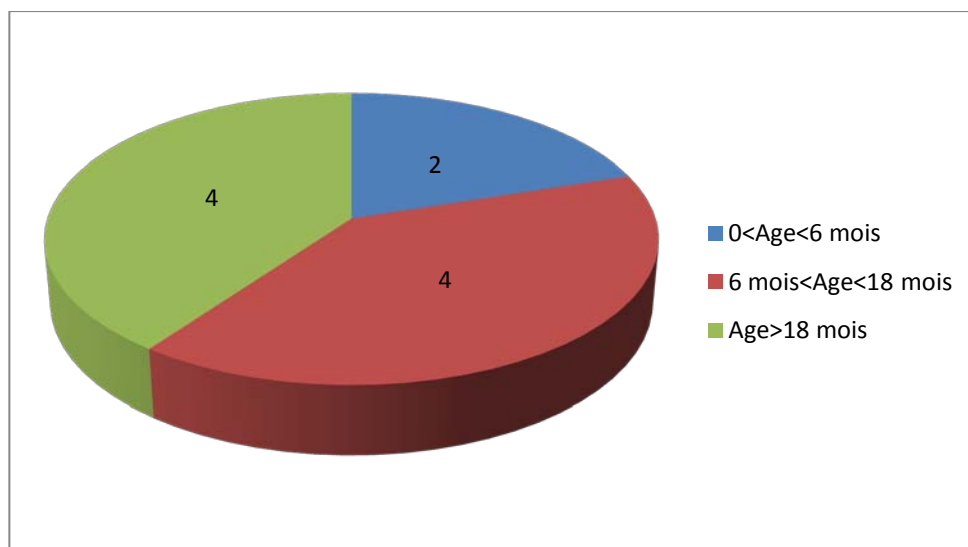


Figure 15 : Répartition des patients par tranches d'âge

3. Sexe :

Le sexe -ratio (H/F) dans notre série était de l'ordre de 1(5 garçons / 5 filles).

II. Antécédents :

1. Consanguinité :

Quatre de nos patients étaient consanguins premier degré (figure 16).

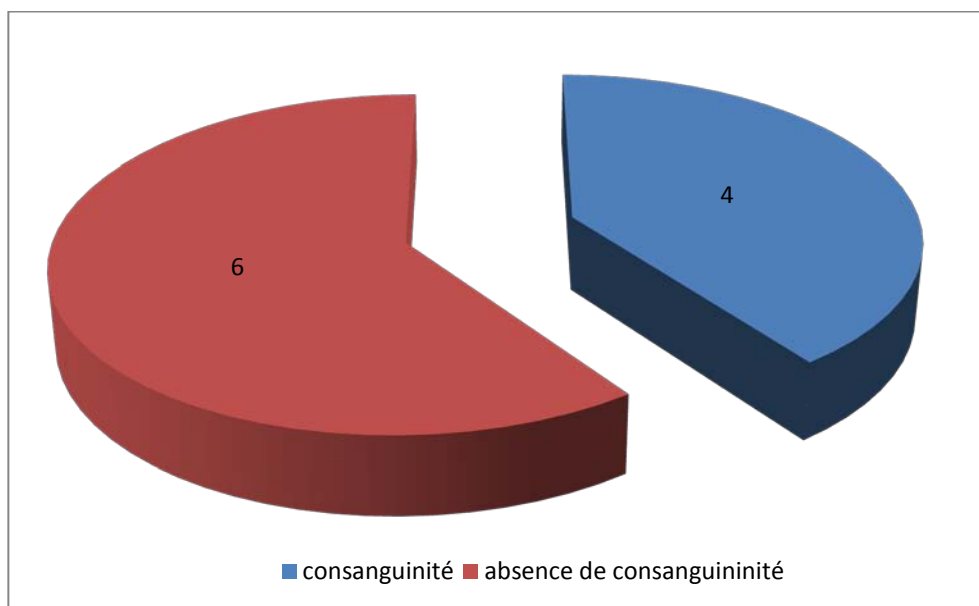


Figure 16 : Répartition des patients selon la consanguinité

2. Antécédents pathologiques :

Une patiente avait des infections respiratoires aiguës à répétition dès l'âge de 4 ans à raison de 3 épisodes par an. Par ailleurs, deux patients avaient des cas similaires dans la famille (tableau I).

Tableau I : Antécédents pathologiques des patients

Antécédents	Nombre de cas
Les infections respiratoires à répétition	1
Cas d'hypotonie dans la famille	2

III. Développement psychomoteur :

Le maintien de la tête a été possible chez 8 cas, la position assise sans aide et sans appui était possible chez 8 cas, la position debout sans aide et sans appui était possible chez 5 cas et la marche sans aide était possible chez 4 cas (figure 17).

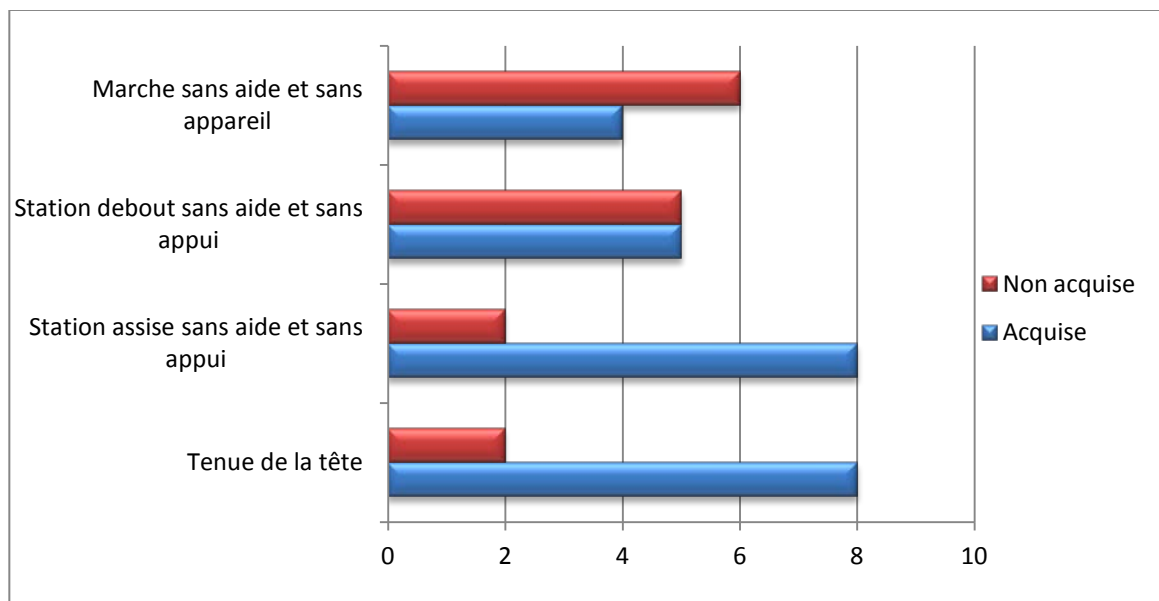


Figure 17 : Répartition selon le développement psychomoteur des patients

IV. Clinique :

1. Premier symptôme :

Dans cette série, l'hypotonie était retrouvée comme premier signe de la maladie chez 3 cas (deux patients de type I et un de type II), l'absence d'acquisition de la marche chez 3 cas (patients de type II), les trouble de la marche chez 3 cas (patients de type III) et l'impotence fonctionnelle chez 1 cas (patient type III) (figure 18).

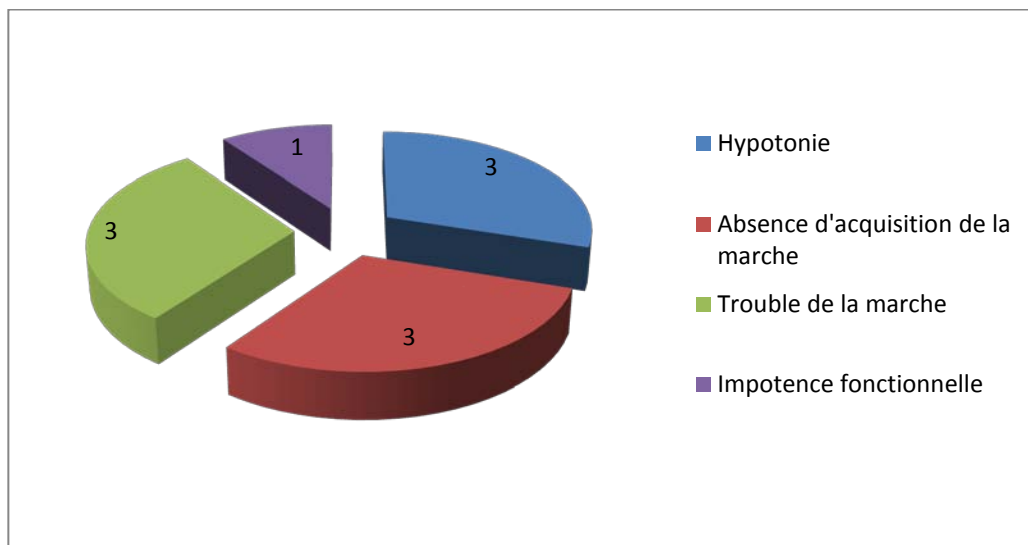


Figure 18 : Répartition selon le premier symptôme observé chez les patients

2. Age du premier symptôme :

En moyenne, l'âge d'apparition du premier signe de la maladie était de 1,8 an avec des extrêmes allant de la naissance à 6 ans (figure 19).

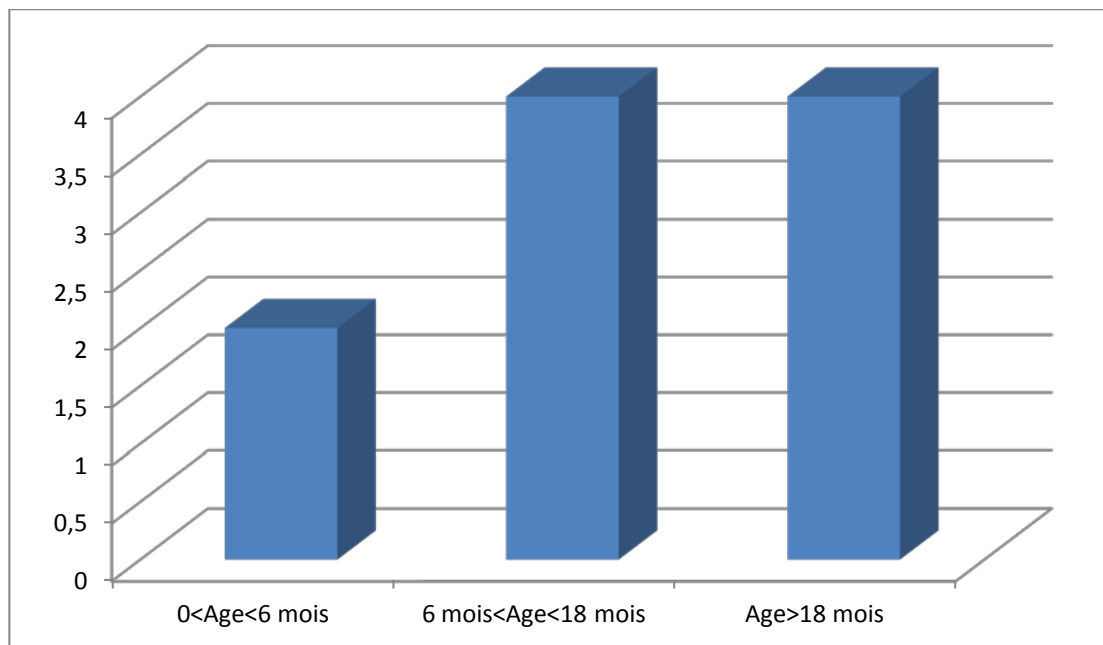


Figure 19 : Répartition des cas selon l'âge d'apparition du premier symptôme

3. Délai diagnostique :

Il représente le temps écoulé entre le début de la symptomatologie clinique et le moment où le diagnostic était établi.

La durée moyenne était de 3,8 ans, avec des extrêmes allant de un jusqu'à 7 ans.

4. Motif de consultation :

Le motif de consultation le plus fréquent était l'impotence fonctionnelle des membres inférieurs (tableau II).

Tableau II : Répartition des cas selon le motif de consultation

Motif de consultation	Nombre de cas
Impotence fonctionnelle des deux membres inférieurs	6
Détresse respiratoire	3
Trouble de la marche	1

5. Profil clinique :

L'examen clinique à l'admission a trouvé les signes suivants (tableau III):

5.1.Hypotonie :

L'hypotonie était trouvée chez 8 cas, dont 6 cas avaient une hypotonie généralisée.

5.2.Amyotrophie :

L'amyotrophie était notée chez 3 cas (figure 20).



Figure 20 : Amyotrophie des membres inférieurs chez le patient W.A

5.3. Réflexes ostéo-tendineux :

Les ROT étaient abolis chez 9 cas, et diminués chez un cas.

5.4. Forces musculaires :

La diminution des forces musculaires était objectivée chez 6 cas.

5.5. Détresse respiratoire :

Les signes de la détresse respiratoire étaient notés chez 3 cas, dont deux patients avaient moins de 2 ans (ASI type I) et le troisième avait 6 ans (ASI type II).

5.6. Marche :

L'absence de la marche était notée chez 6 cas et 2 cas avaient des troubles de la marche (type III).

5.7. Autres :

- Les réflexes idiomusculaires étaient abolis chez 2 cas.
- L'hypertrophie des mollets était trouvée chez un cas.
- Les fasciculations étaient notées chez un cas.

Tableau III : Fréquence des différents signes cliniques de la maladie.

Clinique	Nombre de cas
Hypotonie	8
Détresse respiratoire	3
Diminution des forces musculaires	5
Trouble de la marche	2
Amyotrophie	3
ROT abolis	9
ROT diminués	1
Absence de la marche	6
Réflexes idiomusculaires abolis	2
Hypertrophie des mollets	1
Fasciculations	1

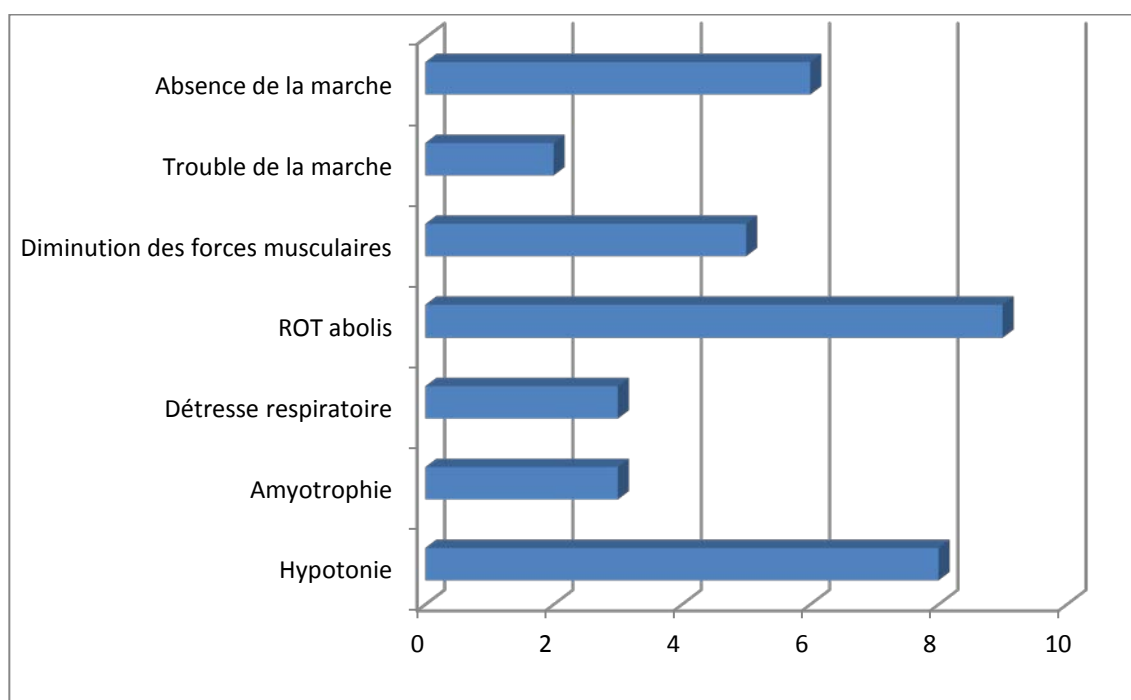


Figure 21 : Fréquence des différents signes cliniques de la maladie

6. Déformations :

Dans notre série, l'examen clinique avait décelé (figure 22):

- Des déformations du rachis à type de scoliose et d'hyperlordose (3 cas).
- Des déformations thoraciques (3 cas).
- Des déformations des membres à type de luxation de la hanche, flessum du genou et pied valgus (2 cas).

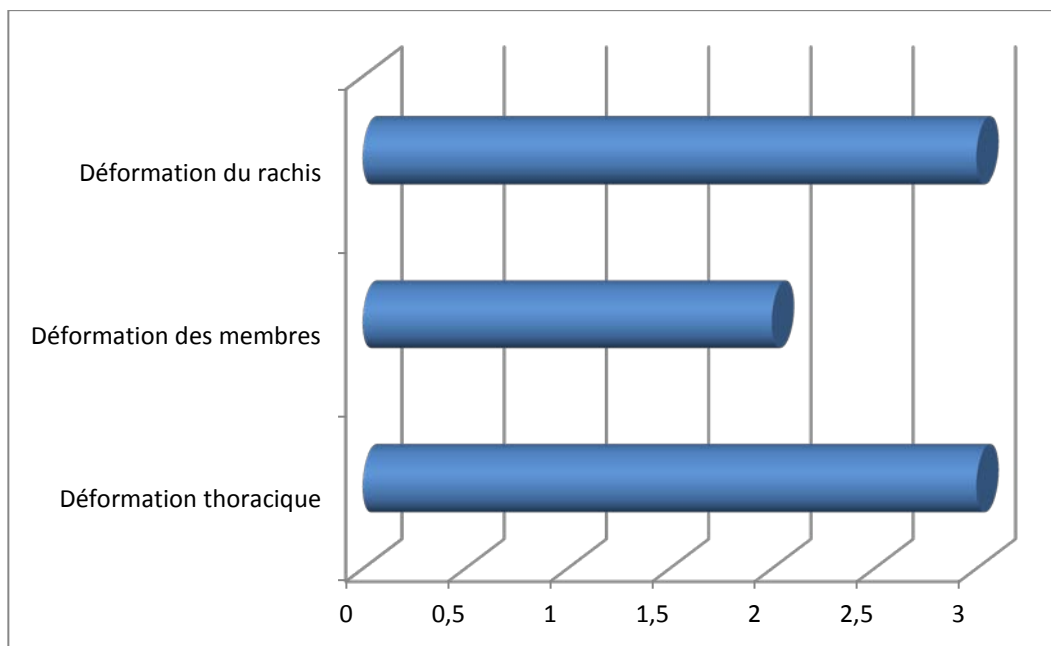


Figure 22 : Répartition selon les différents types de déformations orthopédiques

V. Profil paraclinique :

1. Créatine phosphokinase (CPK):

La CPK réalisée chez 6 cas s'est révélée :

- Normale chez 5 patients.
- Légèrement élevée chez 1 patient.

2. Electromyogramme (EMG) :

Dans notre série, l'EMG a été demandé chez tous nos patients mais réalisé seulement chez 4 cas. Il a montré un tracé neurogène en faveur d'un syndrome de la corne antérieure.

3. Etude moléculaire du gène *SMN* :

Elle était réalisée chez tous nos patients au sein des différents laboratoires nationaux. Cette étude moléculaire a confirmé le diagnostic de l'amyotrophie spinale infantile en mettant en évidence la délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN* (tableau IV).

Tableau IV : Tableau récapitulatif des bilans réalisés par les patients

Bilan	Nombre de cas
CPK	6
Biopsie musculaire	1
EMG	5
Etude moléculaire du gène <i>SMN</i>	10

VI. Prise en charge (tableau V):

1. Kinésithérapie motrice :

Dans notre série, huit patients étaient mis sous kinésithérapie motrice, alors que les deux autres avaient décédé les premiers mois de vie.

2. Appareillage :

Dans cette série, un corset pour déformation rachidienne était prescrit chez 1 cas, et un cas avait utilisé un fauteuil roulant (figure 23).



Figure 23 : Fauteuil roulant utilisé par le patient W.A

3. Traitement de la détresse respiratoire :

3.1. Traitement médical :

Trois de nos patients avaient reçu une antibiothérapie par voie intraveineuse directe au cours de leur hospitalisation.

3.2. Kinésithérapie respiratoire :

Dans notre série, les mêmes patients avaient recours à des séances de kinésithérapie respiratoire.

Tableau V : Prise en charge des cas.

Prise en charge	Nombre de cas
Traitement médical	3
Kinésithérapie respiratoire	3
Kinésithérapie motrice	8
appareillage	1

VII. Conseil génétique :

Huit de nos patients avaient bénéficié d'un conseil génétique au sein du service de la génétique médicale au CHU Mohammed VI de Marrakech, alors que les deux autres patients étaient décédés avant la confirmation moléculaire.

VIII. Evolution :

- La marche était devenue impossible chez deux cas de type III, dont un cas a présenté une fracture de la diaphyse fémorale droite.
- Des déformations du rachis à type de scoliose dorsale, cyphoscoliose et hyperlordose dorsale, et des déformations des membres à type de subluxation de la hanche étaient observées chez deux cas (un cas de type II et l'autre de type III).
- Deux cas de type I avaient décédé avant l'âge de 3 ans.
- Quatre patients étaient perdus de vue.

Tableau VI : Evolution des patients

Evolution	Nombre de cas
Aggravation de la symptomatologie	2
Déformations	2
Décès	2
Perdu de vue	4



DISCUSSION

I. Historique :

C'est Guido Werdnig (1844–1919), neurologue à Graz (Autriche) qui a rapporté, pour la première fois en 1891, les observations de deux frères atteints d'« atrophie musculaire progressive » à laquelle il a donné son nom. Cette maladie débutait avant la fin de la première année. Elle avait atteint les membres, le cou, le dos. L'évolution était sévère. L'un des enfants était décédé à 3 ans et l'autre à 6 ans. A l'autopsie, l'examen de la moelle épinière avait montré des lésions dégénératives des motoneurones [6].

Deux années plus tard (1893), Johann Hoffmann, professeur de neurologie à Heidelberg en Allemagne, a publié quatre observations d'atrophie musculaire infantile progressive. Ces quatre observations étaient rapprochées des deux cas décrits par Werdnig et cette pathologie avait pris ainsi le nom de maladie de Werdnig–Hoffmann [7].

Les aspects essentiels de cette maladie étaient retrouvés dans les descriptions faites par les deux auteurs. Il s'agit d'une maladie dégénérative, familiale, débutant au cours des six premiers mois de la vie par une faiblesse musculaire d'évolution progressive. L'issue est fatale vers l'âge de 4 ans.

Quelques années plus tard, Hoffmann avait établi l'origine médullaire de la maladie. Il avait constaté en effet à l'autopsie une dégénérescence de la corne antérieure de la moelle et une atrophie musculaire étendue.

Sevestre avait publié en 1899, dans le Bulletin de la Société Parisienne de Pédiatrie « la paralysie flasque des quatre membres et des muscles du tronc (sauf le diaphragme) chez un nouveau-né ». Il avait décrit « une forme spéciale et bizarre de paralysie infantile » qu'on peut considérer aujourd'hui comme une amyotrophie spinale infantile de type I [8].

Hermann Oppenheim en 1900 avait décrit l'atrophie musculaire infantile [9]. Son attention était attirée par l'incidence de cette maladie, son début néonatal et sa non-évolutivité. Il avait donné à cette maladie le nom de myotonie congénitale devenue huit ans plus tard amyotonie congénitale [10]. Oppenheim avait décrit l'hyperlaxité articulaire, l'hypotonie, la

faiblesse musculaire généralisée et l'aréflexie ostéo-tendineuse. L'amyotonie congénitale était longtemps perçue comme une maladie néonatale différente de l'atrophie musculaire progressive décrite par Werdnig et Hoffmann considérée comme une maladie de l'enfance. Mais la notion d'authentiques formes congénitales de la maladie décrite par Werdnig et Hoffmann s'impose progressivement ; et Beevor, dès 1902, reconnaît l'existence de formes néonatales de la maladie [11]. On lui doit, en effet, la première description des anomalies de la mobilité intra-utérine chez des mères ayant donné naissance à des enfants atteints d'atrophie musculaire progressive.

En 1947, grâce à l'affinement des techniques d'électromyographie (EMG), Kugelberg rapporte quatre observations d'atrophie musculaire spinale pseudomyopathique [12]. Douze patients présentant le même syndrome étaient suivis depuis 1946. Leurs observations étaient présentées en 1952 au congrès des neurologues scandinaves à Oslo, puis publiées en 1954 et 1956 par Kugelberg et Welander [13,14]. Dix étaient des cas familiaux. L'âge de début se situant entre 2 et 17 ans. L'atteinte prédominant aux racines des membres inférieurs. Le pronostic était compatible avec une espérance de vie normale. Sept des 12 cas décrits ont conservé la marche durant 20 ans ou plus après le début de la maladie.

Le Danois Brandt a présenté en 1950 la première étude approfondie de l'ASI comportant la description de plusieurs cas de type 1. Dans cette monographie, Brandt a passé en revue 112 patients issus de 69 familles danoises. Il a affirmé le caractère autosomique récessif de la maladie et a attiré l'attention sur son hétérogénéité clinique et l'extrême variabilité de son évolution [15]. D'autres auteurs [16] ont décrit aussi une forme d'évolution prolongée, débutant entre 2 et 17 ans, la marche restant possible jusqu'à l'âge adulte. 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 a établi une corrélation entre l'âge de début de la maladie et le pronostic. Il est alors devenu possible d'élaborer une stratégie thérapeutique appropriée [17]. Les ASI, du fait de leur caractère familial, étaient considérées comme des maladies héréditaires se transmettant sur un mode autosomique

récessif. Le caractère génétique de la maladie étant reconnu, il s'agissait alors de savoir si les différentes formes d'ASI résultaient d'un même désordre génétique.

Dubowitz (1964) a considéré la forme intermédiaire comme une entité clinique à part. Il a souligné la difficulté d'établir une ligne de démarcation entre les différentes formes cliniques de la maladie. Il a suggéré qu'elles pourraient être des variantes d'une même entité relevant d'un même désordre Génétique [18].

Des études génétiques [19], électromyographiques [21;22] et biopsiques [23] ont suggéré que la forme aiguë infantile est une entité distincte. Cependant la variabilité, au sein d'une même fratrie, de l'âge de début et de la gravité de la maladie a conduit certains auteurs à penser que les différentes formes de la maladie ont le même substrat génétique [23,24].

