

ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



**LES AMYOTROPHIES SPINALES  
PROGRESSIVES  
(À PROPOS DE 32 CAS)**

MEMOIRE POUR L'OBTENTION DE DIPLOME DE SPECIALITE  
EN NEUROLOGIE

*Présenté par:  
Docteur Zouhayr Souirti*

Juillet 2009

ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FÈS



**LES AMYOTROPHIES SPINALES PROGRESSIVES**  
(à propos de 32 cas)

Mémoire de fin de spécialité

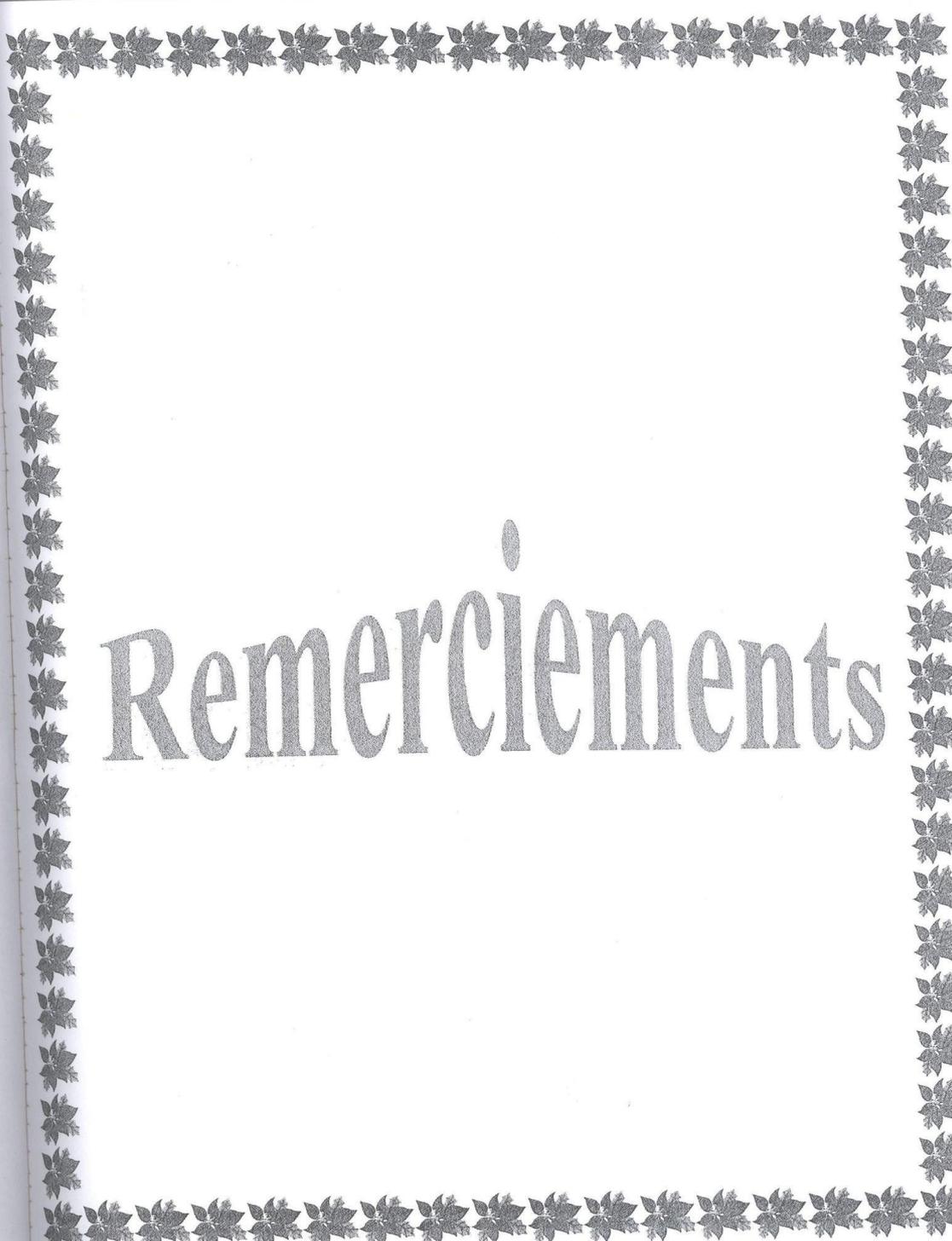
Présenté par :

**Docteur Zouhayr SOUIRTI**

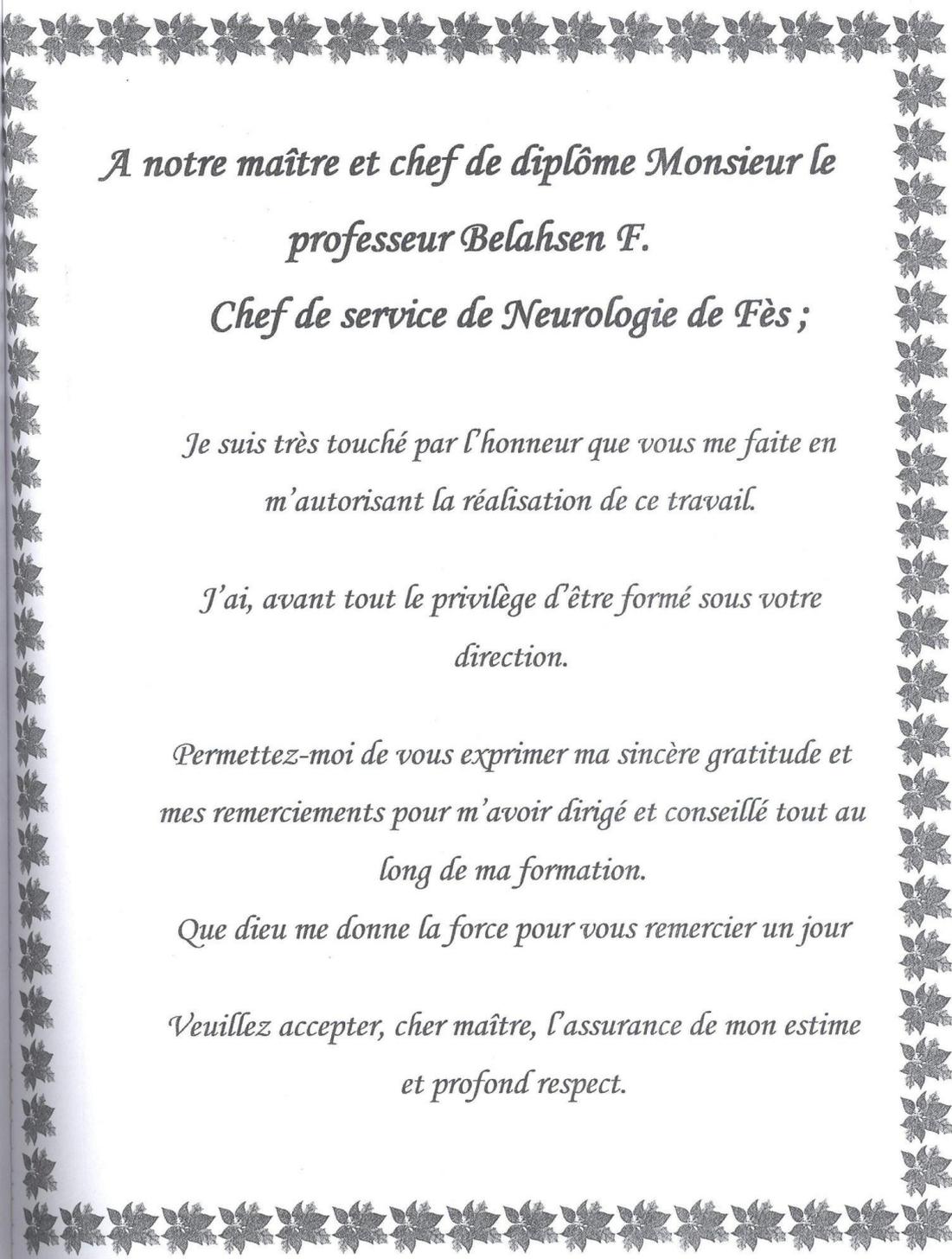
Pour l'obtention du Diplôme national de spécialité

