



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



# AMYOTROPHIE SPINALE CHEZ L'ENFANT

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Dr KENZA SAOUD

Née le 26/04/1986 à Debdou

Pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine

Spécialité : PEDIATRIE

Sous la direction de : PROFESSEUR Sana Chaouki

Session Juin 2017

# PLAN

<b>INTRODUCTION</b> .....	6
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	8
I. Objectifs .....	9
II. Le type et la durée d'étude .....	9
III. Lieu d'étude .....	9
IV. Sélection des patients .....	9
V. Les variables analysés .....	10
<b>RESULTATS</b> .....	11
I. EPIDEMIOLOGIE .....	12
1. Age.....	12
2. Sexe.....	12
II. ANTECEDANTS .....	12
1. Consanguinité .....	12
2. Cas similaires dans la famille.....	12
III. CLINIQUE .....	13
1. Premier symptôme .....	13
2. Type .....	14
3. Age au moment du diagnostic .....	14
4. Motif de consultation .....	15
5. Profil clinique .....	15
6. Déformations .....	16
IV. Profil para clinique .....	17
1. Créatine phospho-kinase .....	17
2. Électromyogramme .....	17
3. Etude moléculaire du gène SMN.....	17
V. PRISE EN CHARGE .....	17
1. Kinésithérapie motrice.....	17

2. Appareillage.....	17
3. Traitement de la détresse respiratoire .....	17
4. Chirurgie.....	18
VI. EVOLUTION.....	18
VII. CONSEIL GENETIQUE.....	19
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>26</b>
I. DEFINITION .....	27
II. Historique .....	28
III. Physiopathologie .....	29
1. Physiopathologie de l'atteinte respiratoire .....	31
2. Physiopathologie de l'atteinte articulaire .....	31
IV. Classifications.....	31
1. Classification classique .....	31
2. Classification du Consortium international SMA.....	32
V. Présentation clinique.....	33
1. Amyotrophie spinale type I.....	33
2. Amyotrophie spinale type II.....	36
3. Amyotrophie spinale type III.....	37
VI. Examens complémentaires .....	39
1. Créatine phospho-kinase .....	39
2. Electromyogramme .....	39
3. Etude moléculaire.....	41
VII. Diagnostic différentiel .....	43
1. Devant une hypotonie du nouveau né et du nourrisson :.....	43
2. Devant des paralysies extensives d'installation rapide chez un enfant de moins de 2 ans.....	47
3. Devant des troubles de la marche.....	49

VIII. EVOLUTION .....	52
1. Complications ostéo-articulaires .....	52
2. Complications respiratoires .....	56
3. Complications digestives .....	58
4. Décès.....	59
IX. PRISE EN CHARGE .....	60
1. Annonce du diagnostic.....	60
2. Accompagnement .....	61
3. Prise en charge des problèmes orthopédiques .....	61
4. Prise en charge des problèmes digestifs .....	66
5. Prise en charge respiratoire .....	67
6. Prise en charge de la douleur .....	72
X. CONSEIL GENETIQUE .....	73
XI. DIAGNOSTIC PRENATAL .....	75
XII. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES .....	77
1. Activation du gène SMN2 .....	77
2. Inclusion de l'exon 7 dans le transcrit issu du gène SMN2.....	78
3. Stabilisation de la protéine SMN et augmentation de sa traduction à partir du gène SMN2 .....	79
4. Neuroprotection .....	79
5. Thérapie génique et remplacement cellulaire.....	80
CONCLUSION .....	82
RESUME .....	85
BIBLIOGRAPHIE.....	87

## Abréviations :

ADN : Acide désoxyribonucléique

ASI : Amyotrophie spinale infantile

CPK : Créatine phosphokinase

DGA : Dilatation gastrique aigue

DPM : Développement psycho-moteur

DPN : Diagnostic prénatal

DR : Détresse respiratoire

EDTA : Acide éthylène diamine tétraacétique

EMG : Electromyogramme

IF : Impotence fonctionnelle

LCR : Liquide céphalo-rachidien

MI : Membre inférieur

MS : Membre supérieur

PCR : Réaction de polymérisation en chaîne

RGO : Reflux gastro-oesophagien

ROT : Réflexes ostéo-tendineux

SMA : Spinal muscular atrophy

SMN : Survival motor neuron

SMN1 ou SMNt : Partie télomérique du gène SMN

SMN2 ou SMNc : Partie centromérique du gène SMN

VCNM/S : Vitesse de conduction nerveuse motrice et sensitive

# **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.

Nous rapportons les résultats d'une étude rétrospective de 22 cas d'amyotrophie spinale infantile suivis au service de pédiatrie du CHU HASSAN II de Fès.