Analysant les ASI de type I, Pearn en 1973 [20] a établi formellement la responsabilité d'un gène récessif autosomique dans tous les cas familiaux de la maladie. Dans une étude consacrée aux formes chroniques de la maladie, Pearn en 1978 [25] a analysé la variabilité intra et extra familiale au sein des familles de 124 patients. Il n'a relevé aucune différence significative entre les différentes familles. Il a conclu que l'altération d'un seul gène autosomique récessif était responsable dans 90% des cas de la maladie. L'hétérogénéité clinique intrafamiliale n'a trouvé cependant aucune explication : des formes de types I et II ou des formes de types I et III (exceptionnellement) ont été retrouvées au sein d'une même fratrie.

C'est en 1990 que l'homogénéité génétique des trois formes d'ASI était établie. Grâce aux méthodes de génétique inverse, des chercheurs ont localisé le gène responsable sur le bras long du chromosome 5 (5q11.2-q13.3), dans une région comprenant 10 millions de paires de bases [26-28].

En 1991, une classification est adoptée par le Consortium International des ASI [4]. Pour la première fois, un support nosologique cohérent permet d'établir des groupes homogènes pour la recherche génétique.

En janvier 1995, le gène SMN (Survival Motor Neuron) codant une protéine jusque-là inconnue est identifié en France par l'équipe de Judith Melki. SMN est le gène déterminant la survenue de la maladie. L'anomalie responsable est une délétion dans plus de 95% des cas [29].

Depuis 1996, de nombreux travaux ont permis de mieux connaître la structure et la fonction de la protéine SMN.

II. Génétique :

1. Mode de transmission :

L'amyotrophie spinale infantile se transmet selon un mode autosomique récessif [1]. Ceci signifie que cette maladie survient chez des sujets homozygotes pour un gène délétère. Si b est ce gène délétère, B étant l'allèle normal, les sujets malades ont le génotype bb , tandis que les sujets homozygotes BB ou hétérozygotes Bb ont un phénotype normal. Les sujets malades naissent, dans la quasi-totalité des cas, de l'union d'une femme et d'un homme hétérozygotes Bb . De ce type d'union naîtra une fois sur quatre un enfant atteint bb , une fois sur deux un enfant hétérozygote Bb , et une fois sur quatre un enfant homozygote BB (figure 24).

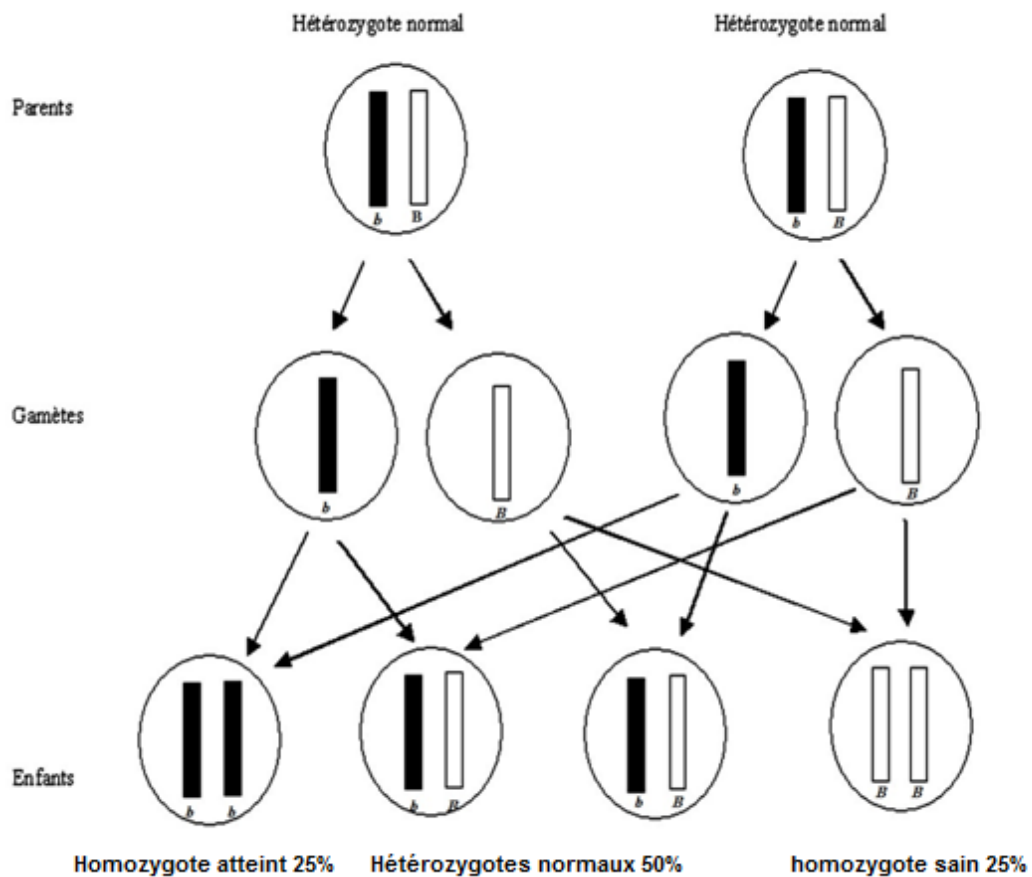


Figure 24: Mode de transmission autosomique récessive de l'ASI [172].

2. Gène(s) et protéine(s) :

C'est en 1990 qu'une liaison a été trouvée pour la ASI de type I et III avec le chromosome 5q11.2-q11.3 (figure 25) [1,30].

La construction d'une carte physique a montré que cette région contenait une duplication inversée de plus de 500 kb avec des séquences répétées spécifiques, rétrotransposons et pseudogènes, qui vont conférer à cette région une propension aux larges délétions. Quatre gènes ont été identifiés dans cette région : le gène *Survival Motor Neuron (SMN)* [29], le gène *Neural Apoptosis Inhibitory Protein (NAIP)* [31], le gène *p44* [32], qui code une sous-unité du facteur transcription TFIIH, et le gène *H4F5*, de fonction inconnue (figure 26) [33].

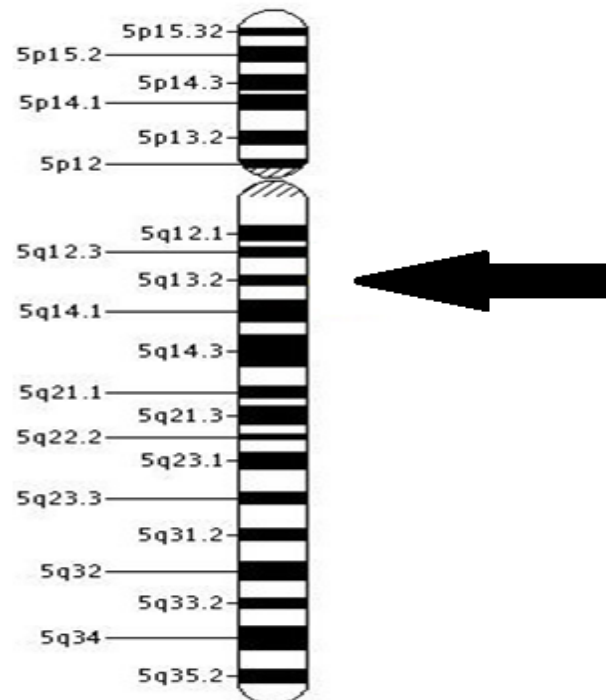


Figure 25 : La flèche montre la région *SMN* située à l'extrémité centromérique du bras long [5].

Ces quatre gènes sont dupliqués et possèdent une copie télomérique et une copie centromérique. Alors que des délétions emportant plusieurs de ces gènes ont été identifiées chez des patients avec amyotrophie spinale, il est maintenant clair que la version télomérique du gène *SMN*, appelée *SMN1*, est le gène responsable du phénotype de l'amyotrophie spinale.

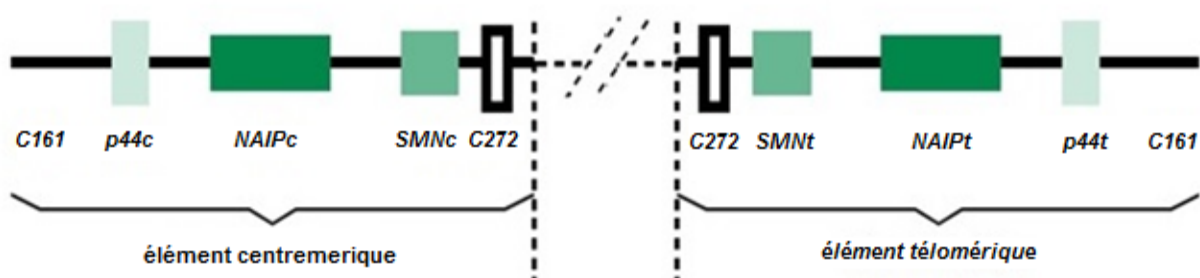


Figure 26 : Organisation génomique du locus SMA. Région 5q11-q13 [5].

2.1. Gène :

Le gène *SMN* est un petit gène de 20 Kpb [34], codant une protéine de 32 kDa (294 acides aminés), qui se compose de neuf exons (Exons 1, 2a, 2b, 3, 4, 5, 6, 7 et 8) (figure 27), ce gène est dupliqué en miroir : *SMN1* (ou *SMN Δ*) se situe dans sa partie télomérique alors que *SMN2* (ou *SMNc*) est localisé dans sa partie centromérique [29].



Figure 27 : Structure du gène SMN [5].

Le gène *SMN 1* diffère de sa copie centromérique *SMNc* (ou *SMN 2*) par cinq bases, elles sont toutes localisées à l'intérieur de l'extrémité 3' du gène [29]. Mais seule la transition de C en T en position 6 de l'exon 7 est localisée au sein de la région codante (figure 28). Même si c'est une mutation silencieuse et donc n'affectant pas la séquence d'acides aminés de la protéine codée, elle affecte gravement l'épissage correct de l'exon 7 [35].

Les transcrits complets sont presque exclusivement produits par *SMN1* alors que la forme prédominante codée par *SMN2* (90 %) est dépourvue de l'exon 7 (*SMN Δ 7*) (figure 29). Le transcrit tronqué, sans exon 7, code une protéine raccourcie de 16 résidus du côté carboxyterminal. La protéine *SMN Δ 7* est fonctionnellement déficiente et instable, à la fois *in vitro* et *in vivo* [36]. Cette propriété explique pourquoi l'expression de la protéine issue du gène *SMN2* est incapable de compenser le défaut d'expression du gène *SMN1* chez les patients atteints d'ASI [37].

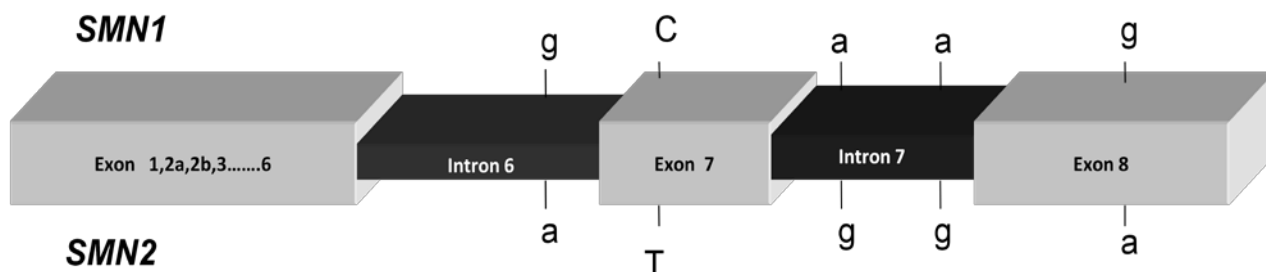


Figure 28 : Différence entre les deux gènes *SMN1* et *SMN2* [5].

La copie *SMN2* n'est présente que dans 95% d'une population contrôle. Elle peut être présente sans empêcher la maladie lorsque le gène *SMN1* est tronqué. Par ailleurs la copie *SMN2* peut être tronquée sans entraîner la maladie lorsque le gène *SMN1* est présent. Les deux gènes ne sont jamais absents simultanément chez un individu. L'absence simultanée du gène *SMN1* et de sa copie centromérique *SMN2*, est probablement létale [5].

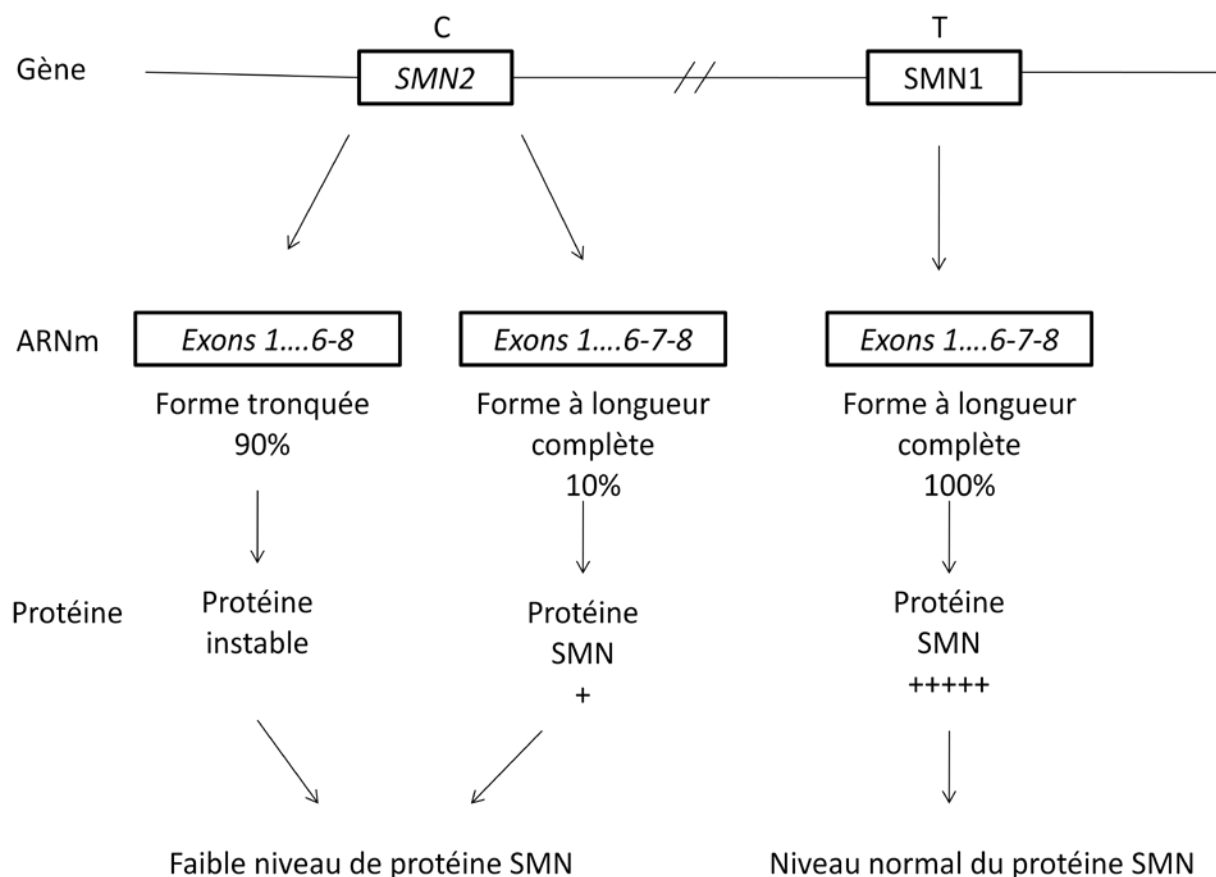


Figure 29 : Différence entre les deux produits des gènes *SMN1* et *SMN2* [29].

2.2. Protéine :

a. Structure de la protéine SMN :

SMN est une protéine de petite taille (38 kDa) comportant 294 acides aminés. Elle ne possède aucune homologie significative avec des protéines déjà connues [29]. Elle est codée par

le gène *SMN1* et sa copie centromérique *SMN2* [38]. Elle est présente dans de nombreux tissus à savoir la moelle épinière et les muscles squelettiques.

b. Localisation de la protéine SMN:

La protéine SMN est d'expression ubiquitaire. Elle est présente au niveau cellulaire et sub-cellulaire dans les tissus de nombreux organes (moelle épinière, muscles squelettique et cardiaque, cerveau, foie, rein, fibroblastes, lymphocytes) dont certains sont apparemment épargnés par la maladie [39,40].

Elle a une localisation diffuse dans le cytoplasme. Elle est également présente dans le noyau, où elle est concentrée dans des corps nucléaires appelés «*Gems*» [41].

c. Rôle de la protéine SMN :

La protéine SMN est impliquée principalement dans [42]:

- ✓ Le métabolisme des ARN : à savoir l'assemblage du spliceosome (complexe moléculaire nécessaire à la maturation des ARN messagers), et la maturation des ARN messagers.
- ✓ dans le transport axonal.

3. Pathologie moléculaire :

Les amyotrophies spinales infantiles résultent dans 95 % des cas de l'absence homozygote des exons 7 et 8 ou seulement l'exon 7 du gène *SMN1* [43], et cela par l'un des deux mécanismes suivants [44] :

- Une délétion complète de *SMN1* qui peut parfois également emporter *SMN2*.
- Une conversion génique qui augmente ainsi le nombre de copies de *SMN2*

Chez les patients diagnostiqués homozygotes pour la délétion du gène *SMN1*, 90 % sont porteurs d'une délétion des deux exons 7 et 8 et 10 % sont porteurs de la délétion homozygote de l'exon 7 seulement.

Les 5 % restants sont dus à l'existence d'une délétion du gène *SMN1* sur un allèle et l'existence d'une mutation ponctuelle sur l'autre allèle [45].

4. Diagnostic moléculaire :

4.1. Diagnostic des homozygotes par PCR digestion :

L'acide désoxyribonucléique (ADN) génomique est extrait à partir de 3 ml de sang périphérique prélevé sur un tube EDTA (acide éthylène diamine tétracétique) [46]. La PCR est utilisée essentiellement pour amplifier une ou plusieurs régions génomiques spécifiques afin de générer suffisamment de matériel pour des analyses subséquentes. L'ADN amplifié est digéré ensuite par une enzyme de restriction qui peut reconnaître et couper l'ADN où une courte séquence spécifique, dans un processus connu sous le nom de restriction. La recherche de la délétion de l'exon 7 du gène *SMN1* est réalisée par la technique de réaction de polymérisation en chaîne suivie d'une digestion enzymatique (PCR-RFLP), au niveau de la copie centromérique du gène *SMN* d'un site artificiel de restriction pour l'enzyme *DraI* [47]. Les produits d'amplification sont contrôlés sur un gel d'agarose à 2 %. Les produits de PCR sont ensuite digérés par l'enzyme de restriction *DraI* qui reconnaît deux sites au niveau de la séquence amplifiée : un site commun aux deux copies *SMN1* et *SMN2* et le site créé artificiellement au niveau de l'exon 7 de *SMN2* permettant de différencier les deux copies du gène *SMN* [47].

4.2. Diagnostic des hétérozygotes

Si la détection d'une délétion du gène *SMN1* à l'état homozygote ne pose pas de problème technique particulier, en revanche, la détection d'une délétion à l'état hétérozygote dans cette région dupliquée est considérablement plus complexe en raison du nombre variable de copies par chromosome.

Plusieurs techniques de quantification des copies des gènes *SMN1* et *SMN2* ont été décrites ces dernières années, reposant sur des principes différents [48,49]. La méthode utilisée

couramment est dénommée PCR multiplex quantitative de courts fragments fluorescents. Dans cette méthode, les exons ci-dessous sont amplifiés dans le même tube :

- Les exons 7 de *SMN1* et de *SMN2* en utilisant une amorce qui introduit sélectivement un site de restriction Dra1 dans le fragment amplifié dérivé de l'exon 7 de *SMN2* [47].
- Un exon d'un autre gène *BRCA1* utilisé comme contrôle d'amplification.
- L'exon 18 du gène *MLH1* qui contient un site interne Dra1 et utilisé comme contrôle de digestion enzymatique.

5. Corrélation génotype-phénotype :

5-1 Etendue de la délétion et phénotype :

Des anomalies apparemment identiques sont retrouvées sur les exons 7 et 8 du gène *SMN* chez 95% des malades atteints de formes sévères ou modérées. Ces anomalies ne sont pas corrélées aux différents phénotypes.

Cependant des délétions plus étendues sont plus fréquemment observées dans les formes aiguës néonatales (type I) que dans les formes tardives et d'évolution lente (type III). L'hypothèse est qu'une délétion très étendue pourrait emporter des éléments réglant l'expression du gène *SMN* ou un autre gène dont il est proche et qui jouerait un rôle « modificateur » dans l'expression phénotypique de la maladie. En effet, de larges délétions emportant *SMN* et les deux gènes télomériques qui lui sont proches, *NAIP* et *P44*, sont observées chez 68% des patients atteints de la forme sévère [31,50]. Mais des altérations (délétion ou interruption) de ces deux gènes à l'état homozygote ont été observées chez des patients sains d'un groupe contrôle. Ces données suggèrent que les altérations de *NAIP* et de *P44* seules ne sont pas impliquées dans la survenue d'une ASI, mais que leur association avec une mutation du gène *SMN* pourrait aggraver la forme clinique. Un patient atteint d'une ASI avec une délétion homozygote du gène *NAIP* présente environ cinq fois plus de risque d'avoir une forme de I qu'une forme de type II ou III [51]. Par contre, la présence ou l'absence de *NAIP* ne semble influencer

ni sur l'âge de début de la maladie, ni sur l'espérance de vie [52]. Il faut noter cependant que des délétions limitées au gène *SMN* ou des mutations intragéniques ont pu être observées chez près de 27% des patients de type I. Ceci suggère qu'il existe d'autres mécanismes à l'origine des variations phénotypiques.

5-2 Nombre du gène *SMN2* et phénotype :

Une corrélation significative est établie entre le nombre de copies du gène *SMN2* d'une part et l'âge de début de la maladie et la durée de survie d'autre part [53]. Plusieurs travaux ont rapporté des cas de sujets sains présentant une délétion homozygote du gène *SMN* [54]. Ces sujets présentent tous plusieurs copies du gène *SMN2*, ce qui suggère que l'absence du gène *SMN1* est compensée par l'expression des copies *SMN2* [55]. Les patients aux phénotypes les moins sévères présentent le plus grand nombre de copies *SMN2* [55].

En 2011, une étude [56] a montré que 70 % des sujets ASI type I ont une à deux copies du gène *SMN2*, 75 % des sujets ASI type II ont 3 copies du gène *SMN2* et 50 % des sujets ASI type III ont 4 copies du gène *SMN2*.

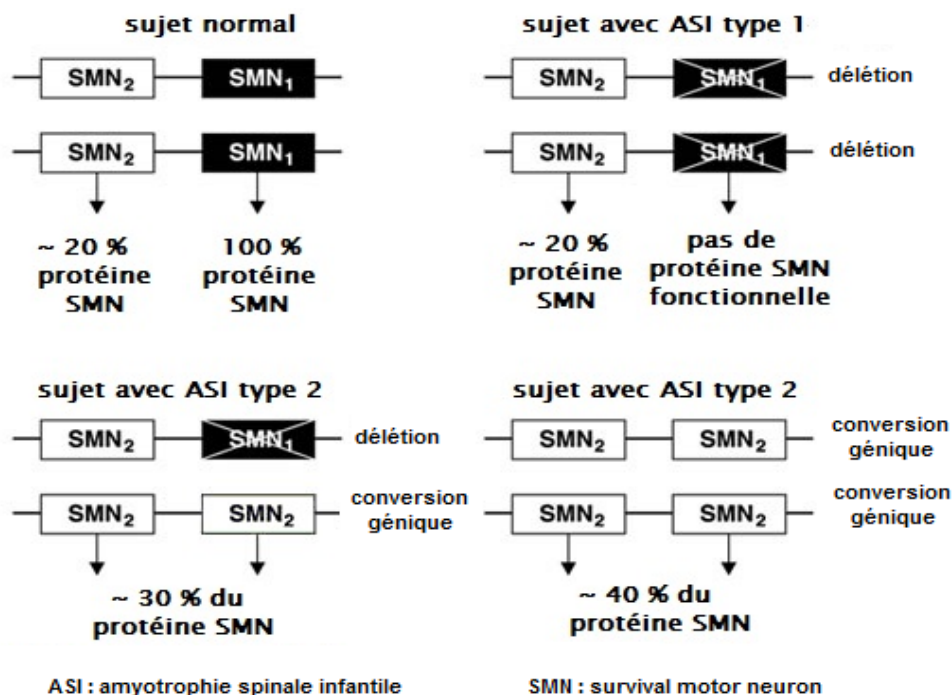


Figure 30 : Nombre de copies de gène *SMN2* et phénotype [42].

Cependant ce type de corrélation ne s'est pas révélé absolu car certains sujets malades peuvent avoir jusqu'à quatre copies *SMN2*. À l'inverse, des sujets sains avec délétion homozygote de *SMN*, ne présentent que deux copies centromériques [55]. Tout porte donc à croire que la variation du nombre de copies *SMN2* n'est pas le seul facteur impliqué dans le mécanisme de la variabilité phénotypique.

5-3 Protéine SMN et phénotype :

L'étude de corrélation entre le niveau d'expression de la protéine SMN et les phénotypes montre [39,40]:

- une réduction très importante du taux de la protéine SMN (taux de 5 à 20%) chez la totalité des patients présentant une forme sévère par rapport à une population contrôl. Cette réduction du niveau d'expression de la protéine SMN est sans rapport avec l'étendue de la délétion et l'altération des gènes *NAIP* et *P44*.
- une réduction nettement moins marquée du niveau d'expression de SMN (taux de 30 à 80%) chez 50% des patients du type II.
- un taux de protéine SMN apparemment normal chez les patients atteints du type III.
- Plus que dans les autres tissus, c'est dans la moelle épinière que le taux d'expression protéique est le plus affecté. En effet, chez les enfants atteints d'une forme sévère, le taux de protéine SMN est réduit à 1/100 de sa valeur chez l'enfant sain.

Confortant ces résultats, des analyses immunocytochimiques de fibroblastes ont montré une diminution importante du nombre de *gems* chez les enfants atteints de la forme sévère de la maladie [38]. Ces données suggèrent une forte corrélation entre la sévérité du phénotype et l'effondrement du taux d'expression de la protéine SMN dans les motoneurones.

III. Classification (tableau VII):

L'amyotrophie spinale infantile est classée cliniquement en trois types selon [4] :

- L'âge du premier symptôme.
- Les capacités fonctionnelles : basées sur les capacités de l'enfant à s'asseoir, se lever et marcher.