Option : Neurologie

JUILLET 2009



# Remerciements



*A notre maître et chef de diplôme Monsieur le  
professeur Belahsen F.*

*Chef de service de Neurologie de Fès ;*

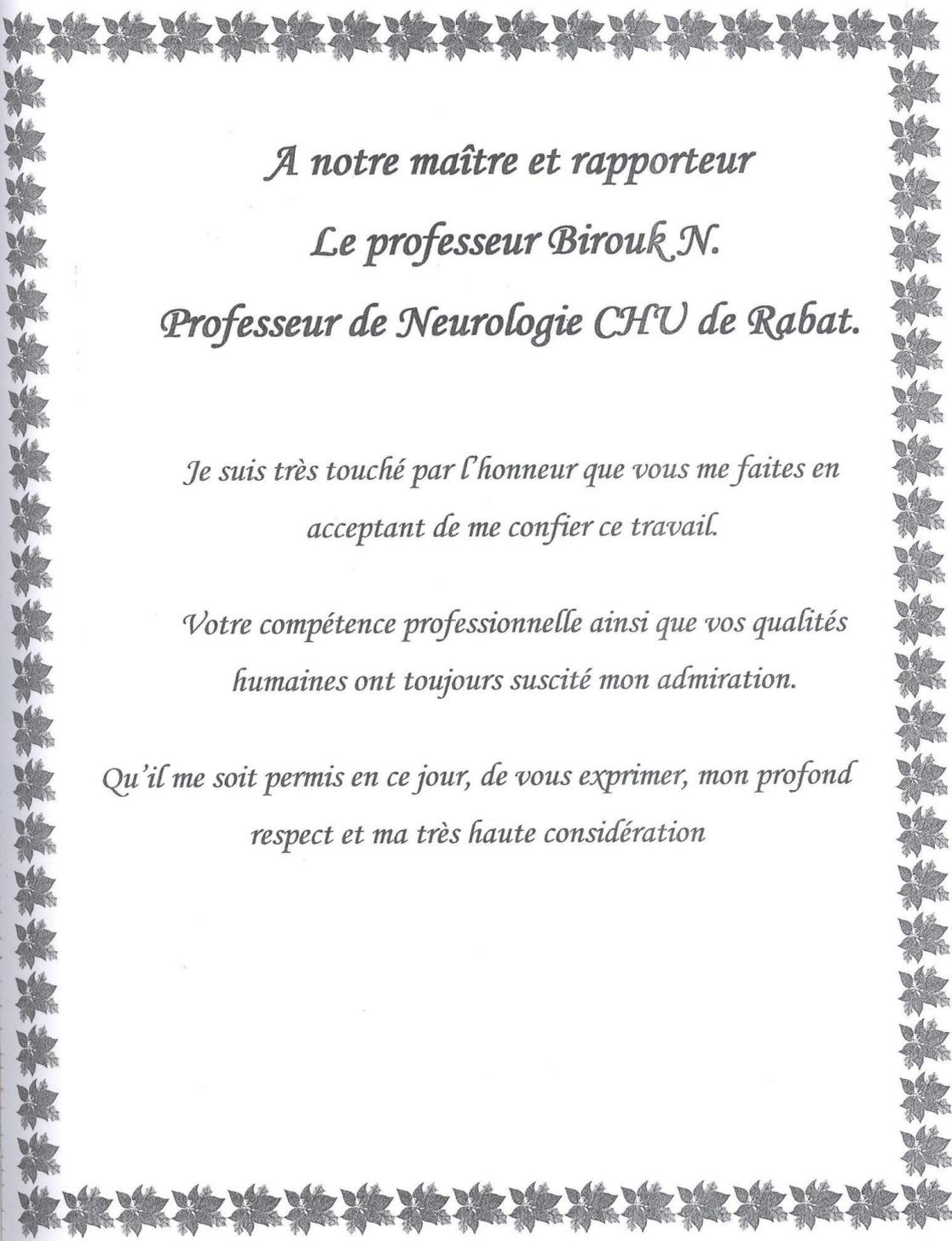
*Je suis très touché par l'honneur que vous me faite en  
m'autorisant la réalisation de ce travail.*

*J'ai, avant tout le privilège d'être formé sous votre  
direction.*

*Permettez-moi de vous exprimer ma sincère gratitude et  
mes remerciements pour m'avoir dirigé et conseillé tout au  
long de ma formation.*

*Que dieu me donne la force pour vous remercier un jour*

*Veillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime  
et profond respect.*

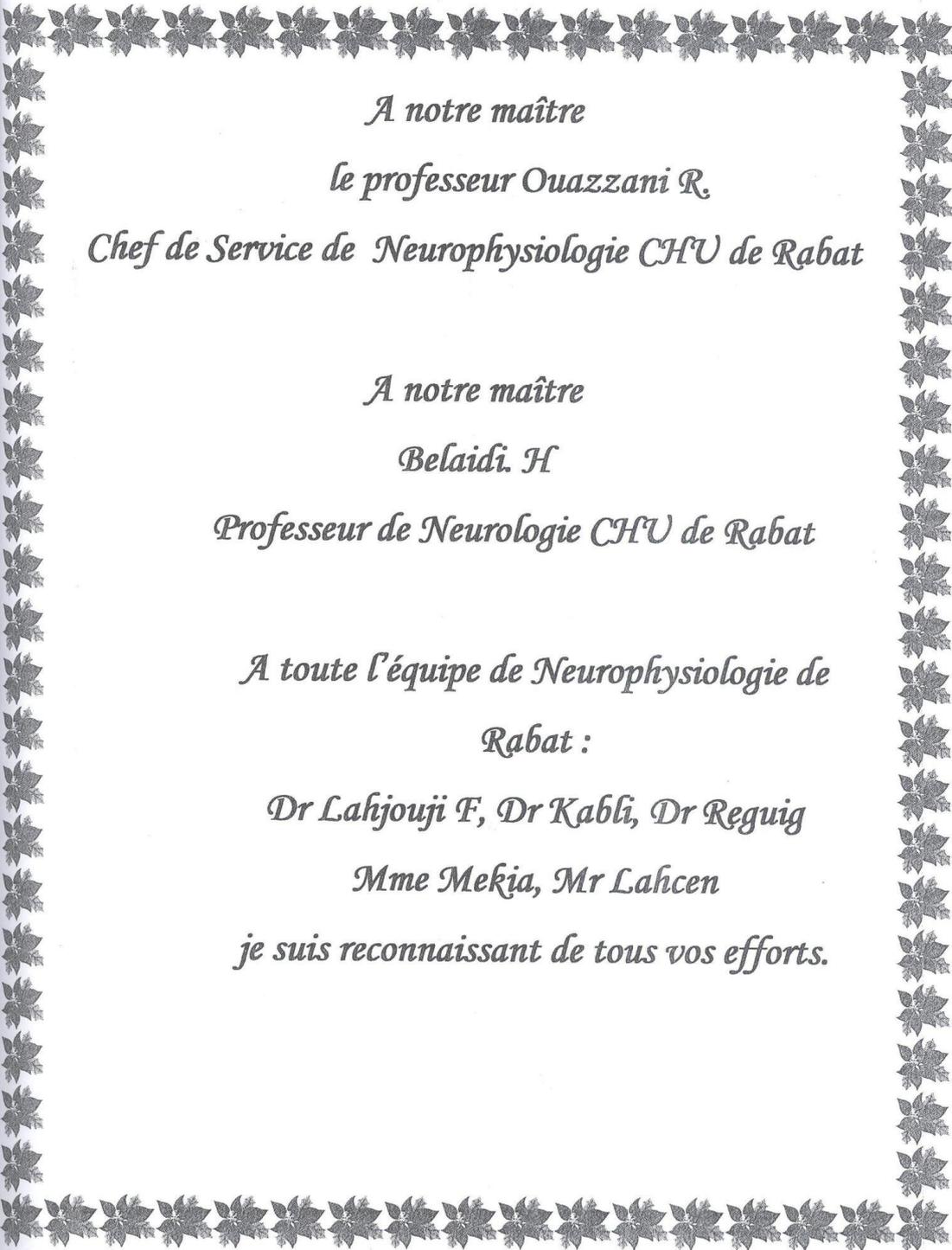


*A notre maître et rapporteur  
Le professeur Birouk N.  
Professeur de Neurologie CHU de Rabat.*

*Je suis très touché par l'honneur que vous me faites en  
acceptant de me confier ce travail.*

*Votre compétence professionnelle ainsi que vos qualités  
humaines ont toujours suscité mon admiration.*

*Qu'il me soit permis en ce jour, de vous exprimer, mon profond  
respect et ma très haute considération*



*A notre maître*  
*le professeur Ouazzani R.*  
*Chef de Service de Neurophysiologie CHU de Rabat*

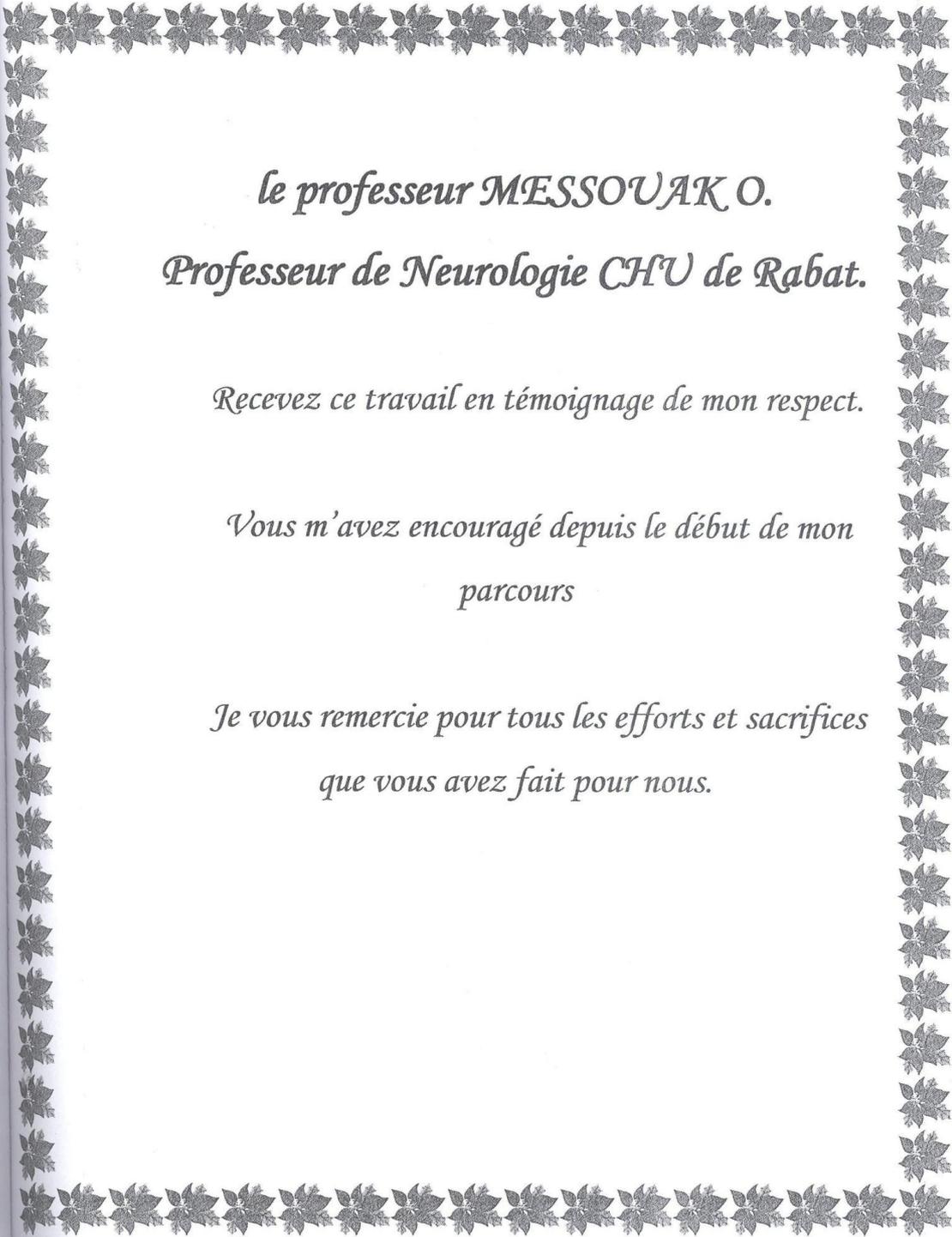
*A notre maître*  
*Belaidi. H*  
*Professeur de Neurologie CHU de Rabat*

*A toute l'équipe de Neurophysiologie de*  
*Rabat :*

*Dr Lahjouji F, Dr Kabli, Dr Reguig*

*Mme Mekja, Mr Lahcen*

*je suis reconnaissant de tous vos efforts.*



*le professeur MESSOUAK O.  
Professeur de Neurologie CHU de Rabat.*

*Recevez ce travail en témoignage de mon respect.*

*Vous m'avez encouragé depuis le début de mon  
parcours*

*Je vous remercie pour tous les efforts et sacrifices  
que vous avez fait pour nous.*

## *PLAN*

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>2</b>
<b>PATIENTS ET METHODES.....</b>	<b>5</b>
<b>RESUTATS.....</b>	<b>8</b>
Age.....	
Sexe.....	
Age de début.....	
Clinique.....	
Examens complémentaires.....	
Prise en charge et évolution.....	
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>17.</b>
Historique.....	
Epidémiologie.....	
Types d'amyotrophie spinale.....	
Neurogénétique.....	
Autres examens complémentaires.....	
Prise en charge et évolution.....	
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>38</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>41.</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>44</b>

# INTRODUCTION

Les amyotrophies spinales dite en anglais « spinal muscular atrophies » (SMA), sont des maladies neuromusculaires héréditaires de l'enfant ou de l'adolescent. Ces affections sont caractérisées :

- sur le plan clinique, par une atteinte motrice périphérique a type d'hypotonie et de déficit musculaire généralement symétriques, affectant de façon variable mais toujours ascendante le tronc et particulièrement les muscles respiratoires, les membres inférieurs plus que les membres supérieurs et la musculature proximale plus que la musculature distale ;

- sur le plan anatomique, par la dégénérescence du 2<sup>ème</sup> motoneurone siégeant essentiellement au niveau de la moelle épinière et atteignant dans les formes les plus sévères le tronc cérébral et plus rarement le thalamus, le cervelet, les corps géniculés et le système nerveux central dans son ensemble

réalisant alors une atrophie cortico-sous-corticale.