Tableau VII : Classification du Consortium International des amyotrophies spinales infantiles [4]

Type	I	II	III
Age de début	0-6 mois	< 18 mois	> 18 mois
Capacités	Tenue de la tête +/- Position assise absente	Position assise possible Marche absente	Marche possible
Age de décès	< 2 ans	> 2 ans	Age adulte

1. Amyotrophie spinale infantile type I :

Le type I ou la maladie de Werdnig-Hoffmann est la forme la plus sévère, qui représente 50 % des patients diagnostiqués avec ASI, apparaissant avant l'âge de 6 mois et caractérisée par l'absence d'acquisition de la station assise. L'évolution spontanée est le décès avant l'âge de 2 ans. Les patients avec type I présentent une hypotonie profonde, paralysie flasque symétrique, et souvent pas de commande de la tête. La motilité spontanée est généralement médiocre et les mouvements anti-gravités des membres ne sont généralement pas observés. Dans des formes plus graves, on note une diminution de la motilité intra-utérine. Certains de ces enfants peuvent montrer aussi des fractures osseuses congénitales [57-60].

Dans le type I, au moins 3 sous-groupes cliniques peuvent être définis en fonction de la sévérité des signes cliniques :

- a. Une faiblesse grave depuis la naissance (période néonatale), le contrôle de la tête n'est jamais acquis.

- b. L'apparition de faiblesse après la période néonatale, généralement dans les 2 mois, le contrôle de la tête n'est jamais atteint.
- c. L'apparition d'affaiblissement après la période néonatale, mais le contrôle de la tête est acquis. Certains de ces enfants peuvent s'asseoir avec soutien [61].

Cliniquement, tous les enfants avec type I montrent une combinaison d'hypotonie sévère et de faiblesse musculaire, tout en épargnant les muscles faciaux, invariablement associées à une détresse respiratoire. La faiblesse est généralement symétrique et plus proximale que distale, avec des membres inférieurs généralement plus faibles que les membres supérieurs, les réflexes ostéo-tendineux sont absents ou diminués mais la sensibilité est conservée.

L'atteinte des muscles respiratoires, d'intensité variable, est constante. Elle est habituellement évidente dès le début de la maladie. Elle entraîne une insuffisance respiratoire marquée par l'absence d'expansion thoracique, une respiration de type abdominal et un cri faible. Les déformations thoraciques, d'installation rapide, en signent la gravité.

L'atteinte bulbaire se manifeste par des fasciculations et une atrophie de la langue. Une diplégie faciale modérée, une atteinte des masticateurs et des troubles de la succion et de la déglutition peuvent exister. L'oculomotricité est habituellement épargnée.

Au cours des dernières années, il y avait des preuves que certains cas grave de type I peuvent avoir des malformations cardiaques [62,63], à type de communication intra-auriculaire et inter-ventriculaire et une possible implication du système nerveux autonome qui peut être responsable d'arythmie et de mort subite.

2. Amyotrophie spinale infantile type II :

Le type II ou amyotrophie spinale infantile intermédiaire est caractérisé par l'apparition des signes cliniques entre l'âge de 7 et 18 mois. Les patients acquièrent la capacité de s'asseoir et quelques-uns d'entre eux peuvent acquérir la position debout, mais ils ne peuvent pas acquérir la capacité de marcher de façon indépendante.

Le tableau clinique est celui d'une paraplégie ou d'une tétraplégie plus ou moins complète, les réflexes ostéo-tendineux sont absents et les tremblements des extrémités supérieures sont fréquents. Les déformations articulaires et les cyphoscolioses sont très fréquentes et peuvent se produire dans les premières années de vie.

Une faiblesse des muscles masticateurs et une déglutition faible peuvent être présents mais elles ne sont pas communs [64].

L'espérance de vie est normale chez les patients précocement pris en charge, régulièrement suivis et ayant bénéficié de mesures adaptées. Il existe, cependant, des formes de type II dans lesquelles l'atteinte respiratoire, au premier plan du tableau clinique, peut peser lourdement sur le pronostic vital.

3. Amyotrophie spinale infantile type III:

Le type III ou la maladie de Kugelberg-Welander est la forme modérée de l'ASI, survenant après l'âge de 18 mois, et elle est caractérisée par une atrophie et une faiblesse musculaire lentement progressive, symétrique, prédominant aux racines des membres inférieurs.

En général, les patients atteignent toutes les grandes étapes du développement moteur, ainsi que la marche indépendante.

Certains pourraient avoir besoin d'aide (fauteuil roulant), alors que d'autres pourraient continuer à marcher et vivre une vie d'adultes productifs avec une faiblesse musculaire mineure.

Les patients qui perdent la marche développent souvent une scoliose et d'autres problèmes de santé liés à une mauvaise mobilité comme l'obésité et l'ostéoporose [65-67].

L'espérance de vie, généralement peu affectée, dépend de la fonction respiratoire.

Dans notre série et selon cette classification, nous avons 2 cas d'amyotrophie spinale type I, 4 cas de type II et 4 cas de type III.

IV. Epidémiologie :

1. Fréquence :

Avec une incidence variante de 1/6 000 à 1/10 000 naissances selon les auteurs, l'amyotrophie spinale est, après la dystrophie musculaire de Duchenne, la maladie neuromusculaire la plus fréquente chez l'enfant [68,69]. Elle est la cause génétique de décès la plus fréquente au Maroc [73].

La prévalence du gène à l'état hétérozygote (porteur sain) est estimée entre 1/50 à 1/80 dans la population Européenne [70–72].

Au Maroc, une étude récente a montré que la fréquence des porteurs sains est estimée à 1/25 et que la prévalence est près de 1/1800 pour tous les types confondus [73], ce qui est très élevé par rapport à la population Européenne et cela à cause du taux élevé de la consanguinité au Maroc (15,25 %) [74].

Dans notre pays, elle est la cause la plus fréquente (50%) des hypotonies congénitales [75]. Dans notre série, l'ASI représentait 7,51 % des hypotonies ayant consulté au service de pédiatrie.

2. Age :

L'âge du diagnostic est variable, il varie selon le type et la sévérité de la maladie (tableau VIII).

Dans notre série, l'âge moyen du diagnostic était de 6 ans avec des extrêmes allant de 1 à 13 ans, ce qui se rapproche de l'étude faite au CHU de Casablanca [78] et celle du Chili [76].

Par contre, l'étude réalisée au Portugal [77] a rapporté que l'âge du diagnostic était entre 0 et 2 ans.

**Tableau VIII : Age du diagnostic de l'amyotrophie spinale infantile
de notre série comparé à celui de la littérature.**

Auteurs	Pays/ville	Année	Age du diagnostic
CASTIGLIONI [76]	Chili	2011	1 mois à 18 ans
PIRES [77]	Portugal	2011	0 à 2 ans
HAMZI [78]	Maroc (CHU Casa)	2012	3 mois à 8 ans
Notre série	Maroc (CHU Marrakech)	2011	1 à 13 ans

3. Sexe :

Le sexe est variable selon les séries (tableau IX), avec une prédominance du sexe masculin dans la majorité des séries rapportées avec un sexe ratio à 2 dans l'étude de Pires et al [77], et à 1.5 dans la série de *Rudnik-Schoneborn* et al [79].

Alors que d'autres séries comme Pearn et al [80] et Tonali [81] avaient rapporté une égalité de répartition de la maladie, ce qui rejoint notre étude.

Tableau IX : Comparaison du sexe ration de l'amyotrophie spinale infantile selon les études

Auteurs	Pays/ville	Année	Nombre de cas	Sexe ratio (H/F)
<i>RUDNIK-SCHONEBORN</i> [79]	Allemagne	1994	101	1.5
PIRES [77]	Portugal	2011	12	2
PEARN [80]	Angleterre	1978	15	1
TONALI [81]	Italie	1984	89	1
Notre série	Maroc (CHU Marrakech)	2011	10	1

V. Antécédents :

1. Consanguinité :

La consanguinité comme dans toutes les maladies récessives est un facteur favorisant important dans l'émergence de la maladie. Le taux de consanguinité est nettement plus élevé chez les couples ayant donné naissance à des enfants atteints de ASI par rapport aux couples

n'ayant pas d'enfants malades. Les chiffres vont de 2,5 à 7,7% pour les mariages entre apparentés à 0,2% pour une population standard [82]. Dans la série de Pearn [72], l'écart était encore plus significatif (5% à 0,1%).

Dans notre travail, la consanguinité a été retrouvée chez 4 cas, ce qui rejoint les chiffres rapportés par l'étude réalisée en Égypte [83] et celle du CHU de Constantine [84] qui étaient respectivement de 46 et 47 %.

Par contre, l'étude réalisée au CHU de Rabat a rapporté que 25 % des cas étaient consanguins [85].

2. Antécédents pathologiques :

2-1 Antécédents personnels :

Dans une étude prospective chez 5 femmes enceintes ayant déjà eu un enfant atteint, PEARN [88], a noté que la seule femme signalant une diminution des mouvements fœtaux actifs a été également la seule à donner naissance à un bébé atteint.

L'hydramnios existe, et curieusement, il n'est qu'exceptionnellement signalé dans la littérature de l'ASI. Dans la série de Ropert et Magny [89], un cas d'hydramnios a été observé parmi 5 cas d'ASI type 1.

Dans notre série, ces notions n'étaient pas mentionnées dans les dossiers.

2-2 Antécédents familiaux :

L'amyotrophie spinale est une maladie génétique ayant des conséquences lourdes, Il est important de chercher la présence ou non de cas similaires dans la famille.

Dans la série de Belarbi et al faite au CHU de Rabat [85], 23% des cas avaient des cas familiaux.

L'enquête de l'Association Française contre les Myopathies faite en France [5] a cité que 22% des patients avaient une ou plusieurs personnes dans leur famille atteintes d'amyotrophie spinale.

VI. Clinique :

1. Age de premier symptôme (tableau X):

D'après Zerres et al [87], l'âge du premier symptôme dans l'amyotrophie spinale de type 1 varie entre la naissance et l'âge de 6 mois; pour le type 2, il varie entre l'âge de 7 à 18 mois; et pour le type 3, la maladie débute après l'âge de 18 mois.

Dans la série de Sifi [84], l'âge de début du type 1 était entre la naissance et 6 mois avec une moyenne de 5 mois; pour le type 2, il était entre 8 à 18 mois avec une moyenne de 12,7 mois; et pour le type 3, il a débuté après la première année de la vie.

Dans la série de Ge et al [86], l'âge d'apparition de la maladie était entre la naissance et l'âge de 9 mois avec une moyenne de 3,1 mois pour le type 1, et il variait entre 2 à 18 mois avec une moyenne de 8,7 mois pour le type 2 et il était entre l'âge de 2 mois à 5 ans avec une moyenne de 21 mois pour le type 3.

Dans notre travail, l'âge d'apparition de la maladie était à la naissance chez les patients de type I, entre 12 à 18 mois avec une moyenne de 15 mois chez les cas type II et il variait entre 2 à 6 ans avec une moyenne de 3.3 ans chez les patients type III.

Tableau X : Age moyen du premier signe d'amyotrophie spinale infantile selon les auteurs

Auteurs	Année	Age moyen du premier symptôme		
		Type I	Type II	Type III
Ge [86]	2012	3,1 mois	8,7 mois	21 mois
SIFI [84]	2013	5 mois	12,7 mois	Sup à 12 mois
Notre série	2011	naissance	15 mois	3,3 ans

2. Premier symptôme (Tableau XI):

D'après Castiglioni et al [76], le premier signe de la maladie était :

- Hypotonie chez les malades type I.
- Incapacité à rester debout chez les patients type II.
- Chutes fréquentes lors de la marche chez les enfants type III.

Ceci se rapproche de nos résultats, le premier symptôme observé par la famille étant l'hypotonie dans les 2 cas type 1, la non acquisition de la marche chez la majorité des cas type 2 et les troubles de la marche chez la plupart des cas type 3.

Tableau XI : Premier signe d'amyotrophie spinale infantile selon les auteurs

Auteurs	Année	Type I	Type II	Type III
PIRES [77]	2011	Hypotonie	Faiblesse musculaire	Trouble de la marche
CASTIGLIONI [76]	2011	Hypotonie	Incapacité à rester debout	Trouble de la marche
SIFI [84]	2013	Hypotonie	Retard de développement psychomoteur	Trouble de la marche
Notre série	2011	Hypotonie	Non acquisition de la marche	Trouble de la marche

3. Motif de consultation :

Selon SHAWKY et al [83], les plaintes les plus communes étaient les infections respiratoires récurrentes, l'hypotonie et la faiblesse musculaire chez tous les patients de type I (67,5%), suivies de l'incapacité à marcher chez tous les patients de type II (27,3%), et l'impotence fonctionnelle et la difficulté à marcher chez tous les patients de type III (5,2%).

Dans notre série, le motif de consultation le plus fréquent était l'impotence fonctionnelle des membres inférieurs chez 6 cas de type II et III suivie de la détresse respiratoire présente chez 3 cas de type I et II.

4. Profil clinique :

4-1 Hypotonie :

Elle est constante dans le type I [90], généralisée, symétrique, donnant l'aspect d'un enfant mou (figure 31).

a. Tonus de repos :

L'inspection est d'emblée évocatrice : l'enfant repose inerte sur la table d'examen, cuisse en abduction et rotation externe, jambes fléchies, la tête repose sur le côté, les membres supérieurs sont soit fléchis et reposent sur leur face postérieure, soit étendus le long du corps [91].

b. Tonus passif :

Lorsqu'on examine l'enfant, c'est la sensation en « poupée de chiffon » qui est souvent ressentie. A l'épreuve du tiré assise, la tête du nourrisson reste pendante en arrière, sans aucune amorce de flexion de la nuque. A l'inverse en position assise, il n'existe aucun réflexe de redressement de la tête qui « dodeline » latéralement.

Mis en décubitus ventral, on ne note là non plus aucun redressement de la tête qui reste posée latéralement sur le lit.

Les segments de membres soulevés au dessus de l'enfant peuvent retomber inertes sur celui-ci [91].

Il faut rechercher deux signes pour confirmer l'hypotonie :

b-1 Ballant musculaire :

Se recherche surtout au niveau des extrémités : mains et pieds, mais aussi au niveau de la jambe et de l'avant bras. On secoue doucement l'avant-bras ou la jambe en observant l'amplitude des mouvements de la main ou du pied. Un relâchement musculaire complet est nécessaire mais est souvent bien difficile à obtenir chez le tout petit [93].

b-2 Hyperextensibilité articulaire [92] :

Elle est plus ou moins marquée selon l'intensité de l'hypotonie. Chez le nouveau-né, les manœuvres classiques de l'écharpe (main sur l'épaule opposée) et du talon-oreille, normalement impossibles, sont réalisables sans effort. La flexion dorsale de la main sur l'avant bras est augmentée, pouvant dans les cas extrêmes toucher l'avant bras. La flexion du bassin sur le rachis est accentuée. Enfin, il faut rechercher une luxation de la hanche par la manœuvre du ressaut.

Chez l'enfant plus grand, on testera l'hyperextensibilité par la recherche de l'angle d'abduction des cuisses, genoux fléchis ; on pratiquera l'épreuve du rapprochement postérieur des deux coudes, on appréciera l'angle de flexion dorsale et palmaire des mains.



Figure 31 : Attitude d'un nourrisson hypotonique [91].

c. Tonus actif [91]:

Ce sont souvent des nouveau-nés qui crient peu, qui boivent avec lenteur. Chez le nourrisson et l'enfant plus grand, la même hypoactivité motrice et le manque d'initiative motrice sont notés.

Dans notre série, l'hypotonie était retrouvée chez 8 cas.

4-2 Faiblesse musculaire :

Elle résulte d'un déficit de type périphérique, moteur pur, d'installation brutale ou progressive, d'évolution rapide ou progressive, réalisant le tableau de paralysie flasque [5].

Au début, il s'agit d'une réduction des mouvements spontanés et/ou d'un retard ou d'une régression du développement moteur du nourrisson. Puis, une faiblesse musculaire bilatérale et symétrique s'installe plus ou moins rapidement. L'atteinte commence habituellement par les muscles du bassin, des lombes et des cuisses, puis s'étend à ceux du tronc (muscles para-vertébraux et muscles respiratoires), de la ceinture scapulaire, de la nuque et du cou, des bras, des avant-bras, des jambes, des mains et des pieds. L'atteinte de la ceinture pelvienne est le plus souvent inaugurale de la maladie, mais le début peut aussi affecter les muscles de la nuque avant de s'étendre au tronc et aux membres [5].

Les muscles innervés par les nerfs crâniens peuvent aussi être touchés.

a. Atteinte des membres [94]

Le déficit est proximal, bilatéral et symétrique. Il est plus marqué aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs. Il réalise dans son expression maximale un tableau de tétraplégie flasque. L'enfant est couché sur le dos, membres inférieurs reposant sur le plan du lit, cuisses en flexion-abduction-rotation externe, genoux en flexion, pied en équin, bras en rotation interne, coudes en flexion, avant-bras en pronation. Cette attitude dite en « grenouille » ou en « batracien » est très caractéristique de la maladie (figure 32).

L'atteinte des muscles distaux est plus modérée, ce qui permet à l'enfant de bouger les pieds et surtout les mains.

Dans notre série, une diminution des forces musculaires était notée chez 6 cas.



Figure 32 : Attitude en grenouille trouvé chez les enfants malades [91].

b. Atteinte du tronc [94]:

Les muscles intercostaux, abdominaux et spinaux sont atteints d'emblée. Le diaphragme est respecté au début mais peut être touché secondairement.

La paralysie des muscles intercostaux entraîne à l'inspiration une dépression de la cage thoracique, un creusement des espaces intercostaux et un évasement de la base du thorax. À chaque mouvement inspiratoire, l'abdomen se gonfle comme un ballon, réalisant cette respiration dite paradoxale très évocatrice. Les muscles intercostaux se rétractent progressivement. Le syndrome restrictif s'aggrave, majorant ainsi le retard de croissance thoraco-pulmonaire et alvéolaire.

L'atteinte des muscles abdominaux et spinaux entraîne, lorsqu'elle est massive, une grande hypotonie du tronc. La paralysie des muscles abdominaux se traduit par une faiblesse de la toux et du cri.

La paralysie des muscles spinaux, responsable d'un effondrement du tronc, participe avec celle des intercostaux à la constitution et au développement d'une cyphoscoliose.

c. Atteinte de la tête et du cou :

La paralysie des muscles cervicaux est habituelle [95]. Elle entraîne la perte de la tenue de la tête récemment acquise. Ultérieurement, la tête étant spontanément tournée sur le côté, les muscles trapèzes et sterno-cléido-mastoïdiens se rétractent entraînant une limitation de la mobilité passive de la tête et du cou.

4-3 Amyotrophie [5]:

L'amyotrophie (figure 33), symétrique, d'intensité variable, prédomine au niveau des racines des quatre membres et des cuisses, parfois difficile à mettre en évidence en raison de l'importance du panicule adipeux sous-cutané. Sa répartition est superposable à celle de la faiblesse musculaire : ceinture pelvienne, cuisses, épaules, bras. L'atrophie des avant-bras se développe plus tard ; elle est habituellement plus prononcée sur les fléchisseurs que sur les extenseurs. À un stade plus tardif, on peut noter une atrophie prononcée des muscles thénariens et hypothénariens. Contrastant avec une atrophie frappante au niveau des racines des quatre membres et des cuisses, l'hypertrophie musculaire peut faire égarer le diagnostic. Elle est localisée, comme dans la dystrophie musculaire de Duchenne, au niveau des mollets et/ou plus rarement des fessiers.

Dans notre série, 3 cas présentaient une amyotrophie.

L'hypertrophie des mollets est retrouvée chez 25% des malades examinés, surtout des garçons, atteints d'une forme à début juvénile [96]. Pour Brooke [97], il s'agit d'une pseudo-hypertrophie (20% des cas), différente de celle observée chez les enfants atteints de la dystrophie de Duchenne comme l'attestent les biopsies musculaires pratiquées chez les enfants atteints de type 3 de la maladie présentant une hypertrophie massive des mollets.

Dans notre série, une hypertrophie des mollets était observée chez un seul cas (observation n°1).



Figure 33 : Amyotrophie sévère chez un enfant suivi pour ASI [5].

4-4 Réflexes ostéo-tendineux :

Les réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs sont précocement abolis ou diminués chez 90% des patients examinés [96]. Les réflexes rotuliens sont les premiers à disparaître. L'aréflexie s'étend ensuite à tout le membre inférieur et aux membres supérieurs.

Les réflexes achilléens et ceux des membres supérieurs sont fréquemment présents au premier examen. Les réflexes idiomusculaires sont conservés.

Dans quelques rares cas, les réflexes ostéo-tendineux sont vifs [97] et les cutanés plantaires en extension [98,99] malgré une faiblesse musculaire très accentuée.

Dans notre série, les ROT étaient abolis ou diminués chez tous nos patients.

4-5 Rétractions musculo-tendineuses :

Favorisées par la pesanteur et l'absence de prise en charge, les rétractions musculo-tendineuses résultent de la paralysie et de l'hypotonie. Elles siègent au niveau du muscle ou du groupe musculaire le moins faible et le moins hypotonique [5].

Aux membres inférieurs, les rétractions intéressent les fléchisseurs de hanche et de genou entraînant un flexum au niveau de ces articulations. Aux pieds, les fléchisseurs plantaires se rétractent et, aidés par la pesanteur, entraînent la cheville en varus équin. Parfois la cheville est déformée en valgus équin [100].

Au thorax, ce sont les muscles intercostaux qui se rétractent et brident l'expansion thoracique. Les articulations costo-vertébrales et sterno-costales s'enraidissent. La cage

thoracique devient rigide et se déforme.

Au rachis, les rétractions, volontiers asymétriques, intéressent les muscles para-vertébraux. Conjugées à celles des muscles de la hanche, ces rétractions entraînent un déséquilibre de la statique rachidienne et une bascule du bassin [101].

Aux membres supérieurs, les fléchisseurs des poignets et les pronateurs des avant-bras se rétractent, et fixent les mains en flexion-adduction. La déformation des membres supérieurs en «nageoires de phoque » est très caractéristique de la maladie.

Dans notre série, six cas avaient des déformations du rachis, du thorax ou des membres liées à ces rétractions.

4-6 Fasciculations :

Les fasciculations sont fréquentes. Elles sont observées sur les muscles des épaules et des hanches et sont plus perceptibles chez l'adolescent et l'adulte jeune [97]. Elles sont évidentes dans 50% des cas [96]. Elles sont difficiles à observer lorsque le panicule adipeux est développé. Les fasciculations 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.

Les fasciculations linguales ont une signification pronostique fâcheuse, ils sont la preuve de l'atteinte des nerfs crâniens.

Chez nos patients, un seul cas présentait des fasciculations linguales.

4-7 Paires crâniennes :

La dégénérescence peut toucher les noyaux moteurs bulbaires des nerfs crâniens. Certains noyaux sont plus souvent touchés que d'autres [102].

- L'atteinte du noyau du nerf trijumeau (V) entraîne une amyotrophie et une faiblesse des masséters avec gêne plus ou moins importante à la mastication. Le trismus avec impossibilité d'ouvrir la bouche peut être rencontré.
- L'atteinte du noyau du nerf facial (VII) se traduit par une faiblesse des muscles de la

face réalisant un aspect caractéristique : faciès peu expressif, bouche ouverte, paupières parfois tombantes, mimique pauvre, voir amimie.

- L'atteinte du noyau du nerf glosso-pharyngien (IX) entraîne des troubles de la déglutition à type de fausses-routes responsables de pneumopathies à répétition. La stase salivaire avec encombrement oropharyngé est fréquente.
- L'atteinte du noyau ambigu du nerf pneumogastrique (X) se traduit par une diminution de la motricité du voile du palais.
- L'atteinte du nerf grand hypoglosse (XII) se traduit par des fasciculations et une atrophie linguale.
- Les noyaux des nerfs oculomoteurs (III, IV, VI) sont habituellement respectés. Dans les formes très sévères, on note des mouvements oculaires fins et nyctalopies qui pourraient être des fibrillations.

Dans notre série, l'examen des paires crâniennes de nos malades n'a objectivé aucune anomalie.

4-8 Signes dermatologiques [5]:

La peau est souvent fragile, devient rouge et tuméfiée à la moindre agression (dermographisme). Le tissu cellulaire sous-cutané est fréquemment infiltré et douloureux (cellulite) et masque souvent une importante amyotrophie sous-jacente.

Des plaques érythémateuses peuvent apparaître spontanément ou être déclenchées par des émotions. L'hypersudation est fréquente, particulièrement au niveau des extrémités. Chez le tout-petit, elle peut causer ou aggraver une déshydratation [103]. Les zones d'appui sont souvent le siège de douleurs et de rougeurs. La menace d'escarre peut évoluer vers l'escarre constituée, malgré l'absence d'atteinte sensitive.

Aucun de nos patients n'avait présenté de signes dermatologiques.

4-9 Signes cardio-vasculaires :

La maladie n'atteint pas directement le myocarde. Une insuffisance ventriculaire droite peut cependant être générée par l'insuffisance respiratoire chronique [104].

Des troubles du rythme cardiaque en rapport avec une atteinte du tronc cérébral sont d'autant plus sévères que l'atteinte est précoce. La tachycardie paroxystique est plus fréquente que la bradycardie. Ces signes de dysautonomie peuvent entraîner une mort subite, par arrêt cardiaque cause de décès la plus fréquente [61]. L'ECG doit être fait régulièrement à chaque examen. La surveillance par Holter est indiquée en cas de besoin [104].

Les troubles circulatoires avec risque d'œdème sont liés à l'immobilisation et à la faiblesse du retour veineux et lymphatique [105].

L'examen cardio-vasculaire de nos patients n'a noté aucune anomalie.

4-10 Signes endocriniens :

Une pilosité pubienne précoce est retrouvée chez 14% des enfants atteints de ASI toutes formes confondues. Elle survient avant 8 ans chez les filles et 10 ans chez les garçons. Observé dans les formes de type I et II, ce trouble isolé est d'origine hypothalamique avec augmentation des androgènes surrénaliens. Il traduit l'extension à l'hypothalamus du processus dégénératif [104]. Il est généralement corrélé à une évolution scoliootique grave [106].

Chez les garçons, la cryptorchidie est fréquemment rencontrée. Le taux de gonadotrophines est diminué. Avant d'opérer l'enfant, un traitement par gonadotrophines est souhaitable [104]

Dans notre série, aucune anomalie endocrinienne n'a été notée.

4-11 Signes négatifs :

- Il n'existe aucun trouble sensitif, aucun signe pyramidal ou cérébelleux, et il n'y a pas de convulsions [5].
- Les fonctions cognitives sont épargnées par la maladie et paraissent même, dans la majorité des cas, supérieures à la normale [107].