- sur le plan génétique, par la transmission autosomique récessive d'une anomalie du gène SMN localisé sur le bras long du chromosome 5.

Le diagnostic de certitude repose sur la découverte d'une mutation du gène SMN en cause lors de l'analyse de l'ADN. Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement étiologique de la maladie. Cependant une prise en charge précoce, continue et régulière dans un cadre pluridisciplinaire permet de prévenir les complications articulaires, thoraciques, pulmonaires et nutritionnelles et d'améliorer le pronostic de la maladie qui reste imprévisible.

Nous avons estimé très utile d'étudier cette pathologie qui n'est pas rare dans notre contexte marocain et qui semble sous

estimée et souvent confondue avec certaines myopathies.

PATIENTS  
ET  
METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective de 32 cas colligés au service de Neurophysiologie, Hôpital des spécialités 4 Rabat sur une période proche de 10 ans entre janvier 1998 et Mai 2008.

Nos patients ont eu :

- Un examen clinique complet et un suivi régulier de tous les cas.

- Une électroneuromyographie dans 30 cas (94%). Cet examen comporte une étude de la vitesse de conduction nerveuse et un EMG de détection à l'aiguille-électrode.

- un dosage des CPK fait dans différents laboratoires de biologie chez 16 patients (50%),

- une biopsie musculaire dans 5 cas (15,6%), faite au niveau du muscle deltoïde avec étude anatomopathologique au sein de l'Hôpital des spécialités 4 Rabat.

- une étude génétique dans 30 cas (94%), en utilisant la méthode Polymerase Chain Reaction (PCR) et l'enzyme de

digestion Dra | au laboratoire de Neurogénétique de

Hôpital des spécialités.

- Et d'une prise en charge multidisciplinaire impliquant nombreux intervenants: neurologue, pédiatre, médecin rééducateur, chirurgien orthopédiste, kinésithérapeute...

Nous signalons que examen clinique,

l'électroneuromyographie et le prélèvement musculaire ont été réalisés par le même examinateur.

# RESULTATS

## I- L'AGE

L'âge moyen de nos patients est de 15,4 ans avec des extrêmes allant de 8 mois à 67 ans.

## II- LE SEXE

le sexe ratio (Femmes/Hommes) est de 0,68 témoignant d'une prédominance masculine.

## III- L'AGE DE DEBUT

Selon l'âge de début, nous distinguons 4 types d'amyotrophie spinale :

- le type I, forme aiguë de la maladie de Werdnig Hoffmann, est le plus sévère ; le début, a la naissance ou avant l'âge de 6 mois ; la tenue de tête est impossible pour les formes précoces avant 3 mois et le décès survient généralement dans les deux premières années par insuffisance respiratoire ;
- le type II est la forme intermédiaire apparaissant entre 6 et 18 mois ; la position assise est possible; l'enfant est incapable de se mettre debout et de marcher sans aide;
- le type III ou maladie de Kugelberg Welander apparaît après l'acquisition de la marche et se manifeste par une atrophie et

une faiblesse musculaires symétriques et lentement progressives prédominant aux racines des membres inférieurs.  
- le type IV ou forme de l'adulte apparait après l'âge de 20 ans.  
La répartition de nos patients selon le type de l'ASP: type I dans 3 cas (9%), type II dans 11 cas (34,3%), type III dans 14 cas (43,7%) et type IV dans 3 cas (9%).

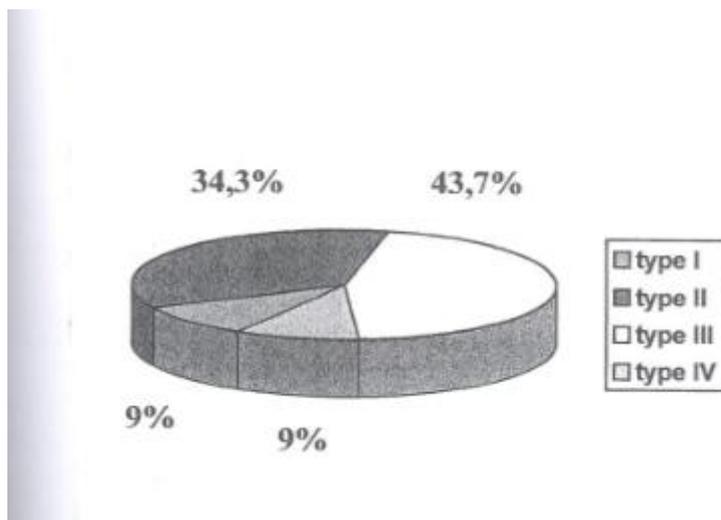


Fig. Diagramme représentant la répartition selon le type de l'ASP.

## IV — CLINIQUE

### 1 — DEFICIT MOTEUR

Le déficit moteur intéresse les membres supérieurs en proximal dans 78% et en distal dans 28%, les membres inférieurs en proximal dans 97% et en distal dans 52% des cas.

### 2 — AMYOTROPHIE

L'amyotrophie est proximale aux membres supérieurs dans 40,6%, distale dans 28% des cas. Elle est proximale aux membres inférieurs dans 50% des cas, distale dans 40,6% des cas.

### 3 — REFLEXES OSTEOTENDINEUX

L'abolition des réflexes ostéotendineux intéresse les membres supérieurs dans 65,6% et les membres inférieurs dans 93,7% des cas.

### 4 — SENSIBILITE

La sensibilité est normale chez tous les patients.

## 5 — AUTRES SYMPTOMES

Les autres symptômes observés sont:

- > le tremblement d'attitude des mains dans 10 cas (31,2%),
- > Phypotonie dans 5 cas (15,6%)
- > les troubles de la déglutition dans 4 cas (12,5%).

## V - EXAMENS COMPLEMENTAIRES

### 1 ~ TAUX DE CREATINE PHOSPHOKINASE (CPK)

Le taux des CPK, réalisé dans la moitié des cas.

Il est inférieur a 300 dans 13 cas (81%).

Un taux 600 est observé dans un cas.

Un taux entre 900 et 1200 est observé dans 2 cas (13%).

### 2 - LELECTRONEUROMYOGRAPHIE

Montre des signes d'atteinte neurogène dans 30 cas (94%).

### 3 — BIOPSIE MUSCULAIRE

La biopsie, réalisée dans 5 cas (15,6%), montre une atrophie neurogène.

#### 4 —ETUDE GENETIQUE

La recherche de la délétion de exon 7 du gène SMN1 est positive dans 30 cas (94%).

la délétion était négative dans 2 cas : un cas de type II et un cas de type III.

L'exon 8, recherché dans 11 cas, est délété dans 9 cas (82%).

le gène NAIP, recherché dans 3 cas, est délété dans un cas de

type II.

Tableau montrant les résultats de l'étude génétique

	SMN1 délété		SMN1 non délété
	Exon 7	Exon 8	
Type I	3/3 (100%)	1/3	0
Type II	11/12 (91,6%)	2/3	1
Type III	11/12 (91,6%)	3/3	1
Type IV	3/3 (100%)	3/3	0

## Vi - PRISE EN CHARGE ET EVOLUTION

### 1 - KINESITHERAPIE ET APPAREILLAGE

Tous nos patients sont suivis régulièrement et bénéficient d'une kinésithérapie motrice et respiratoire et ou d'un appareillage voire une chirurgie dans les différents centres du pays ou dans le cadre de l'association marocaine contre les maladies neuromusculaires.

### 2 —LA MARCHE

- >La plupart de nos. patients ont une marche autonome (65,6%)
- >Trois patients marchent avec aide (9,3%).
- > La marche est impossible chez 8 patients (25%).

### 3—L'UTILISATION DES MAINS

L'utilisation des mains est :

- > modérément atteinte chez 23 patients (71,8%)
- > sévèrement atteinte dans chez 3 patients (9,3%).

#### 4—LES DEFORMATIONS

Les déformations musculo-squelettiques concernent :

- > les membres supérieurs dans 3 cas (9,3%).
- > les membres inférieurs dans 21 Cas (65,6%)
- > et le rachis dans 11 cas (34%) :

- \* une scoliose dans 9 cas (28%)
- \* et une hyperlordose dans un cas (6%).

La chirurgie de stabilisation du rachis a été réalisé chez l'un de nos patients avec bonne évolution.

#### 5 ~ LES TROUBLES RESPIRATOIRES

Quatre patients (1 2,5%) présentent une gêne respiratoire avec un syndrome restrictif modéré a exploration fonctionnelle respiratoire chez un patient.

Tableau montrant les résultats de la clinique et des examens complémentaires

AMYOTROPHIES SPINALES

Tableau montrant les résultats de la clinique et des examens complémentaires

Age moyen (ans), extrêmes d'âge	15,4 [8 mois – 67 ans]	
Sexe ratio (F/H)	0,68	
Type I	3 (9%)	
Type II	11 (34,3%)	
Type III	14 (43,7%)	
Type IV	3 (9%)	
Déficit moteur	MS	MI
<i>proximal</i>	25 (78,1%)	31 (97%)
<i>distal</i>	9 (28%)	17 (52%)
Amyotrophie		
<i>Proximal</i>	13 (40%)	16 (50%)
<i>distal</i>	9 (28%)	13 (40%)
Abolition des ROT	21 (65,6%)	30 (94%)
Tremblement des mains	10 (31,2%)	
Hypotonie congénitale	5 (15,6%)	
Trouble de déglutition	4 (12,5%)	
Gêne respiratoire	4 (12,5%)	
Marche autonome	21(65,6%)	
Marche avec aide	3 (9,3%)	
Marche impossible	8 (25%)	
Utilisation des mains		
Non atteinte	6 (18,9%)	
Modérément atteinte	23 (71,8%)	
Sévèrement atteinte	3 (9,3%)	
Déformations	MS	MI
	3 (9,3%)	21(65,6%)
Déformations du rachis	11 (34%)	
CPK < 300	13 (81%)	
600	1 (6%)	
900 - 1200	2 (13%)	
EMG neurogène diffus	30 (94%)	
Biopsie :atrophie neurogène	5 (15,6%)	
Délétion de l'exon 7 du gène SMN	30 (94%)	

# DISCUSSION

## I - HISTORIQUE

En 1891, Guido Werdnig rapporte les deux premiers cas d'une atrophie musculaire progressive, maladie familiale a laquelle il donne alors son nom[1].

Entre 1893 et 1900, Johann Hoffmann décrit quatre autres cas d'« atrophie musculaire progressive », établit l'origine médullaire de la maladie et rattache son nom a cette maladie, devenue depuis la maladie de Werdnig Hoffmann[2].

En 1899, Sevestre décrit un cas de paralysie flasque chez un nouveau-né[3].

Les premières formes congénitales de la maladie auraient été décrites par Hermann Oppenheim en 1900 sous appellation de « myotonie congénitale » rebaptisée en 1908 par Collier et Witson « amyotonie congénitale »[4].

L'existence de formes anténatales est évoquée pour la première fois avec la description en 1902 par Beevor d'anomalies de la mobilité intra-utérine chez des mères ayant

1

donné naissance a des enfants atteints d'amyotrophie spinale [5]

Kugelberg (1945), Wohlfart, Fex et Eliasson (1955), Kugelberg et Welander (1954 et 1956) rapportent les premières séries d'une forme débutant après l'âge de la marche, d'évolution lente et qui prendra le nom de maladie de Wohlfart Kugelberg Welander[6] [7].

La première monographie consacrée à la maladie de Werdnig Hoffmann paraît en 1950. Brandt y présente une étude approfondie de 112 enfants atteints d'amyotrophie spinale, appartenant à 69 familles. Il détermine le caractère autosomique récessif de la maladie[8].

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

En 2000 une mise au point de modèles animaux murins a été réalisée.

## II - EPIDEMIOLOGIE

Les études épidémiologiques sur les sont rares.

Avec une incidence variant de 1/10 000 à 1/25 000 naissances selon les auteurs, amyotrophie spinale est, après la dystrophie musculaire de Duchenne, la maladie neuromusculaire la plus fréquente chez l'enfant. Elle est, parmi les maladies génétiques à transmission autosomique récessive connues et qui mettent en jeu le pronostic vital, la plus fréquente après la mucoviscidose dans les populations caucasiennes[9].

La prévalence est très variable selon les études.

Un individu sur 40 est porteur sain toutes formes confondues.

Un individu sur 80 est porteur sain du type I.

A travers notre étude réalisée seulement dans le service de Neurophysiologie CHU Ibn Sina de Rabat, s'avère l'intérêt d'une étude épidémiologique évaluant la prévalence et l'incidence de la maladie au Maroc.

Tous types confondus, le sex-ratio (femmes/hommes) est de 0,66, identique à celui de notre série qui est de 0,68 témoignant

Tous types confondus, le sex-ratio (femmes/hommes) est de 0,66, identique à celui de notre série qui est de 0,68 témoignant d'une prédominance masculine.

La consanguinité est un facteur favorisant surtout dans les pays méditerranéens et moyens orientaux où la prévalence est parfois multipliée par 10. Ce facteur est retrouvé chez 13 patients dans notre série soit 40,6% des cas.

### III- TYPES D'AMYOTROPHIE SPINALE

La classification du Consortium International SMA (Munsat, 1991)[10], définit les critères cliniques (Age d'apparition des premiers symptômes, intensité des troubles moteurs et évolutivité de la maladie) qui permettent de distinguer trois formes de la maladie chez l'enfant :

- le type I, forme aiguë de la maladie de Werdnig Hoffmann, est le plus sévère ; le début, à la naissance ou avant l'âge de 6 mois, se manifeste par une hypotonie et un déficit moteur sévères et étendus aux quatre membres et au tronc ; la tenue de tête est impossible pour les formes précoces avant 3 mois et

le décès survient généralement dans les deux premières années par insuffisance respiratoire ;

- le type II est la forme intermédiaire apparaissant entre 6 et 18 mois ; le tableau clinique est celui d'une paraplégie ou d'une tétraplégie plus ou moins complète ; la position assise est possible; enfant est incapable de se mettre debout et de marcher sans aide;

- le type III ou maladie de Kugelberg Welander apparait après L'acquisition de la marche et se manifeste par une atrophie et une faiblesse musculaires symétriques et lentement progressives prédominant aux racines des membres inférieurs. La forme de l'adulte après l'âge de 20 ans représente le type IV de la classification de Fried et Emery (1971).