Les capacités langagières évaluées chez 20 enfants atteints de la forme intermédiaire (type 2) étaient nettement supérieures à celles des enfants de leur âge (groupe témoin de 20 enfants sains dans les mêmes tranches d'âge) [107].

VII. Profil paraclinique :

1. Créatine phosphokinase (CPK) :

C'est une enzyme dimérique hétérogène douée d'une activité importante dans le métabolisme énergétique, présentant des formes cytoplasmiques et mitochondriales. Elle est présente dans de nombreux organes et son rôle est de reconstituer les réserves en ATP, utilisables par la cellule. Il existe une isoenzyme mitochondriale et trois isoenzymes cytosoliques, la CK-MM (présente dans le muscle strié), la CK-BB (présente dans le cerveau) et la CK-MB (présente dans le myocarde) [108]. Sa présence dans le sang, permet d'aider au diagnostic d'atteinte musculaire, cardiaque, cérébrale, essentiellement et indépendamment de son étiologie. Sa valeur normale varie entre 0 et 195 UI /l [109].

Le taux de la CPK, dans l'amyotrophie spinale infantile, est normal ou légèrement augmenté. Le dosage de cet enzyme chez ces enfants est pratiqué pour écarter les étiologies d'origines musculaires (myopathies) [110].

Dans notre série, les CPK réalisées chez 6 cas, étaient normales chez 5 et légèrement augmentées chez un cas.

2. Biopsie musculaire :

La biopsie musculaire est de moins en moins pratiquée depuis l'avènement du test génétique. Elle peut être d'un apport intéressant pour distinguer une ASI d'une myopathie congénitale [111].

Technique :

Le prélèvement est fait sur un muscle atteint en dehors des zones de pression, des zones traumatisées ou immobilisées. En pratique il s'agit le plus souvent du quadriceps ou du deltoïde. La biopsie doit être faite au minimum 15 jours après l'EMG.

Le prélèvement est fait en respectant le sens des fibres et en évitant tout écrasement ou déchirure.

- un bloc est fixé au formol puis inclus en paraffine pour étude histologique.
- le deuxième bloc est congelé sans fixation et permet les études histo-enzymologiques complétées éventuellement par des études biochimiques et immuno-cytochimiques.
- le troisième bloc fixé au glutaraldéhyde, est destiné à l'étude en microscopie électronique si nécessaire.

C'est un examen peu douloureux, habituellement pratiqué sous anesthésie locale. Certaines équipes pratiquent la biopsie à l'aiguille.

Les résultats sont délicats à interpréter en raison de l'immaturation du système musculaire chez le jeune enfant. Elle montre des lésions typiques de dénervation: faisceaux de fibres atrophiques avoisinant des fibres musculaires hypertrophiques avec absence d'infiltration graisseuse (figure 34).

L'étude histochimique met en évidence des altérations portant essentiellement sur les fibres de type 1 dans les formes de types 1 et 2. Cet aspect est nettement différent de celui trouvé dans le type 3 qui se caractérise par une nette prédominance des fibres de type 2 [112].

La biopsie montre parfois une atrophie diffuse des fibres. Parfois, la biopsie est normale au début de la maladie [5].

Chez nos patients, la biopsie musculaire n'a été réalisée chez aucun malade.

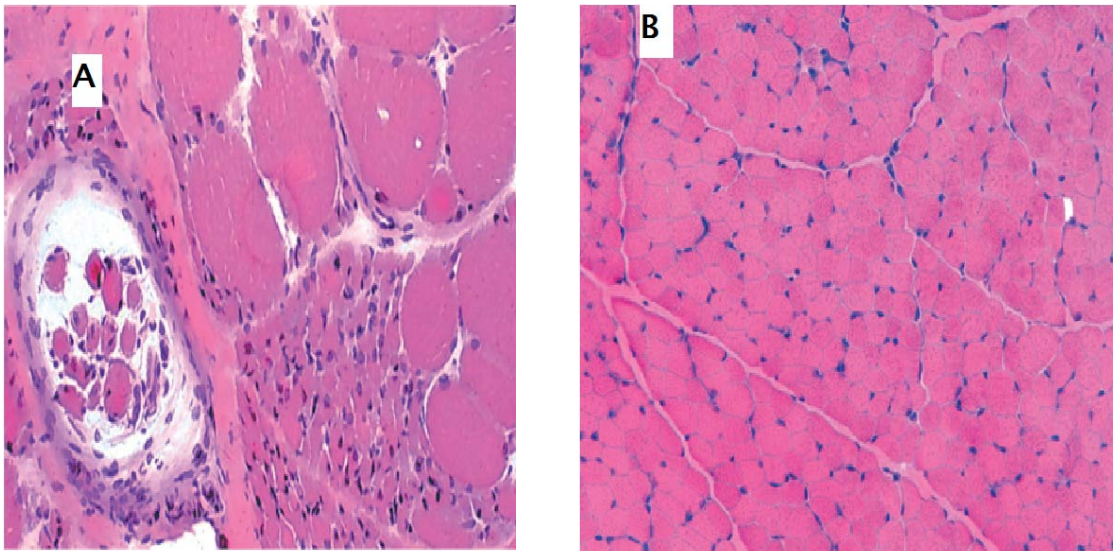


Figure 34 : (A) aspect de muscle d'un patient suivi pour ASI (B) aspect de muscle normal [113].

3. Electromyogramme :

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 de vitesse de conduction nerveuse normale [114].

Dans la stratégie diagnostique de l'ASI, 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.

Technique :

L'EMG (figure 35) se déroule en deux phases : une phase de détection au cours de laquelle est recueilli un tracé ou électromyogramme et une phase de stimulo-détection qui permet de mesurer les vitesses de conduction motrice et/ou sensitive (VCNM/S).

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. Le tracé, caractéristique, permet d'affirmer la nature neurogène de l'atteinte [5].

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 [115]. 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, 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 [115].

Les vitesses de conduction nerveuse motrice et sensitive (VCNM/S) sont habituellement normales. Hausmanowa [115] retrouve des vitesses de conduction motrice légèrement ralenties dans 30% des cas. Ce ralentissement affecterait plutôt la partie proximale du nerf. Pour Moosa [116], les vitesses de conduction motrice seraient accélérées dans 75% des cas. Ce ralentissement affecterait autant la partie proximale que la partie distale du nerf [117].

Dans notre série, l'EMG fait chez 5 malades, a confirmé l'origine neurogène chez 4 cas.

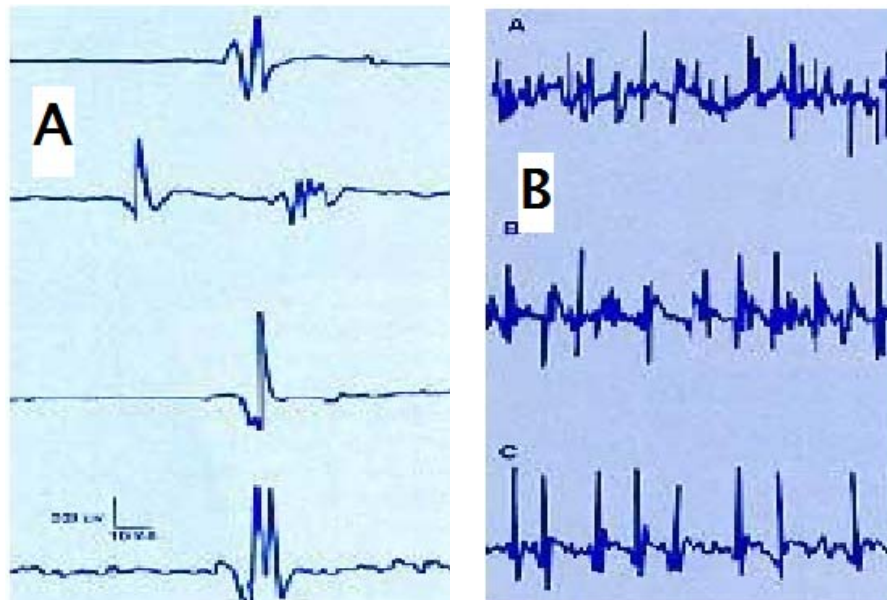


Figure 35 : (A) Electromyogramme d'un patient atteint d'ASI (B) EMG normal [118].

4. Etude moléculaire :

Le diagnostic d'ASI étant avant tout clinique, le diagnostic génétique est le plus sûr moyen pour le diagnostic de certitude. Sa pratique est généralisée et quasi systématique dès que la clinique est évocatrice.

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 [75].

Il est ainsi possible de confirmer le diagnostic clinique, en évitant la biopsie musculaire et les examens électriques et d'accéder plus facilement, plus rapidement et plus sûrement au diagnostic et à une prise en charge adaptée et au conseil génétique adéquat.

Techniques :

L'acide désoxyribonucléique (ADN) génomique est extrait à partir de 3 ml de sang périphérique prélevé sur un tube EDTA (acide éthylène diamine tétracétique). La PCR est utilisée essentiellement pour amplifier une ou plusieurs régions génomiques spécifiques afin de générer suffisamment de matériel pour des analyses subséquentes. L'ADN amplifié est digéré ensuite par une enzyme de restriction qui peut reconnaître et couper l'ADN où une courte séquence spécifique, dans un processus connu sous le nom de restriction. La recherche de la délétion de l'exon 7 du gène *SMNt* a été réalisée par la technique de réaction de polymérisation en chaîne suivie d'une digestion enzymatique (PCR-RFLP), au niveau de la copie centromérique du gène *SMN* d'un site artificiel de restriction pour l'enzyme *DraI*. Les produits d'amplification sont contrôlés sur un gel d'agarose à 2 %. La taille attendue de l'amplimère est de 235 Pb. Les produits de PCR sont ensuite digérés par l'enzyme de restriction *DraI* qui reconnaît deux sites au niveau de la séquence amplifiée : un site commun aux deux copies *SMNt* et *SMNc* et le site créé artificiellement au niveau de l'exon 7 de *SMNc* permettant de différencier les deux copies du gène *SMN*.

Le diagnostic est confirmé lorsqu'on observe dans le gène *SMN1* : une délétion

homozygote du gène *SMN1* (figure 36). Une délétion hétérozygote *SMN1* n'élimine pas le diagnostic et nécessite la recherche d'une mutation ponctuelle [45].

La PCR a objectivé la délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN1* chez tous nos patients.

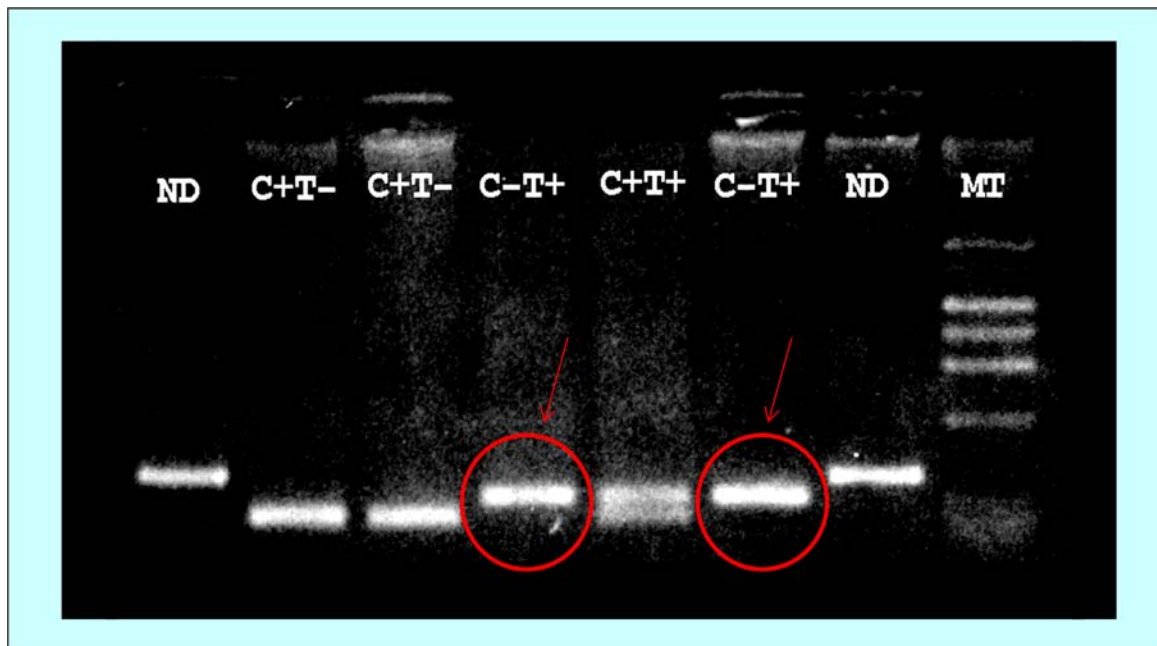


Figure 36 : Délétion de l'exon 7 du gène *SMN1* (C-T+) [45].

VIII. Diagnostic positif :

D'après Zerres et Davis, les critères diagnostiques des amyotrophies spinales sont [1] :

1. Critères cliniques

1.1. Âge de début :

- ASI de type I ou forme sévère : début entre période néonatale et 6 mois.
- ASI de type II ou forme intermédiaire : début entre le 6^{ème} et le 18^{ème} mois.
- ASI de type III ou forme modérée : début après l'âge de 18 mois.

1.2.Faiblesse musculaire :

- Inclusion : Faiblesse du tronc et des membres à prédominance proximale, symétrique, affectant les membres inférieurs plus que les membres supérieurs.
- Exclusion : Atteinte des muscles extra-oculaires, du diaphragme et du myocarde ou atteinte faciale importante.

1.3.Autres signes associés

- Inclusion : Fasciculations de la langue et tremblement des mains.

N.B : Le tremblement des mains est fréquemment observé dans les ASI de type 2 et 3.

- Exclusion : Atteinte du système nerveux central ou / et troubles sensoriels.

1.4.Evolution :

- Développement moteur dans les ASI :
 - La position assise autonome est impossible chez les enfants atteints d'une ASI de type I.
 - La position debout et la marche sans aide sont impossibles chez les enfants atteints d'une ASI de type II.
 - La marche est acquise dans les ASI de type III.
- Espérance de vie des enfants ASI est :
 - Inférieure à 2 ans chez la plupart des enfants atteints d'une ASI de type I.
 - Survie à l'adolescence ou même à l'âge adulte fréquente chez les enfants atteints d'une ASI de type II.
 - Le plus souvent normale dans la ASI de type III.

2. Critères paracliniques

2-1 Biologie moléculaire

- Inclusion : La délétion ou la mutation homozygote du gène SMN télomérique (SMNt) en présence de symptômes cliniques permet de poser le diagnostic d'amyotrophie spinale.
- Exclusion : La présence à l'état homozygote du gène SMNt est un argument fort contre le diagnostic d'ASI.

NB : En cas de délétion ou de mutation du gène *SMNt*, l'EMG et la biopsie musculaire sont inutiles.

2-2 Biochimie

Les CPK sont habituellement normales ou légèrement élevées.

2-3 Electrophysiologie

- Inclusion : Activité spontanée anormale à type de fibrillations, d'ondes pointues positives et de fasciculations et la durée moyenne et l'amplitude des potentiels d'unité motrice sont augmentées.
- Exclusion : Vitesses de conduction nerveuse motrice (VCNM) dans les ASI de types II et III inférieures à 70% de leur valeur limite inférieure ou une anomalie des potentiels d'action sensitifs dans les ASI de types II et III.

IX. Diagnostics différentiels (tableau XII):

1. Devant une hypotonie du nouveau-né et du nourrisson :

1.1. Myopathies congénitales [119]

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. Le diagnostic repose sur la découverte, à la biopsie musculaire, d'anomalies ultrastructurales.

1.2. Dystrophies musculaires congénitales [120]

C'est un groupe de maladies, caractérisées par une hypotonie et une faiblesse musculaire. Le diagnostic repose sur l'aspect myogène de l'EMG, et l'aspect dystrophique à la biopsie musculaire. La transmission est autosomique récessive.

1.3. Dystrophie myotonique congénitale [121]

Elle est évoquée devant une hypotonie néonatale avec pieds bots, voire une arthrogrypose, un aspect caractéristique du visage (faciès amimique allongé, avec une bouche en forme triangulaire). Des troubles de la succion et de la déglutition, une détresse respiratoire font habituellement partie du tableau. La maladie se transmet sur un mode autosomique dominant. Le taux de CPK est normal.

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. Myopathies métaboliques [122]

Elles réalisent une hypotonie et une faiblesse musculaire généralisée s'accompagnant d'une cardiomyopathie, d'une hépatomégalie et d'une macroglossie. La transmission est autosomique récessive. Les CPK peuvent être très augmentées, l'ECG est anormal : raccourcissement de l'espace PR, grands complexes QRS et signes d'hypertrophie ventriculaire. Le diagnostic est confirmé par la déficience enzymatique.

1.5. Cytopathies mitochondriales [123]

Elles réalisent une hypotonie globale avec atteinte multiviscérale et parfois une cardiomyopathie. L'évolution peut être marquée par une régression psychomotrice et une

cassure de la courbe de poids. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et biochimiques.

1.6. Maladies de la jonction neuromusculaire

a. Myasthénie néonatale [124]

Elle survient chez des nouveau-nés de mère myasthénique. Apparaissant dans les heures qui suivent la naissance, elle se caractérise par une atteinte des muscles de la face, de l'oculomotricité (ptosis, ophtalmoplégie), de la déglutition et de la respiration. Les troubles sont résolutifs en deux à trois semaines. La guérison est sans séquelles et sans récurrence. Le diagnostic est confirmé par le dosage des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine chez le nouveau-né et la mère.

b. Syndromes myasthéniques congénitaux [125]

Hypotonie généralisée, une insuffisance respiratoire, des troubles de la déglutition et une laryngomalacie. Le reflux gastro-œsophagien est constant. 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. Botulisme infantile [126]

Très rare, le botulisme infantile se manifeste dans un contexte infectieux par une hypotonie aiguë, une faiblesse musculaire, une constipation, un ptosis et une dysphagie. Une mydriase et une aréflexie pupillaire à la lumière traduisent une atteinte du système nerveux autonome. L'EMG, caractéristique, montre des anomalies témoignant d'un trouble présynaptique de la libération d'acétylcholine. Le diagnostic est bactériologique.

1.8. Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices congénitales [127]

Elles 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. L'EMG montre un effondrement des vitesses de conduction. La biopsie musculaire montre une

atrophie de dénervation. La biopsie nerveuse montre une réduction de la densité des fibres myéliniques et parfois une absence de myéline sur les fibres de grand diamètre, sans réaction schwannienne. L'étude génétique dans un contexte familial peut mettre en évidence une anomalie génétique connue.

1.9. L'infirmité motrice cérébrale [128]

L'hypotonie axiale associée à une hypertonie des membres, un mauvais contact oculaire chez un enfant peu éveillé, font évoquer une encéphalopathie anoxo-ischémique. L'étiologie de cette maladie est due à des lésions cérébrales fixées, irréversibles, survenant le plus souvent dans la période anténatale ou périnatale.

1.10. Tétraplégie par ischémie médullaire anté ou périnatale [91]

Le tableau clinique est celui d'une tétraplégie flasque sensitivomotrice, aréflexique, respectant le diaphragme. Les réflexes cutanés abdominaux sont abolis. La respiration est de type abdominal. L'atteinte de l'appareil vésico-sphinctérien se traduit par une rétention ou une incontinence urinaire. Les troubles végétatifs se traduisent par une abolition de la sudation dans le territoire sous-lésionnel. Le diagnostic repose sur l'IRM.

1.11. Syndrome de Prader-Willi [129]

Il 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 visage est serré, le front haut, les yeux en amandes, la bouche petite et triangulaire. L'hypotonie disparaît progressivement. L'enfant acquiert lentement les différentes étapes du développement moteur et la marche est en règle possible, après l'âge de 2 ans.

1.12. Hypotonie congénitale bénigne [91]

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. La

motricité spontanée est présente mais diminuée. Les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques. L'examen neurologique est normal. L'électromyogramme et la biopsie musculaire sont normaux. La récupération complète est possible mais lente.

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

2.1. Poliomyélite antérieure aiguë [130]

Elle se manifeste par une atteinte paralytique d'installation brutale dans un tableau de fièvre et de syndrome méningé précédé quelques jours avant par une pharyngite et parfois une gastro-entérite. En quelques jours l'atteinte est maximale. Les paralysies sont flasques, asymétriques et l'amyotrophie s'installe très rapidement. Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis. Il n'y a pas d'atteinte sensitive. La fonction respiratoire est menacée par la paralysie des muscles respiratoires (diaphragme, intercostaux), des abdominaux, des muscles vélopharyngiens et par l'atteinte des centres de commande du tronc cérébral.

Les examens complémentaires montrent un LCR toujours anormal avec réaction cellulaire lymphocytaire.

2.2. Polyradiculonévrite aiguë de Guillain-Barré [131]

La maladie peut survenir dès l'âge d'un an. Elle débute souvent quelques jours après une maladie infectieuse respiratoire, gastro-intestinale. Ce début est marqué par des troubles de la marche, des paresthésies et des douleurs. Les paralysies s'installent aux membres inférieurs, s'étendent progressivement au tronc, aux membres supérieurs, à la nuque, à la face et au pharynx. Au bout de une à trois semaines, elles demeurent en plateau durant une à plusieurs semaines. Elles réalisent alors une tétraplégie flasque à prédominance distale avec des douleurs parfois intenses à la mobilisation, à la palpation et à la manœuvre de Lasègue. La respiration est de type abdominal. La toux est faible. Les troubles de la déglutition avec encombrement pharyngé sont fréquents.

L'atteinte du système nerveux végétatif se traduit par une tachycardie ou une bradycardie avec malaise et des troubles tensionnels à type d'hypertension ou d'hypotension orthostatique.

L'évolution est, en règle, favorable. La maladie est régressive en quelques semaines, parfois en quelques mois. Le diagnostic repose sur la mise en évidence au niveau du LCR d'une dissociation albumino-cytologique caractéristique de la maladie et sur l'effondrement des vitesses de conduction nerveuse motrice et sensitive à l'EMG.

2.3. Dystrophie neuro-axonale infantile [132]

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. Le déficit moteur est rarement au premier plan du tableau clinique.

À l'EMG, le tracé est de type neurogène et les vitesses de conduction nerveuse sont normales. L'évolution est sévère et le décès survient dans la quasi-totalité des cas avant l'âge de 10 ans.

2.4. Myélopathie aiguë [133]

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. Le déficit moteur s'étend quelquefois aux membres supérieurs. L'atteinte est maximale réalisant en quelques jours un syndrome pyramidal prédominant aux membres inférieurs avec troubles sensitifs à type d'anesthésie thermo-algique à limite supérieure nette. Des troubles vésico-sphinctériens à type d'incontinence ou de rétention complètent ce tableau. Parfois, la paralysie d'installation brutale reste flasque, avec abolition des réflexes ostéo-tendineux et cutanés évoquant une myélite aiguë transverse.

L'évolution est variable. La guérison est de règle, avec des séquelles plus ou moins importantes.

2.5. Myosite virale [134]

La myosite aiguë réalise un tableau de myalgies et de déficit moteur modéré touchant essentiellement les muscles de la loge postérieure de la jambe.

La CPK est élevée. L'évolution est habituellement bénigne, la guérison est spontanée et rapide.

3. Devant des troubles de la marche :

3.1. Dystrophie musculaire de Duchenne [135]

La maladie affecte les garçons au cours des trois premières années de la vie et débute habituellement après l'acquisition de la marche. Cette dernière devient de plus en plus maladroite. Les chutes fréquentes attirent l'attention de l'entourage. La montée et la descente d'escalier sont de plus en plus difficiles.

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.

L'évolution se fait 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.

La CPK est très élevée et peut 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.

3.2. Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices (maladies de Charcot-Marie-Tooth) [136]

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. Les troubles sensitifs, souvent difficiles à mettre en évidence, affectent la sensibilité tactile et la sensibilité profonde.

Les vitesses de conduction nerveuse motrice et sensitive sont effondrées dans les formes myéliniques. Les latences distales sont augmentées. Dans les formes axonales, l'atteinte neurogène constante et franche, prédomine en distal. Les vitesses de conduction nerveuse motrice et sensitive ainsi que les latences distales sont normales ou faiblement altérées dans les formes évoluées.

L'étude en biologie moléculaire chez le patient, ses parents et sa fratrie permet de confirmer le diagnostic.

3.3. Sclérose latérale amyotrophique juvénile [137]

Elle débute dans l'enfance ou l'adolescence par des troubles de la marche. Le déficit moteur périphérique est diffus. L'amyotrophie prédomine au niveau distal. Les réflexes ostéo-tendineux conservés sont rarement vifs. Un signe de Babinski bilatéral est souvent rencontré et permet d'évoquer le diagnostic. La sensibilité est préservée. L'EMG montre un tracé neurogène et des vitesses de conduction nerveuse normales. Le pronostic est péjoratif.

Tableau XII : Tableau récapitulatif des diagnostics différentiels.

Tableau clinique	Diagnostic différentiel
Devant une hypotonie du nouveau-né et du nourrisson	<p>Myopathies congénitales Dystrophies musculaires congénitales Dystrophie myotonique congénitale Myopathies métaboliques Cytopathies mitochondriales Myasthénie néonatale Syndromes myasthéniques congénitaux Botulisme infantile Neuropathie héréditaires sensitivo-motrices congénitales Infirmité motrice cérébrale Tétraplégie par ischémie médullaire anté et périnatale Syndrome de Prader-Willi Hypotonie congénitale bénigne</p>
Devant des paralysies extensives d'installation rapide chez un enfant de moins de 2 ans	<p>Poliomyélite antérieure aigue Polyradiculonévrite aigue de guillan-barré Dystrophie neuro-axonale infantile Myélopathie aigue Myosie virale</p>
Devant des troubles de la marche	<p>Dystrophie musculaire de duchenne Maladie de Charcot-Marie-Tooth Sclérose latérale amyotrophique juvénile</p>

X. Evolution :

L'amyotrophie spinale infantile est une maladie chronique, et en absence de prise en charge adéquate, il y a une tendance à l'aggravation, l'évolution n'est pas prévisible. Des complications peuvent survenir et imposent une surveillance prolongée.