Dans notre étude nous avons adopté la classification en 4 types.

le type III est surreprésenté (43,7%) dans notre série, par rapport aux données de la littérature[11] a cause d'un biais de sélection, en fait la majorité des enfants de bas age ne sont pas recrutés par notre formation. Par contre les manifestations

cliniques rejoignent les différentes séries publiées[12][13][14] : le déficit moteur, l'amyotrophie et l'abolition des réflexes prédominant aux membres inférieurs et en proximal. Les autres symptômes observés sont le tremblement d'attitude des mains qui est fréquent et garde une valeur d'orientation diagnostique ; les fasciculations et les crampes peuvent être présentes.

#### **IV - NEUROGENETIQUE**

##### **1 - IDENTIFICATION DES GENES DE LA MALADIE**

La lésion responsable du phénotype de l'amyotrophie spinale est une délétion homozygote du gène SMN portant le plus souvent sur l'exon 7 du chromosome 5 (95% des cas). Dans les 5% restant, il s'agit d'une mutation intragénique.

|

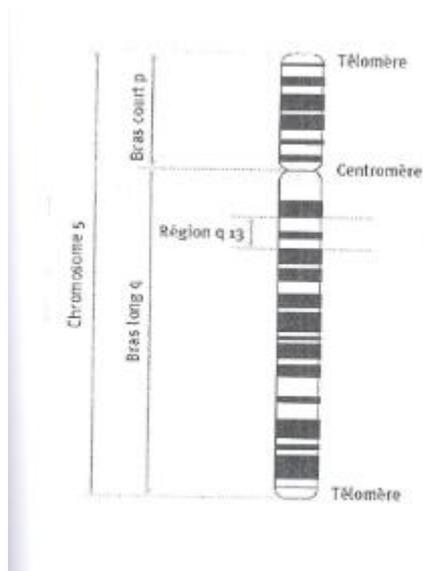


Fig. 1 . Schéma du chromosome 5 localisant la région chromosomique 5q13.(Belaid Albane et al, 2006)

La région chromosomique contenant le gène SMN est dupliquée en miroir : SMN1 (ou SMNt) se situe dans sa partie télomérique alors que SMN2 (ou SMNc) est localisé dans sa partie centromérique. Bien que SMN1 et SMN2 aient une homologie de séquence très élevée, SMN1 produit en majorité un transcrit complet alors que le transcrit majoritaire de SMN2 ne contient pas d'exon 7. SMN1 est absent chez 98% des patients atteints d'amyotrophie spinale[15].

Le diagnostic moléculaire de l'amyotrophie spinale se fait par la mise en évidence de la délétion de l'exon 7 qui est retrouvée

dans 94% de nos patients par rapport à 97% dans la littérature[16]. Cette délétion a été observée même chez les patients de type IV dans notre série, chose qui n'est pas vérifiée dans la plupart des publications témoignant probablement de la particularité de cette pathologie chez les patients marocains[17]. La recherche de la délétion de l'exon 8 se fait dans le cadre des études génétiques, elle renseigne en cas de présence de cet exon 8 d'une mutation ponctuelle ou d'une conversion du gène SMN1 en SMN2. Cette anomalie a été découverte chez deux patients dans notre série. La seule atteinte du gène SMN1 ne peut expliquer la grande hétérogénéité clinique des ASP d'autant que certains patients parviennent à l'âge adulte malgré l'absence totale de ce gène. La protéine SMN, produit du gène SMN, est d'expression ubiquitaire. Son rôle exact n'est pas encore connu. Son niveau d'expression est étroitement corrélé au phénotype morbide, les formes sévères allant de pair avec de très faibles quantités de protéine SMN intracellulaire[18].

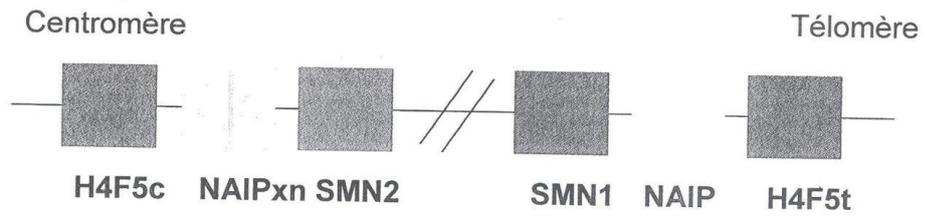


Fig. 2 . Schéma de la région chromosomique 5q13 impliquées dans les ASP.

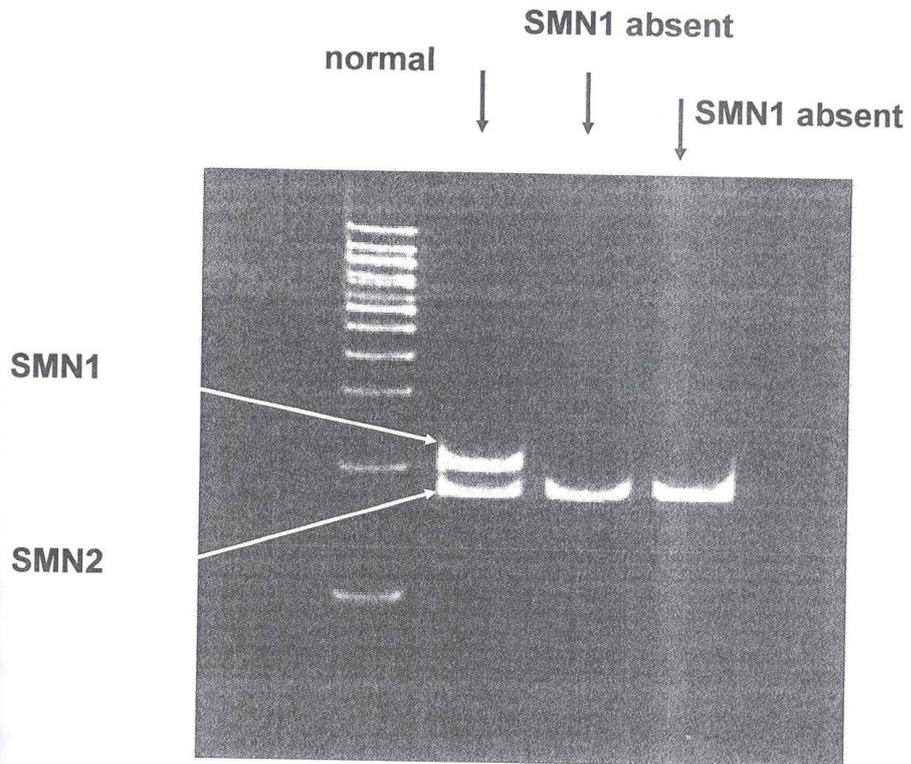


Fig.:PCR: amplification de l'exon 7. Digestion par l'enzyme Dra I (Laboratoire de Neurogénétique Rabat).

Les mécanismes moléculaires intimes qui déterminent son mode d'action et son rôle exact ne sont pas entièrement élucidés.

En l'état actuel de la recherche, deux facteurs permettent de préjuger de la gravité de la maladie:

- > L'importance de la délétion: les délétions très étendues correspondent à des phénotypes sévères (formes type 1) ;

- > Le taux d'expression de la protéine SMN : une réduction très marquée du niveau d'expression de la protéine SMN va de pair avec les formes graves de la maladie.