1. Complications ostéo-articulaires :

1.1. Déformations articulaires :

L'histoire naturelle des ASI aboutit à la constitution de raideurs articulaires et de déformations squelettiques inconfortables et parfois douloureuses. Elles sont dues aux différences de forces exercées sur les différents muscles paralysés. Le muscle le plus fort deviendra de plus en plus court et se rétractera, et son antagoniste deviendra de plus en plus long et perdra de la force. Ces conséquences ostéo-articulaires de la maladie évoluent pour elles-mêmes, limitent le jeu articulaire, entraînent la perte de la position de fonction et aggravent le préjudice fonctionnel lié à la paralysie. Les fractures liées à l'ostéoporose d'immobilisation sont fréquentes [138].

a. Membres inférieurs

- Le flessum des hanches résulte de la rétraction combinée des muscles psoas iliaque, couturier et droit antérieur mais aussi de la rétraction du tenseur du fascia lata qui génère un flessum-abductum. Il constitue le point de départ d'une bascule antérieure du bassin et d'une hyperlordose lombaire [139].
- La luxation de hanche uni ou bilatérale est fréquente. Elle est parfois douloureuse. Elle résulte de la conjonction de deux facteurs. La rétraction des abducteurs entraîne une bascule homolatérale du bassin et découvre la tête fémorale du côté opposé. Du côté de la bascule, le moyen fessier est raccourci et va progressivement se rétracter. Le deuxième facteur est la coxa valga qui résulte de l'absence de mise en charge et de la non-sollicitation du col fémoral par le moyen fessier et la pesanteur. À ces deux facteurs s'associe fréquemment une insuffisance de couverture de la tête fémorale résultant d'une dysplasie du toit de la cotyle [140,141].
- Le flessum de genoux est habituel. Il résulte de la rétraction combinée des ischio-jambiers et des jumeaux (figure 37) [139].

- Le genu valgum, fréquent, est lié à la rétraction du tenseur du fascia lata.
- Le varus équin des pieds résulte de la rétraction du triceps sural et des jambiers antérieur et postérieur. Une griffe des orteils résultant d'une rétraction des fléchisseurs des orteils peut compliquer ces déformations [142].
- Le valgus de l'arrière-pied est rare.

Dans notre série, deux cas de type III avaient des déformations des membres inférieurs à type de glissement fémoral, flessum du genou chez un et un pied valgus chez l'autre.



Figure 37 : Flessum des genoux, pieds varus avec rotation des hanches chez un enfant suivi pour ASI [5]

b. Membres supérieurs [138]:

Les épaules se fixent en rotation interne et en adduction par rétraction des rotateurs internes et des adducteurs (grand rond, grand pectoral, petit pectoral et sous-scapulaire).

Les coudes sont en flexion par rétraction du biceps et du long supinateur. Une raideur proche de la position de fonction du coude (90°) permet de compenser en partie le déficit de flexion active.

Les avant-bras sont en pronation et se fixent dans cette position par rétraction des muscles pronateurs.

Les poignets sont déformés en « coup de vent cubital » par rétraction des cubitiaux antérieur et postérieur.

Les doigts sont en position de fermeture permanente par rétraction des fléchisseurs des doigts. La fixation de ces attitudes, ajoutée à la faiblesse musculaire, entraîne une perte plus ou moins complète de la fonction de préhension.

c. Tête et cou [5,138]:

La mobilité de la tête et du cou est limitée par la rétraction des trapèzes, des sterno-cléido-mastoïdiens et des scalènes. Lorsque ces rétractions sont asymétriques, elles déstabilisent le maintien déjà précaire de la tête. Ces rétractions entraînent des contractures douloureuses qui aggravent et fixent les déformations.

L'atteinte symétrique massive des fléchisseurs du cou entraîne une attitude en hyperextension de la tête qui se fixe secondairement. Cette raideur en extension du rachis cervical très néfaste peut être à l'origine d'une compression trachéo-bronchique et œsophagienne.

d. Tronc [143]:

Le bassin oblique est le plus souvent de cause mixte. À la rétraction des fléchisseurs et des abducteurs de hanche peut s'associer celle des carrés des lombes, des spinaux et du flanc du côté homolatéral. L'obliquité du bassin doit être analysée dans le plan sagittal, frontal et horizontal, plan capital pour des malades qui sont le plus souvent en position assise. Le bassin oblique est fréquemment associé à la scoliose dont il constitue un facteur favorisant et/ou aggravant. Il subit également les contraintes de la torsion scoliotique. Il compromet l'équilibre de la station assise en réduisant la surface d'appui, créant ainsi les conditions de survenue d'une escarre ischiatique, rarissime, cependant chez les enfants atteints d'ASI.

Le rachis dorsolombaire est déformé. La scoliose chez l'enfant atteint de l'ASI 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 [144], son incidence est de 95% dans les formes sévères [145]. Elle est nettement inférieure (60%) chez les enfants qui marchent [146]. Elle résulte de la conjonction de plusieurs facteurs. La paralysie des muscles intercostaux est le facteur déterminant la survenue de la scoliose thoracique et son évolution inexorable vers l'aggravation [104]. La paralysie des muscles spinaux et abdominaux signifie disparition ou déséquilibre du système musculaire de haubanage du mât vertébral entraînant l'effondrement, facteur déterminant dans la genèse des scolioses lombaires et dorsolombaires. La rétraction asymétrique des muscles spinaux et carrés des lombes, la rétraction du flanc et le bassin oblique sont à la fois des conséquences et des facteurs aggravants de la scoliose.

La scoliose réalise une grande courbure dorsolombaire unique (2/3 des cas) associée à une obliquité du bassin. Dans 1/3 des cas, il s'agit d'une double courbure majeure, dorsolombaire ou cervico-dorsale chez les enfants qui ont conservé la marche [146].

L'évolution de ces courbures obéit à la loi d'évolutivité des scolioses paralytiques définie par Duval-Beaupère [138]. Durant les premières années d'évolution, les courbures sont réductibles. Elles traduisent surtout la composante d'effondrement. Puis, progressivement, les courbures s'enraidissent et retentissent sur la capacité respiratoire et la morphologie de la cage thoracique (aplatissement antéropostérieur, verticalisation des arcs costaux, rétrécissement des espaces intercostaux).

L'effondrement en cyphose globale par hypotonie axiale, favorisé par la pesanteur, résulte du déficit des muscles érecteurs du rachis. Plus fréquente chez le petit enfant, la cyphose se développe avant l'âge de 3 ans.

L'hyperlordose lombaire résulte dans un premier temps de la bascule antérieure du bassin par rétraction des fléchisseurs de hanche. Elle se fixe secondairement par rétraction symétrique des muscles spinaux. Elle est plus fréquente chez le grand enfant.

Le dos creux est la déformation la plus délétère sur la fonction respiratoire par compression de la trachée, des bronches et des poumons. Elle est le plus souvent d'origine

iatrogène, par traction du rachis dorsolombaire en hyperlordose dans le corset [5].

Dans notre série, trois cas (deux de type III et un de type II) ont présenté des déformations du rachis à type de scoliose, hyperlordose et cyphoscoliose.



Figure 38 : Scoliose dorsolombaire chez un malade suivi pour ASI [5]

e. Thorax [5]:

Le thorax est déformé. La déformation en cloche ou en triangle à base inférieure traduit une atteinte massive des muscles intercostaux. Si l'atteinte prédomine sur les intercostaux inférieurs le thorax se déforme en entonnoir ou en carène (figure 39). Ces déformations sont associées à un coup de hache sous-mamelonnaire au niveau de l'insertion du diaphragme.

Les arcs costaux s'atrophient du fait de la paralysie des muscles intercostaux et de l'absence de sollicitations. Les articulations costo-vertébrales et sterno-costales s'enraidissent et les muscles intercostaux se rétractent. L'expansion thoracique au cours de l'inspiration est freinée. La croissance thoracique est ralentie. La respiration devient paradoxale du fait de la prédominance du diaphragme sur les abdominaux et les intercostaux.

La gibbosité résultant de la cyphoscoliose rend encore plus complexes les déformations thoraciques. Mais, à l'inverse du dos creux très délétère pour la fonction respiratoire, la gibbosité préserve le volume pulmonaire. Les côtes se verticalisent et s'écartent du côté de la

convexité, s'horizontalisent et se ressèrent du côté de la concavité [5].

La cage thoracique est aplatie dans le sens antéropostérieur, contrastant avec la saillie de la partie inférieure du sternum et de la xiphoïde entretenues par l'activité du diaphragme.

Chez nos malades, nous avons objectivé 3 cas de déformations thoraciques (en entonnoir, en carène et en protrusion du sternum).



Figure 39 : Déformation en entonnoir [153]

1.2.Déminéralisation osseuse :

La déminéralisation est généralisée à l'ensemble du squelette. Elle résulte de l'absence de stimulations mécaniques, notamment les contractions musculaires et la mise en charge [65].

La déminéralisation est douloureuse et expose les enfants, devenus vulnérables aux traumatismes, aux micro-fractures ou aux fractures. Ces dernières peuvent survenir au cours d'une séance de rééducation ou lors d'un transfert, surtout après immobilisation plâtrée. Fréquentes chez les enfants peu ou pas mobilisés, les fractures affectent principalement la région supra-condylienne du fémur [59,60].

Les immobilisations plâtrées aggravent l'ostéoporose et favorisent la survenue d'autres fractures. Il faut les proscrire et recourir le plus souvent possible aux ostéosynthèses en cas de fractures déplacées [104]. Dans d'autres cas, une immobilisation par attelle postérieure suffit.

Dans notre étude, une seule malade a présenté une fracture de la diaphyse fémorale droite.

2. Complication respiratoires :

L'atteinte respiratoire se manifeste cliniquement par une respiration de type abdominal. Une insuffisance respiratoire restrictive s'installe progressivement [147].

Par la suite, la survenue fréquente d'épisodes d'encombrement bronchique et d'atélectasies, peut précipiter l'évolution. Dans cet état, le moindre facteur aggravant (traumatisme, intervention chirurgicale, mauvaise adaptation du corset...) peut entraîner la décompensation.

L'atteinte respiratoire, constante, dans les types les plus sévères détermine le pronostic à long terme de l'amyotrophie spinale [148]. Parfois elle est révélatrice de la maladie.

2-1 INSUFFISANCE RESPIRATOIRE

L'enfant présente une insuffisance respiratoire restrictive de gravité variable selon l'étendue et l'intensité des paralysies. Une réduction importante des volumes entraîne la survenue d'une fatigue au moindre évènement intercurrent (infection pulmonaire, effort...). En l'absence de prise en charge, l'évolution se fait vers l'installation d'une détresse respiratoire par épuisement [147].

Dans les atteintes isolées des muscles intercostaux, l'enfant a une meilleure capacité vitale en position couchée. Parfois, c'est la survenue d'une détresse respiratoire qui révèle la maladie.

Le nourrisson est tachypnéique. La toux et le cri sont faibles et inefficaces surtout si l'atteinte des abdominaux est importante. La respiration est de type abdominal ; l'enfant ne respire qu'avec son abdomen paralysé qui se gonfle comme un ballon, tandis que la cage

thoracique se déprime et les espaces intercostaux se creusent au cours de l'inspiration (respiration paradoxale). L'apparition rapide, en quelques semaines, de déformations thoraciques signe la gravité de l'atteinte des muscles respiratoires [148].

L'auscultation permet de dépister précocement les phénomènes d'encombrement bronchique et les atélectasies. Ces dernières sont fréquentes et peuvent se compliquer de dilatations des bronches et de suppurations pulmonaires difficiles à traiter [104].

La gravité de l'insuffisance respiratoire et son évolution dépendent de :

- l'intensité de l'atteinte motrice primitive.
- l'existence d'une atteinte bulbaire.
- l'importance et la fréquence de survenue de facteurs de décompensation en particulier des épisodes obstructifs.

2-2 DÉCOMPENSATION DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE

Des facteurs aggravants peuvent déstabiliser une situation respiratoire précaire. L'insuffisance ventilatoire prend alors rapidement l'allure d'une détresse respiratoire. Il faut savoir reconnaître ces facteurs et tout mettre en œuvre pour les prévenir [147].

Les plus fréquents sont les épisodes d'encombrement bronchique. Ils sont le plus souvent d'origine basse, bronchopulmonaire. Les sécrétions, qu'elles soient d'origine infectieuse ou physiologique, ne peuvent être éliminées. En effet, la toux est inefficace et le nourrisson se fatigue très vite à cause de la tachypnée et des efforts répétés. Cette situation peut évoluer rapidement vers la décompensation aiguë par épuisement des muscles respiratoires.

D'autres facteurs peuvent entraîner une détérioration rapide de la fonction respiratoire (un traumatisme, un appareillage inadapté, une mauvaise installation dans le corset, une intervention chirurgicale en particulier sur le rachis ou sur les hanches et l'immobilisation plâtrée post-opératoire) [5].

La décompensation respiratoire signe une profonde perturbation de l'hématose. Elle se traduit par:

- une accélération du rythme respiratoire ou un ralentissement paradoxal traduisant un épuisement musculaire dû à l'effort.
- l'apparition de battements des ailes du nez.
- une accentuation de l'encombrement bronchique.
- une somnolence diurne.
- une pâleur du visage.

Dans notre série, trois patients (deux de type I et un de type II) ont été hospitalisés pour détresse respiratoire suite à une décompensation par infection.

3. Complications digestives :

3-1 Reflux gastro-œsophagien [149]:

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est très fréquent. Il est observé dans 36% des cas d'ASI, toutes formes confondues [150]. 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.

3-2 Dilatation gastrique aiguë :

La dilatation gastrique aiguë (DGA) est une complication grave, observée dans 12% des cas d'ASI toutes formes confondues [151]. En l'absence de traitement, elle met en danger le pronostic vital. Le tableau clinique de la DGA associe des douleurs abdominales, des vomissements, une dyspnée et un gonflement épigastrique. On peut arrêter les vomissements en mettant l'enfant sur le ventre. Les signes de déshydratation peuvent être parfois très marqués. Une hypoglycémie y est associée dans près de 6% des cas [151]. Les troubles peuvent évoluer vers une acidose métabolique.

3-3 Trouble du transit intestinal :

La constipation chronique est fréquente [5]. Elle est aggravée par un régime alimentaire pauvre en fibres. Elle peut se compliquer d'une sub-occlusion sur fécalome voire d'une occlusion vraie. Elle s'accompagne alors d'une dilatation sus-jacente du recto-sigmoïde évoquant la maladie de Hirschsprung. Elle est favorisée et aggravée par la déshydratation et l'immobilisation. Les troubles de la déglutition qui limitent la prise de liquide sont également des facteurs aggravants.

Dans notre série, aucune de nos observations n'a été marquée par une complication digestive.

4. Décès :

En général, Les causes de décès peuvent être la mort subite inexplicée en rapport avec des troubles bulbaires (apnées centrales), et/ou une arythmie cardiaque associées à une hypertonie vagale et/ou bradycardies ou suite à une décompensation de l'insuffisance respiratoire non prise en charge [152].

Les patients de type I ne dépassent pas l'âge de 2 ans, alors que les patients types II vivent plus de 2 ans alors que les patients type III peuvent vivre jusqu'au l'âge adulte [4].

Dans notre série, deux cas (type I) ont décédé avant l'âge de 3 ans.

XI. Prise en charge :

Malgré le progrès des sciences et de la médecine, jusqu'à aujourd'hui, il n'y a aucun traitement curatif de l'amyotrophie spinale infantile [154].

La prise en charge est essentiellement symptomatique, afin d'éviter ou de minimiser les complications, et par conséquence améliorer la qualité de vie de ces enfants atteints de cette maladie.

La prise en charge implique une approche multidisciplinaire : neurologique, orthopédique, respiratoire, digestive, éducative, psychologique et sociale [155]. Elle doit être initiée précocement afin de limiter le retard de croissance thoraco-pulmonaire et alvéolaire, et devrait être préventive afin d'éviter les complications [154].

1. Prise en charge des problèmes orthopédiques :

Son but est d'empêcher les changements de squelette liés à la paralysie dans un corps en pleine croissance. Cette prise en charge consiste en la combinaison de la kinésithérapie, les orthèses et la chirurgie [154].

La priorité doit être toujours donnée à la colonne vertébrale afin de maintenir la position assise et de conserver un bon état respiratoire [154].

1.1. Kinésithérapie :

La kinésithérapie sera administrée à taux constant, individuellement, une à trois fois par semaine (jusqu'à cinq fois par semaine), à des séances d'au moins 30 minutes jusqu'à l'adolescence, puis au moins deux fois par semaine jusqu'à l'âge adulte [154].

Les mobilisations passives manuelles sont faites sur toutes les articulations (y compris le rachis) dans tous leurs degrés de liberté en insistant sur les amplitudes inverses des rétractions. Elles s'exercent sur des os fragilisés par l'ostéoporose. Elles sont faites avec douceur en prenant en compte toute sensation douloureuse afin de prévenir ou de déceler une fracture [156].

Les étirements musculaires manuels s'exercent directement sur le muscle afin d'en prévenir la rétraction. Cette technique, variante de la mobilisation passive manuelle, est particulièrement indiquée dans les rétractions des flancs, des muscles pectoraux, des spinaux et des muscles longs du rachis cervical : trapèzes et sterno-cléido-mastoïdiens (figure 40) [156].

La traction vertébrale manuelle est indiquée pour réduire et/ou assouplir une déformation rachidienne parfois complexe, associant scoliose, hyperlordose lombaire et cyphose dorsale. La traction est réalisée par les « quatre mains » de deux kinésithérapeutes : deux mains

tirant sur le bassin, les deux autres maintenant l'enfant en haut du thorax [156].

Les exercices d'enroulement vertébral en cyphose, adaptés au tout-petit, permettent d'assouplir le rachis dorsolombaire et de prévenir la constitution d'un dos creux très délétère pour la fonction respiratoire [156].

Dans notre série, huit patients étaient mis sous kinésithérapie motrice.



Figure 40 : Exercice d'étirement des flancs [5].

1.2. Réadaptation active :

Son but est de promouvoir la bonne trophicité musculaire et de réduire les douleurs osseuses par différents moyens: massages et orthèses [157].

a- Massage [5]:

Les massages constituent une bonne préparation aux exercices articulaires et musculaires. Leur action est sédative et décontracturante. Ils contribuent à l'entretien de la trophicité musculaire et cutanée. Faits avec douceur, ils lèvent la fatigue musculaire et sont source de confort pour l'enfant.

Diverses techniques sont utilisées: effleurages, pressions glissées superficielles et profondes, pétrissages des grandes masses musculaires des membres, peignage des muscles intercostaux, palper-rouler de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané, modelage thoracique...

La technique du palper-rouler est la mieux adaptée au traitement des douleurs sous-cutanées d'origine cellulitique (cellulalgies), fréquemment rencontrées chez les enfants atteints d'ASI.

b- Orthèses [154]:

L'objectif des orthèses est, surtout, d'éviter les déformations associées à l'hypotonie et les contractures ; ce sont des dispositifs de jour et de nuit, variables avec l'âge, ils doivent être réajustés en fonction de la croissance de l'enfant et ne doivent jamais être douloureux.

Avant l'âge d'un an (principalement les patients de type I), un dispositif postérieur en polypropylène tenant la tête, le tronc, le bassin et les jambes sera proposé.

Un corset correctif (type garchois) après l'âge de 1 an dans le cas d'hypotonie axiale (type I et II) ou d'une scoliose paralytique (type II ou III) sera utilisé (figure 41).



Figure 41 : Exemple des corsets garchois [5].

Un corset Garchois est le plus souvent utilisé en combinaison avec un support de tête et une attelle cruro-pédieuse pour les membres inférieurs. Pour diminuer son effet sur la fonction pulmonaire, le corset doit être correctement moulé sur mesure dans le cas d'une malformation préexistante, et devrait inclure une minerve chez les enfants sans contrôle adéquat de la tête (type I) ou avec une scoliose thoracique. Il ne devrait pas produire l'hyperlordose du rachis cervical et thoracique supérieure, en raison du risque élevé d'étouffement. Le corset de Garches semble être

mieux toléré en terme de fonction respiratoire que les autres orthèses tronculaires [158].

D'autre part, le positionnement postural du patient est recommandé quotidiennement, à l'aide des orthèses, une table de la position debout, ou d'un fauteuil autonome, en particulier chez les adolescents et les adultes (figure 42).

Dans notre travail, un corset est utilisé par un patient (observation n° 5).



Figure 42 : Fauteuil verticalisateur permettant de maintenir la personne en situation verticale [5].

1.4.Chirurgie :

a- Chirurgie vertébrale :

a-1 Indications :

En pratique, l'arthrodèse vertébrale est programmée idéalement à 13 ans d'âge osseux [5] chez la fille et à 15 ans chez le garçon [159]. Cette fourchette d'âge n'a qu'une valeur indicative. Chaque cas doit être discuté en fonction de la forme clinique, de l'évolutivité, de l'âge, de l'angle de courbure et du degré d'altération de la fonction respiratoire.

Ainsi, devant une scoliose d'aggravation rapide durant le pic de croissance pubertaire avec détérioration de la fonction respiratoire, l'arthrodèse est réalisée à 12 voire à 10 ans [160].

Devant une courbure à évolution rapide malgré un traitement orthopédique bien conduit, l'instrumentation provisoire par la mise en place d'une tige sous-cutanée permet de préserver la croissance en longueur du tronc tout en freinant l'évolution de la scoliose [159].

Toutefois, certaines courbures qui restent très évolutives peuvent justifier une arthrodèse circonférentielle faite le plus précocement possible. Devant un processus d'enroulement avec torsion vertébrale importante très délétère pour la fonction respiratoire, l'épiphysothèse antérieure permet de donner un coup d'arrêt à l'évolution de la scoliose en particulier s'il y a une lordose thoracique marquée.

L'arthrodèse est également discutée même à distance de la fin de la croissance osseuse devant:

- les formes sévères de la maladie avec déformation thoracique et insuffisance respiratoire grave.
- une scoliose délaissée avec un angle dépassant les 50° [138].
- un dos creux avec compression trachéo-bronchique et/ou cardio-vasculaire ; dans ce cas, l'arthrodèse vertébrale est associée à une chirurgie antérieure qui comporte une greffe classique suivie d'une résection vertébrale antérieure de décompression.

a-2 Technique (figure 43):

❖ Instrumentation provisoire [5]:

L'instrumentation provisoire est indiquée lorsque la contention par corset ne suffit pas à contrôler la scoliose de façon efficace. C'est un traitement d'attente qui permet de différer la chirurgie définitive. Le chirurgien peut être amené à intervenir de manière itérative (tous les 6 mois en moyenne) pour retendre le système.

Ce traitement permet à l'enfant de poursuivre sa croissance jusqu'à l'âge de l'arthrodèse tout en maintenant son rachis en bonne position.

Les techniques les plus utilisées sont :

- ✓ Tiges sous-cutanées : Deux tiges sous cutanées sont fixées aux deux extrémités de la courbure par deux crochets. Elles sont positionnées sous l'aponévrose paravertébrale, à distance des vertèbres. Elles sont reliées entre elles par un système d'élongation qui permet le redressement per-opérateur de la courbure. Ce traitement itératif permet de gagner 1,5 cm par séance d'élongation effectuée au moins une fois par an. Chaque séance nécessite une réintervention chirurgicale et une anesthésie [5].
- ✓ Instrumentation de Luque sans arthrodèse [161]: La technique de Luque consiste à fixer deux tiges métalliques aux deux extrémités de la courbure. Des fils placés dans le canal vertébral verrouillent la fixation de chaque tige à la lame homolatérale (cerclages sous laminaires). Le montage stable et élastique permet de limiter les déviations dans le plan sagittal et dans le plan frontal tout en respectant les courbures physiologiques. Cette chirurgie postérieure sous cutanée temporaire et répétée est obligatoirement associée au port de corset. Cette technique présente trois inconvénients majeurs : elle donne lieu à une fibrose étendue [159], comporte un risque de section des lames fragilisées par l'ostéoporose et n'empêche pas l'effet vilebrequin surtout dans le plan horizontal.

❖ Arthrodèse vertébrale postérieure [162]:

La voie d'abord postérieure, dont la longueur dépend du nombre de segments osseux à corriger, est réalisée sous anesthésie générale. La restitution d'une courbure harmonieuse est obtenue par l'alignement de l'ensemble des vertèbres du segment déformé sur deux tiges métalliques dont la fixation s'effectue à l'aide d'implants spécifiques : vis, crochets ou liens. L'os utilisé pour la fusion des vertèbres est prélevé localement.

❖ Intervention par voie antérieure [163]:

La voie d'abord antérieure est très délétère sur la fonction respiratoire du fait de la

désinsertion des piliers du diaphragme.

Utilisant la voie d'abord antérieure, l'opération de Dwyer consiste, après abord latéral du rachis, à mettre en place un câble au niveau des corps vertébraux. Ces montages sont généralement complémentaires d'une arthrodèse postérieure dont ils limitent plutôt les possibilités de correction plus qu'ils ne l'améliorent.

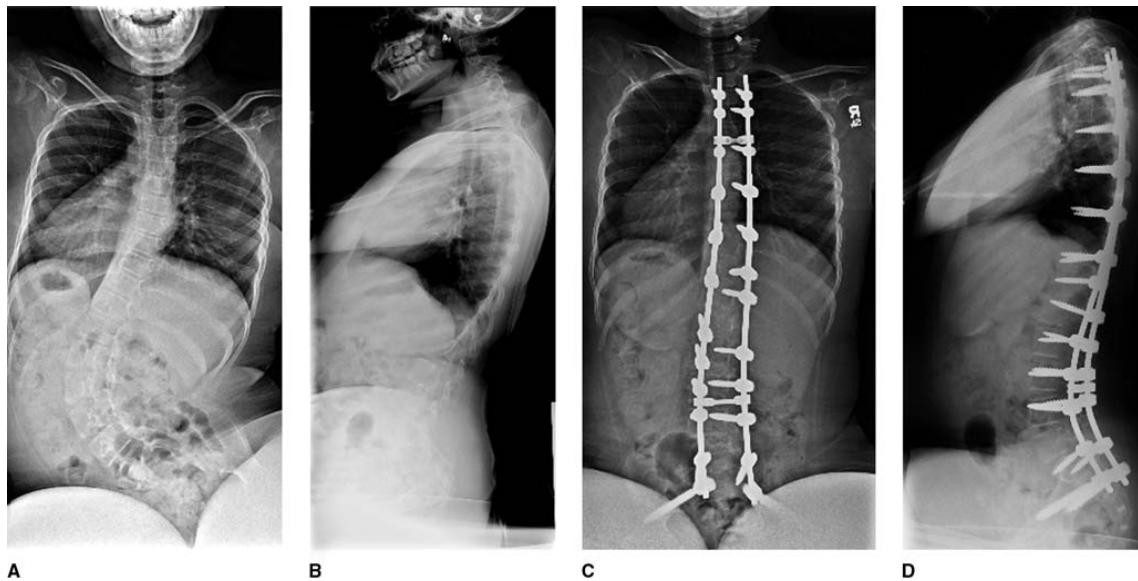


Figure 43 : Radio du rachis de face et de profil avant et après l'arthrodèse [142].

b- Chirurgie de la hanche :

La chirurgie de la hanche chez l'enfant atteint d'ASI doit être soigneusement pesée. La tendance actuelle est de ne plus opérer les hanches luxables ou luxés. La restauration anatomique et la stabilité de la hanche ne doivent pas être des préoccupations majeures. En matière de luxation, l'indolence et la mobilité sont les critères essentiels qui déterminent la prise de décision chirurgicale. Les indications sont guidées par le souci constant de procurer à l'enfant ou à l'adolescent le meilleur confort possible et d'améliorer sa fonction.

De manière générale, la chirurgie lourde chez des enfants qui ont définitivement perdu la marche reste discutable. On opère plus volontiers les enfants les moins atteints sachant que c'est précisément dans ces cas qu'on a le plus de chance d'améliorer la fonction et le confort. Quelquefois il s'agit de rétablir une symétrie pelvienne afin de prévenir le déséquilibre du rachis [164].

c- Chirurgie des autres articulations [165]:

Aux genoux, les ténotomies sur les ischio-jambiers et les jumeaux permettent de corriger un flessum, d'améliorer le confort et la fonction et de rétablir un bon alignement des membres inférieurs.

Aux pieds, il n'y a de traitement chirurgical que pour améliorer une marche douloureuse, un appareillage difficile ou un chaussage inconfortable. L'allongement du tendon d'Achille permet de corriger un équin. Le transfert du jambier postérieur avec ou sans allongement sur le dos de pied permet de corriger un varus. Ce transfert peut être associé à l'allongement du tendon d'Achille.

Certaines grandes déformations complexes avec gêne fonctionnelle et inconfort sont justiciables de gestes osseux. L'astragalectomie et la tarsectomie antérieure permettent de corriger un varus équin important et irréductible. La double arthrodèse sous-astragaliennne et médio-tarsienne est préconisée pour stabiliser un pied ballant. Ces interventions sont suivies d'une longue période d'immobilisation plâtrée (10 semaines).

Aux membres supérieurs, la chirurgie peut être utile pour rétablir une fonction minimale de préhension par la restauration d'une pince pouce-index ou la mise en opposition du pouce.

Dans notre travail, aucun de nos patients n'a eu d'acte chirurgical.

2. Prise en charge des problèmes respiratoires :

Instaurée dès que le diagnostic est posé, la prise en charge respiratoire permet de préserver le potentiel de croissance thoracique, pulmonaire et alvéolaire afin d'assurer et de maintenir un niveau d'échanges gazeux compatible avec la vie. Elle a comme but [5]:

- ✓ la prévention et le traitement des infections respiratoires.
- ✓ le travail de la compliance thoracique en luttant contre les rétractions musculaires et l'enraidissement de la cage thoracique.
- ✓ le travail de la compliance du parenchyme pulmonaire.

- ✓ la prévention des atélectasies.
- ✓ le maintien de la liberté des voies aériennes.

La stratégie de prise en charge est en fonction de l'âge de l'enfant, de l'intensité de l'atteinte et des aléas évolutifs de la maladie.

2.1.Moyens :

a. Mesure hygiéno-diététiques :

La consommation de tabac dans l'environnement immédiat de l'enfant est proscrite. L'air ambiant est humidifié. Le régime alimentaire est équilibré afin de prévenir diarrhée et constipation. Cette dernière peut en effet gêner la course diaphragmatique au cours de l'inspiration. Un apport hydrique conséquent est assuré afin de maintenir un bon état d'hydratation des sécrétions bronchiques [5].

Il faut garder à l'esprit que les enfants atteints de l'ASI respirent mieux en position couchée qu'en position assise, et quand ils portent une ceinture abdominale (qui fournit un support sus-pelvien et sous-ombilical, ce qui compense la faiblesse des muscles abdominaux et par conséquent une meilleure ventilation de l'apex) [154].

b. Traitements médicaux :

b-1 Vaccination :

En plus des vaccinations habituelles, l'enfant est vacciné contre l'*Hæmophilus influenzae* de type b, la grippe saisonnière tous les ans et contre le pneumocoque [154].

La surveillance est renforcée après les vaccinations car le risque de décompensation respiratoire est accru [154].

b-2 Antibiothérapie :

L'antibiothérapie dans les infections des voies respiratoires de l'enfant atteint d'ASI est systématique, précoce et intensive. Dans tous les cas, on prescrira l'antibiotique efficace le plus

adapté à l'enfant et le mieux supporté [154].

b-3 Autres :

Les mucolytiques et les sirops sédatifs de la toux devraient être interdits. Alors que Les bronchodilatateurs doivent être utilisés avec prudence chez ces enfants [154].

Dans notre travail, trois de nos patients avaient reçu une antibiothérapie.

c. Kinésithérapie respiratoire [166]:

c-1 Mobilisations passives

Les mobilisations passives des espaces intercostaux associées aux mouvements respiratoires sont combinées aux mouvements d'élévation-abaissement des membres supérieurs.

c-2 Étirements

Les étirements sont particulièrement indiqués au niveau des muscles para-vertébraux, des abdominaux, des muscles de la ceinture scapulaire (pectoraux, dorsaux, sterno-cléido-mastoïdiens).

Les mobilisations passives et étirements sont faits de manière analytique à raison d'une séance quotidienne.

c-3 Modelage thoracique [5]:

Le modelage thoracique porte sur une région du thorax ou un ensemble articulaire (par exemple les articulations costo-vertébrales). « Accordées » sur les mouvements respiratoires, les mains du kinésithérapeute entreprennent un véritable travail de modelage de la cage thoracique, assouplissant les articulations tout en redressant les déformations.

c-4 Ventilation dirigée [5]:

La ventilation dirigée permet de développer la synergie abdomino-diaphragmatique par des mouvements respiratoires à fréquence lente et à grande amplitude. L'inspiration nasale permet d'épurer et d'humidifier l'air inhalé. L'expiration buccale, généralement passive, est faite

bouche ouverte ou lèvres pincées, si possible, pour travailler le débit expiratoire. Le kinésithérapeute stimule par le contact manuel abdominal lors de l'inspiration et aide l'expiration par une pression abdominale douce et progressive. Il oriente les exercices vers certaines zones hypoventilées et/ou déformées qu'il stimule par le contact manuel.

La ventilation dirigée est pratiquée par séances quotidiennes courtes d'une à deux minutes en position couchée.

Elle permet une mobilisation costale efficace et globale par l'élévation passive des côtes et l'étirement des muscles intercostaux. Ne nécessitant aucune instrumentation, elle requiert une participation active de l'enfant au moment de l'apnée inspiratoire.

c-5 Exercices de respiration glosso-pharyngée [147]:

Les exercices de respiration glosso-pharyngée (frog breathing) permettent de compenser la fonction des muscles inspiratoires déficients, par la langue et la cavité buccale utilisées en compression : l'enfant déglutit dans ses poumons des goulées d'air successives en effectuant des mouvements de la langue, de la bouche et de la glotte. En amenant sa cage thoracique et ses poumons à leur expansion maximale, l'enfant améliore sa capacité vitale. Ce type de respiration peut être obtenu chez le tout-petit, par mimétisme.

c-6 Désencombrement des voies aériennes [167]:

Le désencombrement des voies aériennes supérieures et bronchiques permet de prévenir la stase pouvant résulter des troubles de la déglutition et de l'inefficacité de la toux et d'assurer la circulation du flux aérien.

Le mouchage est fait par le kinésithérapeute et par les parents pour désobstruer les voies nasales. La manœuvre rhino-pharyngée rétrograde est utilisée chez les nourrissons et les nouveau-nés.

Dans notre série, trois patients étaient mis sous kinésithérapie respiratoire.

d. Ventilation mécanique [167]:

Instaurée précocement, la ventilation mécanique a pour objectifs de prévenir l'enraidissement thoracique et l'hypoplasie pulmonaire et de suppléer les muscles inspiratoires paralysés. Elle mobilise les structures thoraco-pulmonaires (ventilation par relaxateur de pression) ou dispense une assistance respiratoire pour maintenir ou rétablir l'hématose (ventilation par relaxateur de volume). L'assistance ventilatoire est non invasive (ventilation buccale ou par masque nasal) ou invasive (intubation trachéale et trachéotomie).

En pratique, les séances ne commencent qu'après l'âge de 6 mois. La technique préventive la plus efficace, la plus adaptée et la mieux tolérée est la ventilation non invasive par relaxateur de pression [38]. En phase d'insuffisance respiratoire, la ventilation mécanique permet d'assurer une assistance respiratoire par voie buccale ou par masque nasal, afin d'améliorer l'hématose. La technique utilisée est le relaxateur de volume [168].

En période de décompensation respiratoire aiguë, la méthode de choix est l'assistance ventilatoire endotrachéale.

Dans notre série, aucun patient n'avait utilisé une ventilation mécanique.

2.2.Indications :

a. En phase de stabilité :

La prise en charge comprend [5]:

- ✓ des exercices de kinésithérapie à visée articulaire, musculaire et de modelage thoracique.
- ✓ des séances de ventilation dirigée destinées à mobiliser les sécrétions intrabronchiques, améliorer la ventilation alvéolaire et prévenir la perte du schéma respiratoire.
- ✓ des exercices de désencombrement des voies aériennes faisant appel à toutes les techniques de drainage du contenu trachéo-bronchique (mouchage, humidification, manœuvre rhino-pharyngée rétrograde, toux assistée, drainage de posture, vibromassage transthoracique...).

- ✓ des exercices de respiration glosso-pharyngée (frog) qui permettent d'optimiser les possibilités respiratoires existantes.
- ✓ des séances de ventilation mécanique sur relaxateur de pression afin de favoriser la croissance du thorax, des poumons et des alvéoles, entretenir leur compliance et prévenir les atélectasies.
- ✓ la surveillance régulière du corset qui ne doit pas entraver l'expansion costale.

b. En phase de décompensation :

La stratégie thérapeutique est dominée par l'assistance ventilatoire par masque nasal, mise en route dès qu'apparaissent les premiers signes et après désobstruction des voies aériennes. Un traitement antibiotique adapté est prescrit s'il y a des signes d'infection [167].

Parfois ces mesures ne permettent pas d'éviter l'épuisement et l'encombrement bronchique. La mise en route d'une ventilation endotrachéale sur sonde d'intubation est alors justifiée. En cas d'hypoxie sévère, tout est mis en œuvre pour soulager la fatigue, libérer les voies aériennes, juguler l'infection et réduire l'angoisse de l'enfant. L'intubation et la ventilation endotrachéale sont préconisées d'emblée, associées à l'aspiration bronchique et à l'antibiothérapie.

Dès que l'extubation est possible, le relais est pris par la ventilation nasale. La trachéotomie est pratiquée si l'extubation est impossible ou en cas d'intubations itératives [147].

La ventilation endotrachéale par trachéotomie améliore rapidement l'hématose et permet une mise au repos complète des muscles respiratoires. Elle facilite l'aspiration bronchique et soulage l'enfant et sa famille de contraintes diurnes et nocturnes épuisantes. Elle peut être utilisée en ventilation intermittente si l'état de l'enfant le permet [154].

3. Prise en charge des problèmes digestifs :

La constipation, le reflux gastro-œsophagien (RGO) et la dilatation gastrique aiguë relèvent d'un traitement médicamenteux symptomatique. Les troubles de déglutition sont limités par l'éducation alimentaire [5].

L'apport calorique doit être adapté à chaque cas en fonction de ses capacités fonctionnelles et de ses dépenses énergétiques. La ration calorique doit être au moins égale à la dépense énergétique de repos d'un enfant sain du même âge.

L'assistance nutritionnelle a des objectifs différents selon les cas. Chez les enfants atteints de formes précoces, l'assistance nutritionnelle, assurée par sonde nasogastrique, a un but essentiellement palliatif. Dans les formes tardives, lorsque les besoins énergétiques ne sont pas couverts soit en raison d'une anorexie soit du fait d'une lenteur à s'alimenter, l'assistance nutritionnelle permet de rééquilibrer les apports et de tranquilliser les parents. Elle permet également à l'enfant et à ses parents de dégager du temps libre à consacrer à d'autres activités [167].

Une alimentation entérale continue transitoire est donnée à l'enfant qui perd provisoirement son autonomie alimentaire (après une intervention chirurgicale par exemple) ou durant la nuit chez un enfant dénutri [167].

Dans notre série, aucun malade n'avait recours à une assistance nutritionnelle.

4. Prise en charge de la douleur :

Elle doit être évaluée à chaque visite, la douleur a de nombreuses causes potentielles : l'ostéoporose, les rétractions musculo-tendineuses, les complications gastro-intestinales (RGO, œsophagite, constipation), les complications orthopédiques (luxation de la hanche, scoliose), et les névralgies. Les dernières recommandations sont comme suit [154] :

- En cas de la douleur associée à l'ostéoporose, il est possible de prescrire balnéothérapie qui permet une mobilisation active douce, un apport calcique et en vitamine D suffisant, et un apport en bisphosphonates en IV est possible quand la douleur est importante ou en cas de présence de fractures pathologiques [169]
- En cas de rétractions musculaires et douleurs tendineuses, il est nécessaire de procéder à des étirements passifs au cours des séances de kinésithérapie motrice.
- La douleur sciatique après arthrodèse vertébrale doit être traitée comme une

douleur neuropathique (carbamazépine).

- Les douleurs des articulations peuvent nécessiter un ajustement des orthèses.
- Dans tous les types de douleur, les analgésiques peuvent être utilisés du palier 1 au palier 3 [154].

XII. Surveillance :

Il importe que le patient soit revu et examiné à intervalles réguliers (plus rapprochés en cas de troubles associés). Ainsi, peuvent être prises en compte précocement des complications potentiellement graves, ou à lourd retentissement psychologique ou social [5].

Elle comporte une surveillance neurologique, respiratoire, digestive et articulaire, en plus d'une vérification complète de l'appareil utilisé [154].

1. Surveillance neurologique :

Il faut rechercher les signes en faveur de l'atteinte bulbaire tel que les troubles de la déglutition, la dysphonie, les fasciculations de la langue, l'asymétrie faciale et les troubles vasomoteurs [170].

Ainsi, un suivi de la progression du déficit moteur par l'évaluation de la fonction motrice doit être faite de façon mensuelle pour les ASI de type I, tous les 6 mois pour le type II et annuelle chez les patients types III [23].

2. Surveillance respiratoire :

La surveillance clinique est basée sur [5]:

- la fréquence respiratoire.
- l'amplitude et la localisation des mouvements respiratoires.

- l'évolution de la morphologie thoracique et rachidienne.
- l'appréciation de la souplesse des muscles respiratoires, en particulier les muscles intercostaux et les muscles de la ceinture scapulaire.
- le dépistage précoce des atélectasies pulmonaires.
- la fréquence des épisodes d'infection pulmonaire.

La surveillance courante de la fonction respiratoire est assurée par les mesures répétées de la capacité vitale (CV) : 2 fois/an en période stable chez le tout-petit et 1 fois/an chez l'enfant plus grand. L'évaluation du volume de réserve expiratoire (VRE) et du volume de réserve inspiratoire (VRI) est difficilement réalisable avant l'âge de 3 ans. La capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) mesurée une fois par an permet d'apprécier l'évolution de la croissance pulmonaire.

L'étude des gaz du sang est fonction de la valeur de la CV. Dès que le rapport CV/CVT (capacité vitale totale) est inférieur à 30%, les gaz du sang sont mesurés tous les 6 mois. La mesure des gaz du sang est indispensable en période de décompensation. Les gaz du sang peuvent, cependant, rester normaux jusqu'à épuisement des possibilités musculaires [154].

Les radiographies thoraciques permettent d'apprécier la qualité du parenchyme pulmonaire et de suivre la croissance du thorax [5].

Le scanner thoracique est très utile à partir de l'âge de 9-10 ans. Il permet de suivre l'évolution des rapports entre l'appareil respiratoire (trachée, plèvre, poumons) et le rachis. Il permet également de détecter les dilatations de bronches, les atélectasies, les abcès ou toute autre collection liquidienne.

3. Surveillance digestive :

La mesure régulière du poids et de la taille de l'enfant permet d'apprécier la dénutrition et d'en suivre l'évolution. L'amplitude d'ouverture de la bouche est régulièrement contrôlée chez

ces enfants aux muscles masticateurs faibles et rétractés. Il faut aussi rechercher les signes du RGO et les éventuels troubles de déglutition [154].

4. Bilan articulaire :

Des bilans articulaires et myotrophiques systématiques permettent [5]:

- d'évaluer les amplitudes articulaires de toutes les articulations dans tous leurs degrés de liberté.
- d'apprécier la force et la trophicité musculaires de manière globale au début puis de manière analytique dès que la compréhension de l'enfant le permet.
- d'évaluer le risque scoliotique d'autant plus grand que l'atteinte motrice est asymétrique et/ou sévère.

Ils sont faits à intervalles réguliers et rapprochés au cours des premiers mois. Plus tard, ces intervalles sont plus espacés.

5. Surveillance de l'appareillage :

La surveillance de l'appareillage est particulièrement vigilante au niveau des zones sensibles (malléoles, condyles fémoraux, crêtes iliaques, sommets des courbures scoliotique et cyphotique). Une orthèse douloureuse doit être enlevée et réajustée. Les orthèses sont régulièrement (tous les 6 mois) adaptées à la croissance de l'enfant [154].

XIII. Conseil génétique :

Le conseil génétique est un acte de médecine préventive qui consiste, à partir du diagnostic précis d'une affection génétique survenue dans une famille, à évaluer le risque de récurrence dans cette même famille. Il s'adresse à des couples ayant eu un enfant atteint ou

s'avérant inquiets sur un éventuel risque pour leur descendance parce qu'ils sont eux-mêmes atteints, ou ils ont des apparentés atteints appartenant à des populations à risque. Sa finalité est d'aider un couple, considéré à risque, en l'informant de manière appropriée, à prendre une décision éclairée d'entreprendre ou non une grossesse. Le conseil génétique s'appuie sur un dossier médical complet (clinique et paraclinique) et un diagnostic précis du (des) sujet(s) atteint(s) [5,171].

La consultation de conseil génétique recueille dans un premier temps l'ensemble des informations concernant la famille : établissement de l'arbre généalogique, identification des individus atteints et des individus indemnes.

Les ASI obéissent aux règles des maladies mendéliennes autosomiques récessives [172] :

- Les deux sexes sont atteints avec une fréquence égale.
- Un sujet malade a ses deux allèles mutés. Il peut être homozygote pour une même mutation ou hétérozygote composite pour deux mutations différentes.
- Les deux parents sont en général sains et sont le plus souvent hétérozygotes.
- Un sujet hétérozygote n'exprime pas la maladie.
- Les sujets atteints se retrouvent le plus souvent dans la même fratrie, donnant une répartition horizontale sur l'arbre généalogique.
- Les parents hétérozygotes ont un risque de 25% d'avoir un enfant malade et parmi les enfants non malades, deux sur trois sont hétérozygotes comme leurs parents.

Le dépistage des porteurs d'une délétion hétérozygote du gène *SMN1* permet d'élaborer un conseil génétique précis pour les familles concernées par cette affection et de proposer un diagnostic anténatal en fonction du risque estimé.

La recherche de délétions hétérozygotes est particulièrement indiquée dans les unions entre apparentés avec antécédents d'amyotrophie spinale infantile [173].

Chez les adultes appartenant à une famille atteinte et inquiets pour leur descendance, la recherche d'une délétion hétérozygote du gène *SMN1* impose le prélèvement des deux conjoints

et leur étude simultanée. Chez les parents d'un cas index présentant une délétion homozygote du gène *SMN1*, l'existence d'une délétion hétérozygote *SMN1* est à vérifier systématiquement pour éliminer, d'une part, une délétion *de novo* (délétion accidentelle, non héritée) dont le risque de récurrence est extrêmement faible et, d'autre part, une duplication *en cis* masquant une délétion sur le second allèle. Lorsque les parents sont tous les deux porteurs d'une délétion hétérozygote, le risque de récurrence est de 1/4 [5].

Par ailleurs, la caractérisation d'une délétion hétérozygote *SMN1* chez chacun des parents d'un cas index décédé (n'ayant pas eu de diagnostic génétique) permet de faire une confirmation indirecte du diagnostic d'amyotrophie spinale.

Dans notre travail, la délétion à l'état homozygote du gène *SMN1* était confirmée chez tous nos patients. Alors que la détection des hétérozygotes n'a été réalisée chez aucun des parents de nos patients.

XIV. Diagnostic prénatal :

Le diagnostic prénatal (DPN) est un acte de médecine prédictive ayant pour but de détecter in utéro chez l'embryon ou le fœtus une affection grave, permettant ainsi d'interrompre ou de poursuivre une grossesse [174,175].

Le DPN peut être réalisé à partir de prélèvement de liquide amniotique (amniocentèse) ou des villosités choriales (choriocentèse). Le DPN en matière d'ASI est moléculaire [174,176].

Ce diagnostic moléculaire peut être considéré comme la première application de la découverte des gènes. Il ne peut évidemment se concevoir sans une consultation de conseil génétique préalable. Le recours au DPN est toujours une décision difficile à prendre, car il implique obligatoirement l'évocation d'une interruption de grossesse, hypothèse à laquelle la plupart des couples refusent de penser.

Le DPN doit comprendre une information suffisante sur le processus du prélèvement, de même il faut obtenir un consentement éclairé des deux parents.

Toutefois, l'approche du DPN n'est pas encore possible au Maroc, car il n'y a pas de cadre juridique qui autorise l'interruption de grossesse quand la mère est enceinte d'un enfant atteint d'un handicap génétique. En effet, l'article n° 453 du code pénal ne considère l'avortement comme légal que lorsque la santé de la mère est menacée [177].

En cas de risque de récurrence d'une ASI, le DPN est idéalement indiqué après une étude familiale complète et un examen de l'ADN du couple et le cas échéant de celui du cas index avant la grossesse. Une fois la grossesse décidée et entreprise, le diagnostic est direct. Il consiste à mettre en évidence une délétion ou, dans de rares cas, une mutation ponctuelle dans le gène *SMN*. Le couple passe alors de la notion de risque à celle de certitude, l'enfant à naître est soit indemne, soit atteint [178].

XV. Perspectives thérapeutiques

Actuellement, en dépit des avancées thérapeutiques, les personnes atteintes d'amyotrophie spinale ne bénéficient d'aucun traitement curatif permettant une guérison. Bien que le mécanisme moléculaire responsable de l'ASI n'ait pas encore été précisément défini, les connaissances accumulées ces dernières années ont permis l'émergence de différentes approches thérapeutiques. Plusieurs stratégies, en cours d'étude, consistent à augmenter le taux de protéine SMN pleine longueur. Elles visent l'activation de l'expression du gène *SMN2*, l'augmentation du taux d'inclusion de l'exon 7 dans le transcrit *SMN2* ou la stabilisation de la protéine SMN. D'autres stratégies impliquent l'identification de molécules ayant un rôle protecteur des motoneurones présentant des taux faibles de protéine SMN, le remplacement du gène *SMN1* par thérapie génique et l'introduction de motoneurones ou des cellules musculaires par l'emploi de cellules souches embryonnaires (*Figure 44*) [179].

1. Activation du gène *SMN2*

L'induction du gène *SMN2* est la piste la plus accessible et la plus envisagée dans l'étape actuelle de la recherche thérapeutique. Il s'agit d'induire une surexpression de la protéine SMN par le gène copie *SMN2*, présent chez tous les patients atteints d'ASI. Cette stratégie nécessite néanmoins que les molécules capables d'induire *SMN2* le fassent de façon spécifique pour limiter les effets secondaires de l'induction d'autres gènes. Les recherches sont faites *in vitro* et consistent en un criblage de molécules à potentiel thérapeutique visant à augmenter l'expression de *SMN2* (la copie centromérique du gène *SMN*).

L'acide valproïque [180], le butyrate de sodium [181], le phénylbutyrate [182], et la trichostatine [183] sont capable d'augmenter le taux d'ARNm et de protéine SMN, dans les lignées dérivant de cellules de patients atteints d'ASI, en activant le promoteur du gène. Ces résultats ouvrent des nouvelles pistes thérapeutiques à explorer.

2. Inclusion de l'exon 7 dans le transcrit issu du gène *SMN2*

La seule différence entre *SMN1* et *SMN2* réside dans la production de transcrits différents. *SMN1* est transcrit en une seule forme alors que *SMN2* peut être transcrit en deux formes : l'une pleine longueur identique à celle de *SMN1* mais en quantité faible, l'autre isoforme ne contenant pas l'exon 7, majoritaire, conduit à une protéine instable.

Par conséquent l'augmentation du taux de protéines entières peut également être obtenue par l'utilisation de molécules induisant l'inclusion de l'exon 7 dans les transcrits *SMN2*.

L'aclarubicine favoriserait l'inclusion de l'exon 7 dans des fibroblastes de patients atteints de l'ASI ou du modèle de souris ASI [184]. Cependant la toxicité élevée de cette molécule ne permet pas de l'envisager comme traitement. Récemment, le salbutamol a permis une augmentation rapide et significative des transcrits *SMN2* pleines longueurs dans des fibroblastes de patients atteints d'ASI, en favorisant l'inclusion de l'exon 7 dans les transcrits *SMN2* [185]. Au

cours d'un essai pilote, le salbutamol avait déjà montré des effets bénéfiques chez des patients atteints de l'ASI sans causer d'énormes d'effets indésirables [186]; cette molécule pourrait donc être adaptée à un traitement clinique. D'autres composés présentent des effets similaires : le 5-(N-ethyl-N-isopropyl)-amiloride (EIPA) [187] et certains polyphénols [188].

De nombreuses stratégies non pharmacologiques ont également été mises au point pour favoriser l'inclusion de l'exon 7 dans les transcrits *SMN2*.

3. Stabilisation de la protéine SMN et augmentation de sa traduction à partir du gène SMN2

L'indoprofen est un composé qui permet l'augmentation de la production de la protéine SMN à partir du gène *SMN2* mais pas à partir du gène *SMN1*. Ce composé n'agirait pas au stade transcriptionnel mais augmenterait plutôt l'efficacité de la traduction des transcrits *SMN2* [189]. Les aminoglycosides auraient également la capacité d'augmenter le taux de protéine SMN et de Gems dans des fibroblastes dérivés de patients atteints d'ASI [190,191]. Ces composés, habituellement utilisés comme antibiotiques, seraient capables d'induire le franchissement des codons stop par les ribosomes et donc de permettre la synthèse d'une protéine entière. Ici, les aminoglycosides permettraient de franchir le codon stop de l'exon 8 et d'ajouter quelques acides aminés à la protéine tronquée qui se substitueraient alors à la partie correspondant à l'exon 7 manquant et conduiraient à la stabilisation de la forme partiellement active de la protéine tronquée [190]. Malheureusement, l'indoprofen comme les aminoglycosides ont une faible capacité de pénétration dans le système nerveux central, les rendant pour l'instant inutilisables pour traiter des patients atteints d'ASI.