D'autres gènes voisins de SMN ont été également identifiés : NAIP (Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein), et P44, facteur de transcription.

Neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP)

Identifié simultanément à SMN par l'équipe canadienne d'Alex Mackenzie (1995), NAIP ou Neuronal Apoptosis Inhibitory

Protein code une protéine a forte homologie avec une protéine prévenant l'apoptose de cellules d'insectes.

Localisée à l'intérieur de la cellule, elle interviendrait dans le processus programme naturel de la mort cellulaire. La délétion du gène NAIP entrainerait absence de cette protéine et la survenue précoce de la mort motoneuronale. NAIP est voisin et proche de SMN, en position distale par rapport a ce dernier. II est également dupliqué en miroir du côté centromérique du chromosome.

Dans notre série, le gène NAIP, recherché dans 3 cas, a été délété dans un cas de type II qui n'était pas sévère.

#### **P44, facteur de transcription**

Le gène P44 code l'une des sous-unités du complexe de transcription générale TFIID [19]. P44 est voisin de NAIP, en position télomérique par rapport a lui. La mutation de P44 est retrouvée chez 15% des malades atteints d'amyotrophie spinale, toutes formes confondues. II est cependant plus fréquemment mis en cause dans le type I que dans les types II

et III. Aucun de nos patients n'a bénéficié de la recherche de ce gène .

## 2 - CORRELATIONS GENOTYPE-PHENOTYPE

### **Etendue de la délétion et phénotypes :**

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 (NAIP, P44).

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 identiquement aux résultats de la recherche de l'exon 8 dans notre série malgré le nombre limité des patients ayant bénéficié de cette recherche. 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).

### **Nombre de copies SMN2 et Phénotypes :**

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 [20]. Cependant ce type de corrélation ne s'est pas révélé absolu car certains sujets malades peuvent avoir jusqu'à quatre copies SMN2. A l'inverse, des sujets sains avec délétion homozygote de SMN, ne présentent que deux copies centromériques [21]

Par conséquent la variation du nombre de copies SMN2 n'est pas le seul facteur impliqué dans le mécanisme intime de la variabilité phénotypique.

### **V - AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

Les autres examens complémentaires ne sont pas nécessaires dans le diagnostic mais ils ont une valeur d'orientation diagnostique. Les résultats de ces bilans Paracliniques chez nos patients sont identiques aux données de la littérature.

## 1- VELECTRONEUROMYOGRAPHIE

Elle permet de confirmer l'origine neurogène de l'atrophie musculaire et d'éliminer le diagnostic de myopathie. C'est un examen qui garde toute son utilité car il permet dans certains cas de retenir le diagnostic en absence d'étude génétique.[22].

Dans notre série, nous avons retenu le diagnostic chez 2 patients grace uniquement au données cliniques\_ et électroneuromyographiques (ENMG) lorsque l'étude génétique n'a pas été réalisée. Son interprétation n'est pas toujours aisée. Elle est d'autant plus délicate que le sujet est plus jeune. Par ailleurs, le tracé peut être normal au début de la maladie.

La conduction nerveuse motrice et sensitive est normale.

A l'aiguille électrode, on trouve des signes de dénervation :

- Au repos, on peut noter des potentiels de fibrillation, des fasciculations et des potentiels lents de dénervation prédominant aux membres inférieurs.
- A l'effort, le tracé est pauvre en PUM qui ont une amplitude élevée fréquence haute témoignat d'une sommation temporelle,

## 2 - BIOPSIE MUSCULAIRE

La biopsie musculaire n'a pas d'indication dans l'amyotrophie spinale sauf parfois chez le petit enfant lorsque l'interprétation de l'ENMG est difficile. Quand elle est pratiquée, elle montre des lésions typiques de dénervation: faisceaux de fibres atrophiées avoisinant des fibres musculaires hypertrophiées avec absence d'infiltration graisseuse.

L'étude histochimique met en évidence des altérations portant essentiellement sur les fibres de type 1 dans les formes de types I et II. Cet aspect est nettement différent de celui qui se caractérise par une nette prédominance des fibres de type 2 dans les types III et IV[23].

## 3 - LES ENZYMES MUSCULAIRES

Les CPK sont souvent normales ou modérément augmentées.

Cependant des taux très élevés évoquant une myopathie

peuvent être observés. En effet dans notre série, deux patients avaient des taux situés entre 900 et 1200 UI.

## VI PRISE EN CHARGE ET EVOLUTION

### 1-LA PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE

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

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

Basée sur des principes généraux, la prise en charge est personnalisée et adaptée en fonction de chaque type évolutif, à chaque patient, chaque famille. L'organisation de la prise en charge tient compte de la vie de l'enfant dans et en dehors de sa famille, de ses rythmes et de son évolution.

La prise en charge doit être précoce afin de limiter le retard de croissance thoraco-pulmonaire et alvéolaire. Elle doit être étalée tout au long de la vie de l'enfant afin d'assurer les fonctions vitales (respiration, alimentation, hydratation) chaque fois qu'elles sont menacées, de favoriser la croissance alvéolaire qui se poursuit jusqu'à l'âge de 8 ans, d'améliorer le confort et de faciliter l'insertion.

La prise en charge est pluridisciplinaire. La maîtrise de la maladie et de ses conséquences aux plans physique, psychologique et social nécessite un travail d'équipe associant de nombreux professionnels de diverses disciplines : pédiatre, neurologue, médecin rééducateur, chirurgien orthopédiste, réanimateur, psychologue, généticien, kinésithérapeute...

La contribution de l'entourage peut être bénéfique pour fournir aux parents l'assistance et le soutien nécessaires au cours de périodes particulièrement délicates. Le milieu associatif peut représenter un cadre adéquat permettant à la famille de partager son expérience et son vécu avec ceux d'autres familles.

La majorité de nos patients ont une marche autonome (65,6%) et une atteinte modérée dans utilisation des membres supérieurs ceci grâce au suivi régulier des patients qui bénéficient d'une kinésithérapie motrice et respiratoire et ou d'un appareillage dans les différents centres du pays ou dans le cadre de l'association marocaine contre les maladies neuromusculaires, cependant la survenue de déformations évitables rend compte de l'insuffisance de cette rééducation due probablement au nombre encore insuffisant des centres de rééducation, l'éloignement des patients et le niveau socio-économique et culturel de leurs familles.

Les complications orthopédiques sont fréquentes dans L'amyotrophie spinale, il s'agit de subluxation et de dislocation

des quatre membres dans 65% et de déformations rachidiennes dans 60 à 100% des cas[24]. L'incidence basse de ces problèmes dans notre série est due à la sous estimation de la fréquence des types I et II. La chirurgie de stabilisation du rachis a été réalisée chez l'un de nos patients.

## 2 --- LE CONSEIL GENETIQUE

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

Le diagnostic anténatal consiste à déterminer le statut génétique de l'enfant à naître par analyse directe de l'ADN du fœtus prélevé soit par choriocentèse (biopsie des villosités chorionales à la 10<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée), soit par

amniocentèse (ponction de liquide amniotique a la 16<sup>o</sup> ou 17<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée). Le diagnostic anténatal ne se pratique pas encore dans notre pays.

### 3—LE TRAITEMENT ETIOLOGIQUE

Dans les perspectives d'avenir, il y a un grand espoir dans la mise au point d'un traitement étiologique curatif étant donné les progrès réalisés dans le domaine de recherche de la thérapie génique : la conversion du gène SMN2 en SMN1, la suppression de l'apoptose (gène NAIP) préserveraient les fonctions cellulaires et modèleraient la sévérité de l'amyotrophie spinale progressive[25].

# CONCLUSION

L'amyotrophie spinale progressive est une maladie neuromusculaire assez fréquente et qui semble en Elle est souvent classé en quatre types selon l'Age de début des symptômes. Les types III et IV sont surestimés dans notre série car note formation recrute essentiellement des enfants plus âgés et des adultes. Les types I et II sont pris en charge au service de Pédiatrie.

Le tableau clinique est dominé par un déficit moteur, une amyotrophie et une abolition des réflexes prédominant aux membres inférieurs et en proximal, et s'associe souvent a des déformations des membres inférieurs et du rachis.

L'électroneuromyographie montre des signes d'atteinte diffuse de la corne antérieure. Les CPK sont normales ou modérément élevées voire franchement élevées faisant évoquer une myopathie.

Le diagnostic moléculaire se fait par la mise en évidence de la délétion de l'exon 7 du gène SMN1.

A défaut d'analyse génétique, les données cliniques\_ et électrophysiologiques peuvent être suffisants pour retenir le diagnostic d'amyotrophie spinale.

La prise en charge de l'amyotrophie spinale est multidisciplinaire. Elle doit être précoce pour lutter contre l'installation de déformations évitables et assurer un accompagnement du patient et de sa famille et une réinsertion sociale du patient.

L'amyotrophie spinale Progressive (ASP) est une affection dégénérative du 2<sup>ème</sup> motoneurone d'origine génétique. Elle peut survenir à tout âge. Le diagnostic moléculaire se fait par la mise en évidence d'une délétion du gène SMN.

Il s'agit d'une étude rétrospective de 32 cas colligés au service de Neurophysiologie H6pital des spécialités Rabat sur une période de 10 ans entre 1998 et 2008.

L'âge moyen de nos patients est de 15.4 ans avec des extrêmes allant de 8 mois à 67 ans et une prédominance masculine, le sexe ratio (F/H) est de 0,68. La répartition des patients selon le type de l'ASP - type I dans 9%, type II dans 34,3%, type III dans 43,7% et type IV dans 9%. La plupart de nos patients ont une marche autonome (65,6%), d'autres marchent avec aide (9,4%), la marche est impossible dans 25% des cas. L'utilisation des mains est modérément atteinte dans 71,8%, sévèrement atteinte dans 9,3%. La recherche de la délétion du gène SMN1 est positive dans 94%.

L'électroneuromyographie montre des signes d'atteinte

neurogène dans 93,7%. Tous nos patients ont bénéficié d'une rééducation et ou d'un appareillage.

A travers cette série les auteurs discutent les aspects clinique, électrophysiologique, génétique et thérapeutique des amyotrophies spinales progressives.

# BIBLIOGRAPHIE

02-09-51.jpg

- 1- WERDNIG G. : « Two early infantile hereditary cases of progressive muscular atrophy simulating dystrophy, but on a neural basis ». Arch. psychiatr., 1891, 22 : 437-481
- 2- HOFFMANN J. : « Uber progressive neurotische Muskelatrophie ». Arch. Psychiatr. Nervenkr., 1889, 20 : 661-673
- 3- SEVESTRE M. : « Paralyse flasque des quatre membres et des muscles du tronc (sauf le diaphragme) chez un nouveau-né ». Bull. Soc. Pédiatr., Paris, 1899, 1 : 7-13
- 4- COLLIER J., WILSON S.A. K. : « Amyotonia congenita ». Brain, 1908, 31 : 1
- 5- 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
- 6- 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
- 7- KUGELBERG E., WELANDER L. : « Familial neurogenic (spinal) muscular atrophy simulating ordinary proximal dystrophy ». Acta Psychiatr. Scand., 1954, 29 : 42
- 8- 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 ». Ejnar Munksgaard, Copenhagen, 1950
- 9- ZERRES K., RUDNIK-SCHONEBORN S. : « Spinal muscular atrophies ». In : « Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics », 3e édition, 1996, 2(113) : 2387- 2403

- 10- MUNSAT T.L. : « International SMA Collaboration ». Neuromuscul. Disord., 1991, 1(2) : 81
- 11- IGNATIUS J., DONNER M. : « Epidemiology of childhood spinal muscular atrophy ». Lang H, ed. Lihastautien Kehttyva Tutkimus Ja hoito. Turku Kiasma, 1989
- 12- MILADI L. : « Amyotrophies spinales infantiles. Etude clinique, pronostic, indications thérapeutiques et résultats : a propos de 77 cas dont 25 ont subi une arthrodeuse rachidienne étendue ». Mémoire, Paris V, 1986, 95 p.
- 13- MOOSA A., DAWOOD A. : « Spinal muscular atrophy in african children ». Neuropediatrics., 1990, 21 : 27-31
- 14- 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 : 23-37
- 15- LEFEBVRE S., BURGLÉN L., REBOULLET S., CLERMONT O., BURLET P., VIOLLET L., BENICHOU B., CRUAUD C., MILLASSEAU P., ZEVANI M., LE PASLIER D., FREZAL J., COHEN D., WEISSENBACH J., MUNNICH A., MELKI J. : « Identification and characterisation of spinal muscular atrophy determining gene ». Cell, 1995, 80 : 155-165
- 16- Corcia. P et al. génétique des maladies du motoneurone. Revue Neurol 164 (2008) 115-130.
- 17- Bouhouche. A, Benomar. A, Birouk. N, Bouslam. N, Ouzzani. R, Yahyaoui. M, Chkili. T. High incidence of SMN1 gene in Moroccan adult-onset spinal muscular atrophy patients. J Neurol (2003) 250: 1209-1213.
- 18- LEFEBVRE S., BURLET P., LIU Q., BERTRANDY S, CLERMONT O., MUNNICH A., DREYFUSS G., MELKI J. : « Correlation of severity with SMN protein level in spinal muscular atrophy ». Nat. Genet., 1997, 16(3) : 265-269

19- BURGLÉN L., LEFEBVRE S., CLERMONT O., BURLET P. :  
« Identification et caractérisation d'un gène déterminant dans  
les amyotrophies spinales ». *MS. Med. Sci.*, 1995, 1(11) : 149-151

20- TAYLOR JE., THOMAS N.H., LEWIS C.M., ABBS S.J.,  
RODRIGUES N.R., DAVIES K.E., MATHEW C.G. : «  
Correlation of SMNt and SMNc gene copy number with age of  
onset and survival in spinal muscular atrophy ». *Eur. J. Hum.  
Genet.*, 1998, 6 : 467-74

21- 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

22- The role of electromyography in children with spinal  
muscular atrophy phenotype. D. Chkhartishvili, G. Natriashvili.  
*American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic  
Medicine / Clinical Neurophysiology* 119 (2008) e27—e65

23- SERRATRICE G., PELISSIER J.F., POUGET J. : « Les  
maladies neuromusculaires ». Masson, Paris, 1994, 232 p.

24- Athanasios |. Tsirikos, Alexander D.L. Baker. Spinal  
muscular atrophy: Classification, aetiology, and treatment of  
spinal deformity in children and adolescents. *Current  
Orthopaedics* (2006) 20, 430-445.

25- Darlise DiMatteo, Stephanie Callahan, Eric B. Kmiec.  
Genetic conversion of an SMN2 gene to SMN1: A novel  
approach to the treatment of spinal muscular atrophy.  
*Experimental cell research* 314(2008)878-886.