4. Neuroprotection

Pour protéger les motoneurones, des substances pharmacologiques ont été sélectionnées pour leur effet connu dans des maladies neuro-dégénératives ou à partir de

criblages de molécules augmentant la survie des motoneurones en culture ou stabilisant la pathologie sur un modèle animal. Actuellement deux substances neurotrophiques sont à l'essai, chez l'homme : le riluzole et le TRO19622. Une expérimentation menée sur des souris ASI a révélé un faible bénéfice du riluzole sur la survie des souris et sur une protection de la jonction neuromusculaire [192]. De plus, il semble bien toléré chez des patients atteints d'ASI de type I [193]. A l'heure actuelle, le riluzole est en essai clinique de phase II/III afin d'évaluer son efficacité et sa tolérance sur la fonction motrice chez des enfants et de jeunes adultes atteints d'ASI de type II ou III. Une autre étude avec la cardiotrophine-1, une drogue neuroprotectrice, a montré une amélioration de la survie des souris ASI et un retard dans l'apparition des déficits moteurs [194].

5. Thérapie génique et remplacement cellulaire

Une étude récente chez la souris apporte des résultats prometteurs en ouvrant la voie à la possibilité d'une thérapie génique pour les patients souffrant d'amyotrophie spinale. En effet, après l'injection de vecteurs lentiviraux (virus EIAV) portant le gène *SMN1* dans le muscle d'une souris ASI, le gène a été transporté et exprimé dans les motoneurones de la moelle épinière. Cette injection a permis d'obtenir une expression durable du transgène et de prolonger la survie de l'animal [195]. Une autre stratégie qui fait l'objet de recherche concerne le « remplacement » de motoneurones grâce à la thérapie cellulaire [196]. En l'occurrence, des cellules souches embryonnaires, différenciées en motoneurones ont été transplantées dans la moelle épinière de rats présentant une dégénérescence des motoneurones. Ces cellules ont survécu et ont produit des axones [197].

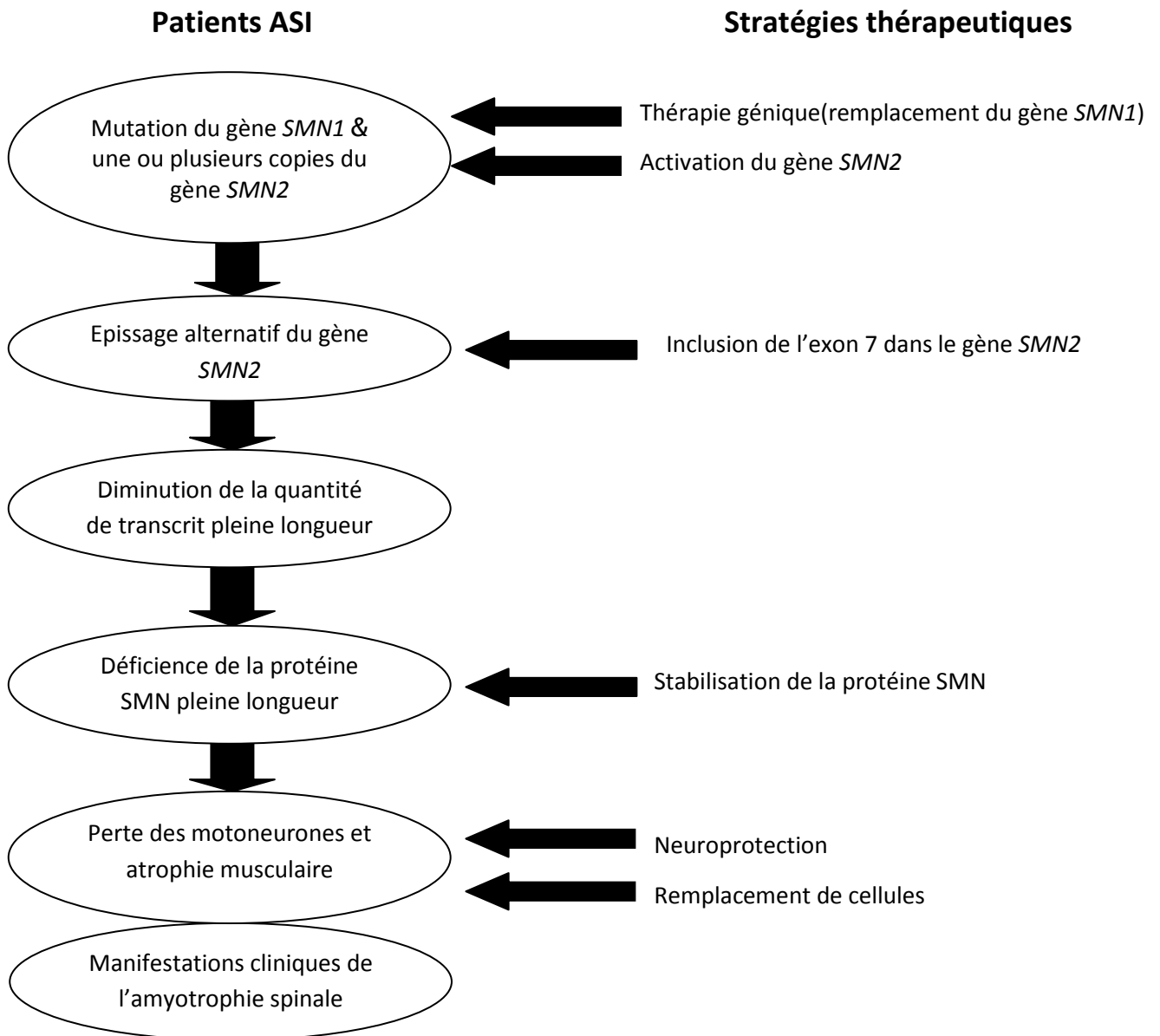
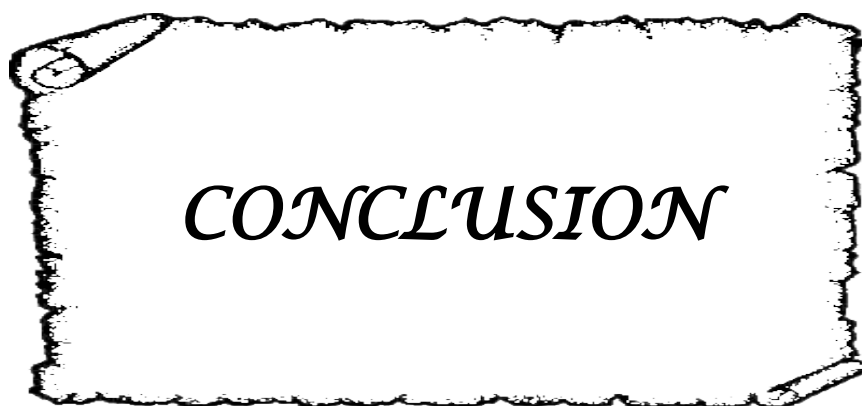


Figure 44 : Cibles potentielles pour la thérapie de l'amyotrophie spinale infantile [118].



De cette étude rétrospective portant sur 10 cas d'ASI recueillis au sein des services de pédiatrie et de génétique médicale du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 2 ans, on peut conclure les éléments suivants :

- Une fréquence très réduite par rapport à la fréquence réelle pouvant être envisagée chez nous. Ceci souligne l'intérêt de penser au diagnostic d'ASI devant les premiers signes cliniques évocateurs.
- Nos 10 cas ont présenté un tableau typique. Les manifestations respiratoires étaient la cause majeure de la morbidité et de la mortalité, avec une évolution à long terme caractérisée par la répétition des infections respiratoires.
- La difficulté à établir le diagnostic de cette maladie à cause de l'inaccessibilité des patients aux explorations paracliniques qui la confirme (test moléculaire), d'où l'intérêt de mettre au point ce test au sein du service de génétique du CHU Mohamed VI de Marrakech.
- Le pronostic est souvent lié à l'atteinte respiratoire et ses complications infectieuses et plus le diagnostic et la mise en route du traitement sont précoces, meilleur est le pronostic; d'où l'intérêt d'établir des critères d'orientation diagnostique dans le cadre d'ASI, de manière à débiter le plus rapidement possible la prise en charge thérapeutique.
- Ses complications évolutives font d'elle une pathologie handicapante et mortelle, sa prise en charge est multidisciplinaire, symptomatique et surtout préventive.
- Malgré le progrès thérapeutique récent, aucun traitement curatif n'est disponible et par conséquent l'ASI reste une maladie grave et sévère de l'enfant.

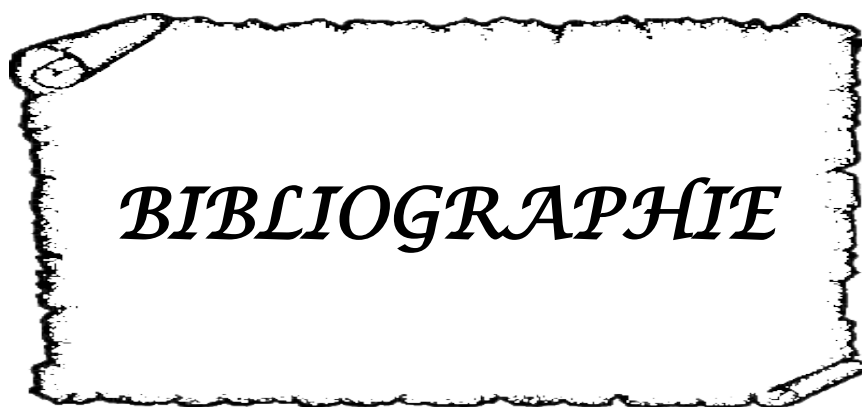


RÉSUMÉ

L'amyotrophie spinale infantile (ASI) est une maladie neuromusculaire autosomique récessive, due à une dégénérescence des motoneurons de la corne antérieure de la moelle épinière entraînant une faiblesse musculaire progressive. Dans le monde, l'incidence de cette maladie est estimée entre 1/6000 à 1 /10000 naissance, avec une fréquence des porteurs entre 1 /40 à 1/60. Notre travail représente une étude rétrospective à propos de 10 cas d'amyotrophie spinale suivis dans les services de pédiatrie et de génétique au CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 2 ans (Janvier 2010 – Décembre 2011). L'âge moyen de nos patients au moment de diagnostic était de 6 ans avec des extrêmes allant de 1 an à 13 ans, le sexe ratio était de 1. Le délai diagnostique était de 3,6 ans, quatre de nos patients étaient issus d'un mariage consanguin. Le motif de consultation le plus fréquent était l'impotence fonctionnelle des membres inférieurs chez 6 cas. Quatre cas avaient une amyotrophie spinale de type II, 4 cas avaient le type III et 2 avait le type I. Les explorations paracliniques étaient dominées par la créatine phosphokinase qui était faite chez 6 patients. L'électromyogramme

ملخص

مرض ضمور العضلات الشوكي لدى الأطفال هو مرض وراثي متنحي و يعتبر من الأمراض العصبية و العضلية، ينتج عن موت الخلايا العصبية المتواجدة بالقرن الأمامي للنخاع الشوكي مما يؤدي إلى ضعف العضلات بشكل تدريجي. يحدث هذا المرض بمعدل 1/6000 إلى 1/10000 ولادة و يقدر تردد الحاملين للجينة من 1/40 إلى 1/60. تتناول هذه الدراسة الرجعية 10 حالات تعاني من هذا المرض و تتابع علاجها في أقسام الأطفال و الأمراض الوراثية بالمركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس في مراكش، ما بين يناير 2010 إلى دجنبر 2011. كان متوسط العمر عند التشخيص 6 سنوات يتراوح ما بين 1 و 13 سنة، و كانت نسبة الجنس 1. أما متوسط المدة الفاصلة ما بين ظهور المرض و التشخيص فقد كان 3.6 سنوات، أربع حالات كانت ناتجة عن زواج الأقارب. أما الاضطراب الوظيفي للأطراف السفلية كان هو الدافع الأكثر شيوعا لزيارة الطبيب (6 حالات). أربع حالات كانت تعاني من النوع الثاني من مرض ضمور العضلات الشوكي و أربع حالات كانت تعاني من النوع الثالث فيما يعاني اثنان من النوع الأول. بالنسبة للتحليلات الطبية، تم إجراء فحص الكرياتين فوسفوكيناز عند 6 مرضى، و تم إخضاع 4 حالات للتخطيط الكهربائي للعضلات الذي أظهر وجود متلازمة القرن الأمامي، كما تم إجراء سلسلة تفاعل البلمرة لدى جميع المرضى و الذي أظهر حذف متماثلة للواقع من إكسون 7 من الجينة SMN و بالتالي تأكيد حملهم لهذا المرض. تميز تطور الحالات بتفاقم الأعراض الأولية لدى حالتين، بداية تشوهات العمود الفقري لدى حالتين، الوفاة في حالتين، بينما تم فقدان تتبع أربع حالات الباقية. مضاعفات هذا المرض جعلت منه مرضا معيقا و فتاكا، لا يوجد له علاج باستثناء المساعدة الطبية للوقاية من المضاعفات و لعلاج الأعراض.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Brzustowicz M, Lehner T, Castilla L.H, Penchaszadeh G, Wilhelmsen K, Daniels R et al.**
Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3.
Nature, 1990, 344, 540 - 541.
2. **Markowitz JA, Singh P, Darras BT.**
Spinal muscular atrophy: a clinical and research update.
Pediatr Neurol, 2012, 46(1) :1-12.
3. **Hamilton G, Gillingwater TH.**
Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron.
Trends Mol Med, 2013, 19(1) :40-50.
4. **Munsat T.L, Davies KE.**
International SMA Consortium meeting
Neuromuscul. Disord., 1992, 2: 423-8.
5. **Belaid A , Jaeger-Buet C.**
Monographie : amyotrophies spinales
Paris : Collection savoir et comprendre , 2006.
6. **Werdnig G.**
Two early infantile hereditary cases of progressive muscular atrophy simulating dystrophy, but on a neural basis.
Arch. psychiatr., 1891, 22: 437-481.
7. **Hoffmann J.**
Über chronische spinale Muskelatrophie im Kindesalter, auf familiärer Basis.
Dtsch. Z. Nervenheilkd., 1893, 3: 427-470.
8. **Sevestre M.**
Paralysie flasque des quatre membres et des muscles du tronc (sauf le diaphragme) chez un nouveau-né.
Bull. Soc. Pédiatr., Paris, 1899, 1: 7-13.
9. **Oppenheim H.**
Über allgemeine und localisierte Atonie der Muskulatur (Myatonia) im frühen Kindesalter.
Monatsschr. Psychiatr. Neurol., 1900, 8: 232-233.

10. **Collier J, Wilson S.A.K.**
Amyotonia congenital.
Brain, 1908, 31: 1.
11. **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.
12. **Kugelberg E.**
Electromyograms in muscular Disorders.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 1947, 10: 122–123.
13. **Kugelberg E, Welander L.**
Familial neurogenic (spinal) muscular atrophy simulating ordinary proximal dystrophy.
Acta Psychiatr Scand, 1954, 29: 42.
14. **Kugelberg E, Welander L.**
Heredo-familial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy.
Arch Neurol Psychiatr., 1956, 75: 500–509.
15. **Brandt S.**
Werdnig–Hoffmann’s infantile progressive muscular atrophy : clinical aspects, pathology, heredity and relation to Oppenheim’s amyotonia congenita and other morbid conditions with laxity of joints or muscles in infants.
Copenhagen : Ejnar Munksgaard, 1950.
16. **Wohlfart G, Fex J, Eliasson L.**
Hereditary proximal spinal muscular atrophy : a clinical entity simulating progressive muscular dystrophy
Acta Psychiatr Neurol, 1955, 30: 395–406.
17. **Byers R.K, Banker B.Q.**
Infantile muscular Atrophy
Arch Neurol, 1961, 5: 140–146.
18. **DUBOWITZ V**
Infantile muscular atrophy. A prospective study with particular reference to a slowly progressive variety.
Brain, 1964, 87: 707–718.

19. **Pearn J.H, Wilson J.**
Acute Werdnig– Hoffmann’s disease : acute infantile spinal muscular atrophy.
Arch. Dis. Child., 1973, 48: 425–430.
20. **Pearn J.H, Carter C.O, Wilson J.**
The genetic identity of acute infantile spinal muscular atrophy.
Brain, 1973, 96 : 463–470.
21. **Buchthal F, Olsen P.Z.**
Electromyography and muscle biopsy in infantile spinal muscular atrophy.
Brain, 1970, 93: 15–30.
22. **Emery A.H, Anderson A.R, Noronha M.J.**
Electromyographic studies in parents of children with spinal muscular atrophy.
J Med Genet, 1973, 10(1): 8–10.
23. **Hausmanowa–Petrusewicz I, Askanas W, Badurska B, Emery K.B, Fidzianska A, Garbalinska W.**
Infantile and juvenile spinal muscular atrophy.
J Neurol Sci, 1968, 6: 269–287.
24. **Meadows J.C, Marsden C.D, Harriman D.G.F.**
Chronic muscular atrophy in adults. Part 2, others forms.
J Neurol Sci, 1969, 9: 551–556.
25. **Pearn J.H , Bunday S, Carter C.O, Wilson J, Gardner–Medwin D, Walton J.N.**
A genetic study of subacute and chronic spinal muscular atrophy in childhood.
J Neurol Sci, 1978, 37: 227–248.
26. **Melki J, Sheth P, Abdelhak S, Burlet P, Bachelot M.F, Lathrop M.G.**
Mapping of acute (type I) spinal muscular atrophy to chromosome 5q12–q14.
Lancet, 1990, 336: 271–273.
27. **Davies K.E, Thomas N.H, Daniels R.J, Dubowitz V.**
Molecular studies of spinal muscular atrophy.
Neuromuscul Disord, 1991, 1(2) : 83–85.
28. **Gilliam T.C, Brzustowicz L.M, Castilla L.H, Lehner T.**
Genetic homogeneity between acute and chronic forms of spinal muscular atrophy.
Nature, 1990, 345, 823–825.

29. **Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L et al**
Identification and characterisation of spinal muscular atrophy determining gene.
Cell, 1995, 80: 155–165.
30. **Melki J, Abdelhak S, Bachelot MF, Burlet P, Marcadet A, Aicardi A et al.**
Gene for proximal spinal muscular atrophies maps to chromosome 5q.
Nature, 1990, 344, 767–768.
31. **Roy N, Mahadeven M.S, Mclean M.**
The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy.
Cell, 1995, 80(1): 167–178.
32. **Burglen L, Lefebvre S, Clermont T.O, Burlet P, Viollet L.**
Structure and organization of the human survival motor neuron gene.
Genomics, 1996, 32: 379–482.
33. **Scharf J.M, Endrizzi M.G, Wetter A, Huang S, Thompson T.G, Zerres K et al.**
Identification of a candidate modifying gene for spinal muscular atrophy by comparative genomics. *Nat Genet* 1998, 20(1) 83–86.
34. **Chen Q, Baird S.D, Mahadevan M.**
Sequence of a 131-kb region of 5q13.1 containing the spinal muscular atrophy candidate genes SMN and NAIP.
Genomics 1998;48:121–127.
35. **Lorson C.L, Hahnen E, Androphy E J, Wirt B.**
A single nucleotide in the *SMN* gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy.
Proc Nat Acad Sci, 1999, 96, 6307–6311.
36. **Pellizzoni L, Charroux B, Dreyfuss G.**
SMN mutants of spinal muscular atrophy patients are defective in binding to snRNP proteins.
Proc Natl Acad Sci, 1999, 96: 11167–11172.
37. **Lorson C.L. et 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: 259–65.

38. **Coovert D.D, Le T.T, Mc Andrew P.E, Strasswimmer J, Crawford T.O.**
The survival motor neuron protein in spinal muscular atrophy.
Hum Mol Genet, 1997, 6(8): 1205–1214.

39. **Liu Q, Dreyfuss G.A.**
novel nuclear structure containing the survival of motor neurons protein.
Embo J. 1996, 15: 3555–3565.

40. **Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, Bertrand S, Clermont O, Munnich A, et al.**
Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy.
Nat Genet, 1997, 16: 265–269.

41. **Young P.J, Le T.T, Thi Man N.**
The relationship between SMN, the spinal muscular atrophy protein, and nuclear coiled
bodies in differentiated tissues and cultured cells.
Exp Cell Res, 2000, 256:365–374.

42. **Wirth B, Brichta L, Hahnen E.**
Spinal Muscular Atrophy: From Gene to Therapy.
Semin Pediatr Neurol, 2006,13(2):121–31.

43. **Wirth B.**
An update of the mutation spectrum of the survival motor neurone gene (*SMN1*) in
autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA).
Hum Mutat, 2000, 15(3), 228–237.

44. **Ogino S, Wilson R.B.**
Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics.
Expert Rev Mol Diagn, 2004, 4(1):15–29.

45. **Wirth B, Herz M, Wetter A.**
Quantitative analysis of survival motor neurone 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, 1340–1356.

46. **Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T.**
Isolation of DNA from mammalian cells. In: Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T, editors.
Molecular cloning – a laboratory manual.
New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.

47. **Steege G, Grootsholten P.M, Vilies P, Draaijers T.G,**
PCR-based DNA test to confirm clinical diagnosis of autosomal recessive spinal muscular atrophy.
Lancet, 1995 ; 345 : 985-986.
48. **Fledkotter M, schwarzer V, Wirth R, Weinker T.F, Wirth B.**
Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time LightCycler PCR : fast and high reliable carrier testing and prediction of severity pf spinal muscular atrophy.
Am J Hum Genet, 2002 ; 70 : 253-263
49. **Saugier-veber P, Drouot N, Lefebvre S, Charbonnier F.**
Detection of heterozygous SMN1 deletions in SMA families using a simple fluorescent multiplex PCR method.
J Med Genet, 2001 ;38 :240-243.
50. **BurletP, Burgelon L, Clermont O.**
Large scale deletions of the 5q13 region are specific to Werdnig-Hoffmann disease.
J Med Genet, 1996, 33(4): 281-83.
51. **Somerville M.J, Hunter A.G.W, Aubry H.L, Korneluk R.G, MackenzieA.E, Surh L.C.**
Clinical application of the molecular diagnosis of spinal muscular atrophy: deletions of neuronal apoptosis inhibitory protein and survival motor neuron genes.Am.
J. Med. Genet., 1997, 69: 159-165.
52. **Taylor J.E, Thomas N.H, Lewis C.M, Abbs S.J, Rodrigues N.R, Davies K.E et al.**
Correlation of SMNt and SMNc gene copy number with age of onset and survival in spinal muscular atrophy.
Eur J Hum Genet,1998 ; 6: 467-474.
53. **McAndrew P.E, Parsons D.W, Simard L.R, Rochette C, Ray P.N, Mendell J.R et al.**
Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMNT and SMNC gene copy number.
Am J Hum Genet, 1997 ; 60:1411-1422.
54. **Wang C.H, Xu J, Carter T.A, Ross B.M, Dominskimk, Penchaszadeh G.K et al.**
Characterization of survival motor neuron (SMNT) gene deletions in asymptomatic carriers of spinal muscular atrophy.
Hum Mol Genet, 1996, 5(3): 359-365.

55. **Velasco E, Valero C, Valero A, Moreno F, Hernandez-Chico C.**
Molecular analysis of the SMN and NAIP genes in spanish spinal muscular atrophy (SMA) families and correlation between number of copies of cBCD541 and SMA phenotype
Hum. Mol. Genet., 1996, 2(5): 257-263.
56. **Petit F, Cuisset J.M, Rouaix-Emery N, Cancés C, Sablonnière B, Bieth E et al.**
Insights into genotype-phenotype correlations in spinal muscular atrophy: a retrospective study of 103 patients.
Muscle Nerve, 2011; 43(1): 26-30.
57. **MacLeod MJ, Taylor JE, Lunt PW, Mathew CG, Robb SA.**
Prenatal onset spinal muscular atrophy.
Eur J Paediatr Neurol, 1999, 3:65-72.
58. **Dubowitz V.**
Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype.
Eur J Paediatr Neurol, 1999, 3:49-51.
59. **Felderhoff-Mueser U, Grohmann K, Harder A, Stadelmann C, Zerres K, Bühler C et al.**
Severe spinal muscular atrophy variant associated with congenital bone fractures.
J Child Neurol, 2002, 17:718-721.
60. **Kelly TE, Amoroso K, Ferre M, Blanco J, Allinson P, Prior TW.**
Spinal muscular atrophy variant with congenital fractures.
Am J Med Genet, 1999, 87:65-68.
61. **Bertini E, Burghes A, Bushby K, Estournet-Mathiaud B, Finkel RS, Hughes RA, Et al.**
134th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy, 11-13 February 2005, Naarden, The Netherlands.
Neuromuscular Disorders, 2005, 15:802-816.
62. **Rudnik-Schöneborn S, Heller R, Berg C, Betzler C, Grimm T, Eggermann T, et al.**
Congenital heart disease is a feature of severe infantile spinal muscular atrophy.
J Med Genet, 2008, 45:635-8.
63. **Shababi M, Habibi J, Yang HT, Vale SM, Sewell WA, Lorson CL.**
Cardiac defects contribute to the pathology of spinal muscular atrophy models.
Hum Mol Genet 2010, 19:4059-4071.

64. **Messina S, Pane M, De Rose P, Vasta I, Sorleti D, Aloysius A, et al.**
Feeding problems and malnutrition in spinal muscular atrophy type II. *Neuromuscul Disord*, 2008, 18:389–93.
65. **Kinali M, Banks LM, Mercuri E, Manzur AY, Muntoni F.**
Bone mineral density in a paediatric spinal muscular atrophy population. *Neuropediatrics*, 2004, 35(6): 325–8.
66. **Khatr IA, Chaudhry US, Seikaly MG, Browne RH, Iannaccone ST.**
Low bone mineral density in spinal muscular atrophy. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2008, 10:11–7.
67. **Shanmugarajan S, Tsuruga E, Swoboda KJ, Maria BL, Ries WL, Reddy SV.**
Bone loss in survival motor neuron (Smn(-/-) SMN2) genetic mouse model of spinal muscular atrophy. *J Pathol* 2009, 219:52–60.
68. **Ogino S , Leonard DG , Rennert H , Ewens WJ , Wilson RB.**
Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy
Am J Med Genet , 2002, 110:301–07
69. **Prior T.W , Snyder PJ , Rink B.D , Pearl D.K, Pyatt R.E.**
Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy
Am J Med Genet A , 2010, 152A:1605–1607
70. **Mostacciuolo M.L, Danieli G.A, Trevisan C.**
Epidemiology of spinal muscular atrophies in a sample of the Italian population
Neuroepidemiology., 1992, 11:34–38.
71. **Emery A.E.H**
The nosology of the spinal mus–cular atrophies
J. Med. Genet., 1971, 8(4) : 481–495
72. **Pearn J.H**
The gene frequency of acute Werdnig–Hoffmann disease (SMA type I). A total population survey in Northeast England
J. Med. Genet., 1973,10(3) : 260–265
73. **Lyahyai J, Sbiti A, Barkat A, Ratbi I, Sefiani A**
Spinal muscular atrophy carrier frequency and estimated prevalence of the disease in moroccan newborns
Genet Test Mol Biomarkers, 2012, 3(16) : 215–218

74. **Jaouad I.C, Elalaoui SC, Sbiti A.**
Consanguineous marriages in Morocco and the consequence for the incidence of autosomal recessive disorders
Genet Test Mol Biomarkers, 2009, 13:511-513
75. **Sbiti A, Ratbi I, Kriouile Y, Sefiani A**
L'amyotrophie spinale infantile : cause fréquente des hypotonies congénitales au Maroc
Arch Ped, 2011, 18:1261-1264
76. **Castiglioni C, Levican J, Rodillo E, Garmendia M.A, Diaz A, Pizzaro L et al.**
Atrofia muscular espinal:caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes
Rev Med Chile, 2011, 139: 197-204
77. **Pires M, Marreiros H, Francisco R.C, Soudo A, Vieira J.P.**
Atrofia muscular espinhal análise descritiva de uma série de casos
Acta Med Port, 2011, 24(S2): 95-102
78. **Hamzi K, Bellayou H, Itri M, Nadifi S.**
PCR-RFLP, sequencing, and quantification in molecular diagnosis of spinal muscular atrophy: limits and advantages
J Mol Neurosci, 2013, 50(2) : 270-274
79. ***Rudnik-Schöneborn S.***
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
80. **Pearn J.H**
Genetic studies of acute infantile spinal muscular atrophy (SMA type I). An analysis of sex ratios, segregation ratios and sex influence
J. Med. Genet., 1978, 15(6) : 414-417
81. **Tonali P , Servidei S.**
Clinical study of proximal spinal muscular atrophy. Report on 89 cases
J Neural Sci, 1984, V : 432-432
82. **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

83. **Shawky M , EL-Sayed N**
Clinico-epidemiologic characteristics of spinal muscular atrophy among Egyptians
Egy J Med Hum Gene, 2011, 12 : 25-30

84. **Sifi Y , Sifi K , Boulefkhad A.**
Clinical and genetic study of algerian patients with spinal muscular atrophy
Journal of Neurodegenerative Diseases, 2013 ,V : 1-7

85. **Belarbi S , Belaid H.**
Amyotrophies spinales progressive : etude Clinique et électroneuromyographique de 52 cas
<http://www.jnlf.fr/data/ModuleProgramme/PageSite/2011-1/Resume/7776.asp>,
consulté le 10 Octobre 2013

86. **Ge X, Bai J, Lu Y, Qu Y, Song F.**
The natural history of infant spinal muscular atrophy in China: a study of 237 patient
J Child Neurol, 2012; 27(4): 471-477.

87. **Zerres K, Davies KE.**
59th ENMC International Workshop: Spinal Muscular Atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria 17-19 April 1998, Soestduinen, The Netherlands.
Neuromuscul Disord, 1999; 9(4): 272-278.

88. **Pearn J.H, Gardner-Medwin D, Wilson J.**
A clinical study of chronic childhood spinal muscular atrophy. A review of 141 cases.
J Neurol Sci. 1978;38(1):23-37.

89. **Ropert J.C, Magny J.F.**
Sémiologie prénatale des maladies neuromusculaires.
Arch Pédiatr, 1984 ;41 : 689-694.

90. **Parano E, Fiumara A, Falsaperla R, Pavone L.**
A clinical study of childhood spinal muscular atrophy in Sicily: a review of 75 cases.
Brain Dev, 1994;16(2):104-7.

91. **Tasseau A, Kassis M, Rigourd V, Magny JF, Voyer M.**
Quels diagnostics devant un nouveau-né hypotonique ?
Arch Pediatr, 2003;10(7):670-3.

92. **Landrieu P, Tardieu M.**
Neurologie pédiatrique.
Paris: Masson; 1996. p. 13-6.
93. **Floriach-Robert M, Cabello A, Simon De Las Heras R, Mateos Beato F.**
Neonatal hypotonia of muscular origin: analysis of 50 cases.
Neurologia, 2001;16(6):245-53.
94. **Markowitz J.A, Singh P, Darras B.T.**
Spinal muscular atrophy: a clinical and research update.
Pediatr Neurol, 2012;46(1):1-12.
95. **Souchon F, Simard LR, Lebrun S, Rochette C, Lambert J, Vanasse M.**
Clinical and genetic study of chronic (types II and III) childhood onset spinal muscular atrophy.
Neuromuscul Disord, 1996;6(6):419-24.
96. **Jerusalem F.**
Maladies neuromusculaires, clinique, thérapeutique, pathologique.
Paris, Medsi, 1981, 350 p.
97. **Brooke M.H.**
Clinical examination of patients with neuromuscular disease.
Adv Neurol, 1977 ;17 : 25-39.
98. **Pearce J, Harriman D.G.F.**
Chronic spinal muscular atrophy
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1966; 29(6): 509-520.
99. **Gardner-Medwin D, Hudgson P, Walton JN.**
Benign spinal muscular atrophy arising in childhood and adolescence.
J Neurol Sci, 1967;5(1):121-58.
100. **Dubowitz V.**
Muscle Disorders in Childhood.
Philadelphia: W.B. Saunders; 1978.
101. **Granata C, Merlini L, Magni E, Marini ML, Stagni S.B.**
Spinal muscular atrophy: natural history and orthopaedic treatment of scoliosis.
Spine , 1989; 14(7):760-2.

102. **Namba T, Aberfeld D.C, Grob D.**
Chronic proximal spinal muscular atrophy.
J Neurol Sci. 1970 ;11(5):401–23.
103. **Ruggiero G.**
Onychomadesis in a child with spinal muscular atrophy type I.
Eur J Pediatr Dermatol, 2006 ; 16 : 137–140.
104. **Barois A, Estournet–Mathiaud B, Bataille J.**
Amyotrophies spinales proximales. In : Barois A. Maladies neuromusculaires.
Paris, Doins, progrès en pédiatrie – Nouvelle série, 1998 : 69–80.
105. **Araujo A.P, Araujo M, Swoboda K.J.**
Vascular perfusion abnormalities in infants with spinal muscular atrophy.
J Pediatr, 2009;155(2):292–4.
106. **Duval–Beaupere G, Soulnac G.**
Premature pubarche and the growth of the trunk in paralysed children.
Ann Hum Biol, 1975, 2(1) : 69–80.
107. **Benony C.**
Etude psychologique et psycholinguistique de l'acquisition du langage chez les enfants atteints d'une amyotrophie spinale infantile type 2 âgés de 25 à 47 mois.
Thèse Doctorat Médecine, Paris; 2000
108. **Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM.**
Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis.
Biochem J, 1992, 281 (1): 21–40.
109. **Zhang Y, Huang JJ, Wang ZQ, Wang N, Wu ZY.**
Value of muscle enzyme measurement in evaluating different neuromuscular diseases.
Clin Chim Acta, 2012; 413(3–4): 520–524
110. **Rudnik–Schöneborn S, Lützenrath S, Borkowska J, Karwanska A, Hausmanowa–Petrusewicz I, Zerres K.**
Analysis of creatine kinase activity in 504 patients with proximal spinal muscular atrophy types I–III from the point of view of progression and severity.
Eur Neurol, 1998; 39(3):154–162.

111. **Vila A, Chauplannaz G, Bady B.**
Interet de la biopsie neuro-musculaire chez l'enfant. Etude des correlations cliniques, electrophysiologiques et histopathologiques de 97 cas
Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin, 1983, 13(3) : 289-293.
112. **Pellissier J.F, Serratrice G, Pouget J.**
Les maladies neuromusculaires.
Paris : Masson, Paris, p 232.
113. **Lunn M.R, Wang C.H.**
Spinal muscular atrophy
Lancet, 2008, 371: 2120-2133.
114. **Chkharishvili D, Natriashvili G.**
The role of electromyography in children with spinal muscular atrophy phenotype.
J Clinph, 2008, 113(3), 58.
115. **Hausmanowa-Petrusewicz I.**
Electrophysiological findings in childhood spinal muscular atrophies.
Rev Neurol, 1988, 144(11): 716-720.
116. **Moosa A., Dubowitz V.**
Motor nerve conduction velocity in spinal muscular atrophy of childhood .
Arch Dis Child, 1976, 51(12): 974-977.
117. **Imai T, Minami R, Nagaoka M, Ishikawa Y, Okabe M, Matsumoto H.**
Proximal and distal motor nerve conduction velocities in Werdnig-Hoffmann disease .
Pediatr Neurol, 1990, 6(2): 82-86.
118. **Hamdouche N.**
Diagnostic moléculaire des amyotrophies spinales : recherche de la délétion de l'exon 8 du gène SMN.
Thèse biologie moléculaire, Constantine ; 2008, n°256, 118 pages.
119. **Maggi L, Scoto M, Cirak S, Robb S.A, Klein A, Lillis S et al.**
Congenital myopathies - Clinical features and frequency of individual subtypes diagnosed over a 5-year period in the United Kingdom
Neuromuscular Disord, 2013, 23(3): 195-205.

120. **Urtizberea J.A, Barois A, Estournet–Matthiaud B.**
Dystrophies musculaires congénitales. À propos des formes avec déficience en mérosine.
Arch Pédiatr, 1995, 2(9) : 917.
121. **Campbell C, Levin S, Siu VM, Venance S, Jacob P.**
Congenital myotonic dystrophy: Canadian population–based surveillance study.
J Pediatr, 2013, 163(1): 120–125.
122. **Smith EC, El–Gharbawy A, Koeberl DD.**
Metabolic myopathies: clinical features and diagnostic approach.
Rheum Dis Clin North Am, 2011, 37(2): 201–217.
123. **Mercier S, Josselin de Wasch M, Labarthe F, Jardel C, Lombès A, Munnich A et al.**
Variabilité clinique et conduite diagnostique des cytopathies mitochondriales : à propos
d'une série de 18 cas pédiatriques.
Arch Pédiatr, 2009, 16(4): 322–330.
124. **Belasco C, Carbillon L, Louaib D, Gaudelus J, Uzan M.**
Neonatal myasthenia gravis.
Arch Pédiatr, 2000, 7(3): 263–266.
125. **Eymard B, Stojkovic T, Sternberg D, Richard P, Nicole S, Fournier E et al.**
Syndromes myasthéniques congénitaux : difficultés diagnostiques, évolution et pronostic,
thérapeutique L'expérience du réseau national « Syndromes Myasthéniques Congénitaux
».
Rev Neurol, 2013 , 169(1): S45–55.
126. **King LA, Popoff MR, Mazuet C, Espié E, Vaillant V, de Valk H.**
Le botulisme infantile en France, 1991–2009.
Arch Pédiatr, 2010, 17(9):1288–1292.
127. **Renault F.**
The role of electrodiagnostic studies in the diagnosis of hypotonia in infancy
Rev Med Liege, 2004, 59(1): 190–197.
128. **Bréart G, Rumeau–Rouquette C.**
Infirmité motrice cérébrale et asphyxie périnatale chez l'enfant né à terme.
Arch Pédiatr, 1996, 3(1) : 70–74.

129. **Poyatos D, Camprubí C, Gabau E, Nosas R, Villatoro S, Coll MD et al.**
Prader Willi syndrome patients: study of 77 patients.
Med Clin, 2009, 133(17): 649–656.
130. **Chiodi E, Morini G.**
Complete rotator cuff rupture as a result of acute anterior poliomyelitis. Report of a case and review of the literature.
Radiol Med, 1997, 94(1–2): 100–102.
131. **Dimachkie M.M, Barohn R.J.**
Guillain–Barré syndrome and variants.
Neurol Clin, 2013, 31(2): 491–510.
132. **Aicardi J, Castelein P.**
Infantile neuroaxonal dystrophy.
Brain, 1979, 102(4): 727–748.
133. **Nowak DA, Mutzenbach S, Fuchs HH.**
Acute myelopathy. Retrospective clinical, laboratory, MRI and outcome analysis of 49 cases.
J Clin Neurosci, 2004, 11(2): 145–152.
134. **Stuhlmüller B, Feist E, Häupl T, Burmester GR, Pipitone N.**
New aspects on the pathogenesis of myositis
Z Rheumatol, 2013, 72(3): 209–219.
135. **Moser H.**
Duchenne muscular dystrophy: pathogenetic aspects and genetic prevention.
Hum Genet, 1984, 66: 17–40.
136. **Dubourg O.**
La maladie de charcot–marie–tooth : du phénotype au génotype.
Rev Neurol, 2004, 160(12) : 1221–1229.
137. **Braathén G.J.**
Genetic epidemiology of Charcot–Marie–Tooth disease.
Acta Neurol Scand Suppl, 2012, (193): iv–22.
138. **Duval–Beaupere G, Barois A, Quinet I, Estournet B.**
les problèmes thoracique, rachidiens et respiratoires de l'enfant atteint d'amyotrophie spinale infantile à évolution prolongée.
Arch Fr Pédiatr, 1985, 42: 625–634.

- 139. Canavese F, Sussman M.D.**
Strategies of hip management in neuromuscular disorders: Duchenne muscular dystrophy, spinal muscular atrophy, Charcot-Marie-Tooth Disease and arthrogryposis multiplex congenita.
Hip Int, 2009; 19(6): 46-52.
- 140. Sporer S.M, Smith B.G.**
Hip dislocation in patients with spinal muscular atrophy.
J Pediatr Orthop, 2003; 23(1): 10-14.
- 141. Granata C, Magni E, Merlini L, Cervellati S.**
Hip dislocation in spinal muscular atrophy.
Chir Organi Mov, 1990; 75(2): 177-184.
- 142. Mesfin A, Sponseller P.D, Leet A.I.**
Spinal muscular atrophy: manifestations and management.
J Am Acad Orthop Surg, 2012; 20(6): 393-401.
- 143. Tsirikos A.I, Baker D.L.**
Spinal muscular atrophy : classification, aetiology and treatment of spinal deformity in children and adolescents.
Curr Orth, 2006; 20: 430-445.
- 144. Miladi L.**
Amyotrophies spinales infantiles : étude clinique, pronostic, indications thérapeutiques et résultats : à propos de 77 cas dont 25 ont subi une arthrodèse rachidienne étendue.
Mémoire, Paris, 1986, 95 pages.
- 145. 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.
- 146. Daher Y.H, Lonstein J.E, Winter R.B, Bradford D.S.**
Spinal surgery in spinal muscular atrophy.
J Pediatr Orthop, 1985,5(4) : 391-395.
- 147. Testa M.B, Paglietti M.G, Pavon M, Schiavino A, Pedace C, Cutrera R.**
Respiratory problems in spinal muscular atrophy in the paediatric age group.
Paediatr Child Health, 2009, 19(2) : 123-126.

- 148. Dubowitz V.**
Benign infantile spinal muscular atrophy.
Dev Med Child Neurol, 1974, 16 : 672–682.
- 149. van den Engel–Hoek L, Erasmus C.E, van Bruggen H.W.**
Dysphagia in spinal muscular atrophy type II: More than a bulbar problem?
Neurology, 2009; 73(21):1787–1791.
- 150. Willig T.N, Paulus J, Lacau Saint–Guily J, Beon C, Navarro J.**
Swallowing problems in neuromuscular disorders.
Arch Phys Med Rehabil, 1994, 75 : 1175–1181.
- 151. Barois A, Malbec P.**
La dilatation gastrique aigue.
Soins, 1993, 578 : 18.
- 152. Divenah A, Barnerias C, David S, Viallard M, Desguerre I.**
Evolution des enfants atteints d'amyotrophie spinale de type 1 : synthèse de la littérature et démarche palliative.
Médecine Palliative, 2013, 12(3) : 141–151.
- 153. Joncas J.**
Prise en charge des déformations du thorax et de la colonne vertébrale chez l'enfant et l'adolescent.
http://www3.chu-rouen.fr/Internet/services/clinique_chirurgicale_infantile/patients/scoliose, consulté le 6 décembre 2013.
- 154. Cuisset J.M, Estournet B.**
Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy.
Rev Neurol, 2012; 168(12):902–909.
- 155. Kostova F.V, Williams V.C, Heemskerk J, Iannaccone S, DiDanato C, Swoboda K.**
Spinal muscular atrophy : classification, diagnosis, management, pathogenesis, and future research directions.
Journal of Child Neurology, 2007 ; 22: 926–945.
- 156. Ledoux P, Larroque A.**
Kinésithérapie de l'enfant paralysé.
Masson, Paris, 1995, 168p.

157. **Barois A, Leclair–Richard D, Abinum M.F, Golovchan C.**
Principes de la prise en charge d'un enfant atteint de maladie neuromusculaire. In :Barois A, editors. Progrès en pédiatrie 3, maladies neuromusculaires.
Paris: Doin; 1998: 21–41.
158. **Morillon S, Thumerelle C, Cuisset J.M, Santos C, Matran R, Deschildre A.**
Impact du corset grachoïsis sur la fonction respiratoire chez les enfants atteints de maladie neuromusculaire.
Ann Readapt Med Phys, 2007; 50: 645–650.
159. **Pollock F.E, Pollock F.E Jr.**
Idiopathic scoliosis: correction of lateral and rotational deformities using the Cotrel–Dubousset spinal instrumentation system.
South Med J, 1990; 83(2): 161–165.
160. **Merlini L, Granata C, Bonfiglioli S, Marini M.L, Cervellati S.**
Scoliosis in spinal muscular atrophy : natural history and management
Dev Med Child Neurol, 1989, 31(4): 501–508.
161. **Aucouturier B.**
Etude de l'instrumentation rachidienne de luque : à propos de 19 cas de scolioses neuromusculaires, DMD et apparentées.
Thèses, Reims, 1986.
162. **Granata C.**
Spine surgery in spinal muscular atrophy : long–term results.
Neuromuscul Disord, 1993, 3(3): 207–215.
163. **Philipps D.P, Roye D.P, Farcy J.P.C, Leet A, Shelton Y.A.**
Surgical treatment of scoliosis in spinal muscular atrophy population.
Spine, 1990, 15(9): 942–945.
164. **Zenios M, Sampath J, Cole C, Khan T, Galasko C.S.B.**
Operative treatment for hip subluxation in spinal muscular atrophy.
J Bone Joint Surg Br, 2005, 87: 1541–1544.
165. **Shapiro F, Specht L.**
The diagnosis and orthopaedic treatment of childhood spinal muscular atrophy peripheral neuropathy, friedreich ataxia and arthrogryposis.
Am J Bone Joint Surg, 1993, 75A(11): 1699–1714.

- 166. Schroth M.K.**
Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy.
Pediatrics, 2009; 123(4): S245–S249.
- 167. Wang C.H, Finkel R.S, Bertini E.S, Schroth M, Simonds A, Wong B et al.**
Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy.
J Child Neurol 2007;22(8):1027–1049.
- 168. Kahane S.**
Utilisation de la ventilation par voie buccale – Bird– chez l'enfant insuffisant respiratoire
Kiné Plus, 1991, 10: 8–12.
- 169. Allington N, Vivegnis D, Gerard P.**
Cyclic administration of pamidronate to treat osteoporosis in children with cerebral palsy
or a neuromuscular disorder : a clinical study.
Acta Orthop Belg, 2005; 71(1): 91–7.
- 170. Barois A, Mayer M, Desguerre I, Chabrol B, Berard C, Cuisset J.M et al.**
Amyotrophie spinale infantile. Etude multicentrique prospective longitudinale de 168 cas
suivis 4 ans.
Bull Acad Natl Med, 2005; 189(6):1181–98.
- 171. Bendaoud N.**
Les paraplégies spastiques familiales : à propos de 5 cas.
Thèse Doctorat Médecine, Marrakech ; 2009, n° 30, 63 pages.
- 172. Briard LM.**
Conseil génétique.
Encycl Med Chir Obstétrique 2007; 5-019-A-10.
- 173. Jean pierre M.**
Génétique médicale
Masson, 2001, 38 : 240–243
- 174. Lamorilc J, Ameziane N, Deybachc JC.**
Notions de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité.
Immuno–analyse et biologie spécialisée 2008; 23: 331–52.

175. **Kassis M, Galacteros F, Ferec C et al.**
Place du conseil génétique en médecine Foetale.
Encycl Med Chir pédiatrie 2005; 4-002-T-10
176. **Bitoun P.**
Conseil génétique et médecine prédictive.
Encycl Méd Chir AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 1998; 8: 7-10-40.
177. **Alif N, Hess K, Straczek J, Sebbar S, Belahsen Y, Mouane N, Abkari A et al.**
Mucopolysaccharidose de type I au Maroc: manifestations cliniques et profil génétique
Arch Ped, 2000; 7: 597-604.
178. **Beroud C, Karliova M, Bonnefont J, Benachi A, Munnich A, Dumez Y et al.**
Prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy (SMA) by genetic analysis of circulating fetal cells.
lancet, 2003; 361 (9362): 1013-1014.
179. **Sumner CJ.**
Molecular mechanisms of spinal muscular atrophy.
J Child Neurol, 2007; 22(8): 979-989.
180. **Weihl CC, Connolly AM, Pestronk A.**
Valproate may improve strength and function inpatient with type III/IV spinal muscle atrophy.
Neurology , 2006 ; 67(3): 500-501.
181. **Chang JG, Hsieh-Li HM, Jong YJ, Wang NM, Tsai CH, Li H.**
Treatment of spinal muscular atrophy by sodium butyrate.
Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(17): 9808-9813.
182. **Brahe C, Vitali T, Tiziano FD, Angelozzi C, Pinto AM, Borgo F, et al.**
Phenylbutyrate increases SMN gene expression in spinal muscular atrophy patient.
Eur J Hum Genet, 2005; 13(2): 256-259.
183. **Avila AM, Burnett BG, Taye AA, Gabanella F, Knight MA, Hartenstein P, et al.**
Trichostatin A increases SMN expression and survival in a mouse model of spinal muscular atrophy.
J Clin Invest, 2007, 117(3): 659-671.

184. **Ting CH, Lin CW, Wen SL, Hsieh-Li HM, Li H.**
Stat5 constitutive activation rescues defects in spinal muscular atrophy.
Hum Mol Genet , 2007, 16(5):499–514.
185. **Angelozzi C, Borgo F, Tiziano FD, Martella A, Neri G, Brahe C.**
Salbutamol increases SMN mRNA and protein levels in spinal muscular atrophy cells.
J Med Genet, 2008, 45(1): 29–31.
186. **Kinali M, Mercuri E, Main M, De Biasia F, Karatza A, Higgins R, Banks et al.**
Pilot trial of albuterol in spinal muscular atrophy.
Neurology , 2002, 59(4): 609–610.
187. **Yuo CY, Lin HH, Chang YS, Yang WK, Chang JG.**
5-(N-ethyl-N-isopropyl)-amiloride enhances SMN2 exon 7 inclusion and protein expression in spinal muscular atrophy cells.
Ann Neurol , 2008, 63(1): 26– 34.
188. **Sakla MS, Lorson CL.**
Induction of full-length survival motor neuron by polyphenol botanical compounds.
Hum Genet, 2008, 122(6): 635–643.
189. **Lunn MR, Root DE, Martino AM, Flaherty SP, Kelley BP, Coover DD et al.**
Indoprofen upregulates the survival motor neuron protein through a cyclooxygenase-independent mechanism.
Chem Biol , 2004, 11(11): 1489–1493.
190. **Wolstencroft EC, Mattis V, Bajer AA, Young PJ, Lorson CL.**
A non-sequence-specific requirement for SMN protein activity: the role of aminoglycosides in inducing elevated SMN protein levels.
Hum Mol Genet , 2005, 14(9): 1199–1210.
191. **Mattis VB, Rai R, Wang J, Chang CW, Coady T, Lorson CL.**
Novel aminoglycosides increase SMN levels in spinal muscular atrophy fibroblasts.
Hum Genet, 2006, 120(4): 589–601.
192. **Haddad H, Cifuentes-Diaz C, Miroglio A, Roblot N, Joshi V, Melki J.**
Riluzole attenuates spinal muscular atrophy disease progression in a mouse model.
Muscle Nerve, 2003, 28(4): 432–437.

193. **Russman BS, Iannaccone ST, Samaha FJ.**
A phase 1 trial of riluzole in spinal muscular atrophy.
Arch Neurol , 2003, 60(11): 1601–1603.
194. **Lesbordes JC, Cifuentes–Diaz C, Miroglio A, Joshi V, Bordet T, Kahn A et al.**
Therapeutic benefits of cardiotrophin–1 gene transfer in a mouse model of spinal muscular atrophy. Hum Mol Genet , 2003, 12(11): 1233–1239.
195. **Azzouz M, Le T, Ralph GS, Walmsley L, Monani UR, Lee DC, Wilkes F et al.**
Lentivector–mediated SMN replacement in a mouse model of spinal muscular atrophy.
J Clin Invest, 2004, 114(12):1726–1731.
196. **Nayak MS, Kim YS, Goldman M, Keirstead HS, Kerr DA.**
Cellular therapies in motor neuron diseases.
Biochim Biophys Acta, 2006, 1762(11–12): 1128–1138.
197. **Seo J, Howell MD, Singh NN, Singh RN.**
Spinal muscular atrophy: an update on therapeutic progress.
Biochim Biophys Acta 2013;1832(12):2180–90.

قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بإدلاء وسعي في استنقاذها من الملاك والمرضى والآلم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر مخزئهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بإدلاء ومخاتبي الطبية للتريب والبعيد، للصالح والطالح،

والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأغاه.

وأن أوقر من علمي، وأعلم من يصغري، وأكون إذا لطل زميل في المممة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي وضاق إيماني في سري وعلايتي ،

نقبة مما يشهدنا تجاه الله ورؤله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



جامعة القادسي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 14

سنة 2014

مرض ضمور العضلات الشوكي لدى الأطفال بالمركز
الإستشفائي الجامعي محمد السادس في مراكش :
دراسة رجعية لـ 10 حالات

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2014/03/19

من طرف

السيد عصام حاجي

المزداد بأسفي بتاريخ 15/02/1988

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

ضمور العضلات الشوكي - الطفل - SMN - نقص التوتر - اضطراب وظيفي.

اللجنة

الرئيس

السيد م. البوسكراوي

أستاذ في طب الأطفال

المشرف

السيد م. بروس

أستاذ مبرز في طب الأطفال

الحكام

السيدة ن. أبوساير

أستاذة مبرزة في طب الوراثة

السيد م. أغوتان

أستاذ مبرز في جراحة الأطفال