# **MATERIELS ET METHODES**

## **I. Objectifs :**

Les objectifs de ce travail et de :

- Décrire les aspects cliniques des différents types d'amyotrophie spinale.
- Insister sur la prévention des complications orthopédiques, respiratoires, digestives, et l'accompagnement du patient.

## **II. Le type et la durée d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective durant une période de 6 ans, du janvier 2011 jusqu'à décembre 2016, basée sur le recueil systématique des cas d'amyotrophie spinale diagnostiqués pendant notre durée d'étude.

## **III. Lieu d'étude :**

Notre étude a été effectuée au service de pédiatrie au niveau de l'unité de neurologie pédiatrique du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès.

## **IV. Sélection des patients :**

- Critères d'inclusion :
  - Les patients inclus durant cette étude sont suivis en consultation de neuropédiatrie et au service de génétique durant la période de notre étude.

- 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

## **V. Les variables analysés :**

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

# RESULTATS

## **I. EPIDEMIOLOGIE :**

### **1. Age :**

Age moyen de nos malades était de 4,4 ans, avec des extrêmes d'âge de 3 mois et 12 ans.

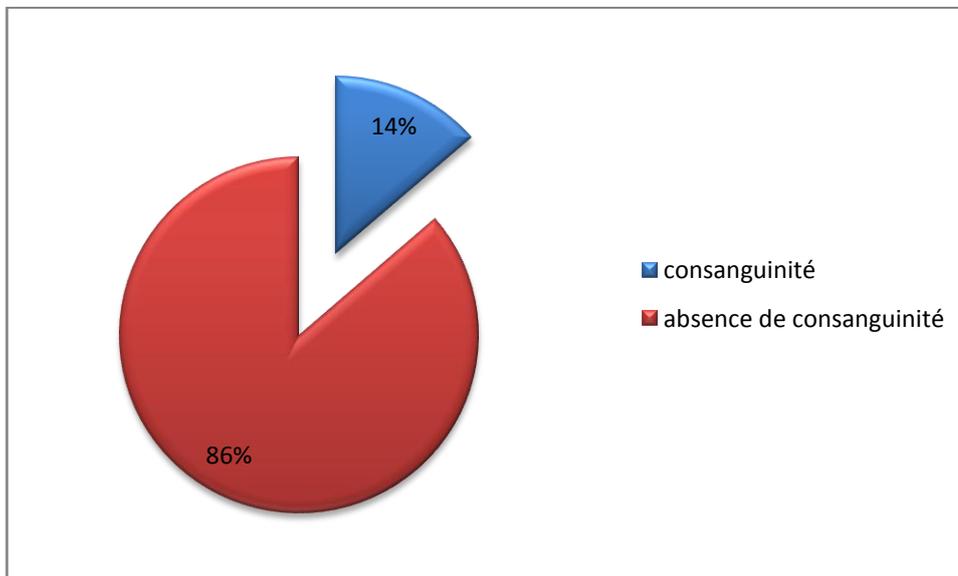
### **2. Sexe :**

On note une prédominance masculine avec un sexe-ratio (H/F) de 2.1%.

## **II. ANTECEDANTS :**

### **1. Consanguinité :**

Trois de nos patients avaient une consanguinité de premier degré.



**Fig 1. répartition des patients selon la consanguinité**

### **2. Cas similaires dans la famille :**

Sept de nos patients avaient des décès dans la fratrie par DR et hypotonie soit 31% des cas, on avait 4 jumeaux suivis pour AMS, un de nos patients avait une sœur suivie pour SMA confirmée et un autre avait une grand-mère suivie pour SMA confirmée.

Ces chiffres confirment bien le caractère héréditaire de cette maladie.

### III. CLINIQUE :

#### 1. Premier symptôme :

Dans notre série, l'hypotonie est retrouvée chez 11 patients soit 50% des cas, l'absence d'acquisition de la marche dans 3 cas soit 14% % des cas, le trouble de la marche chez 5 patients soit 23% des cas, la faiblesse musculaire dans 2 cas, et la détresse néonatale chez un malade.

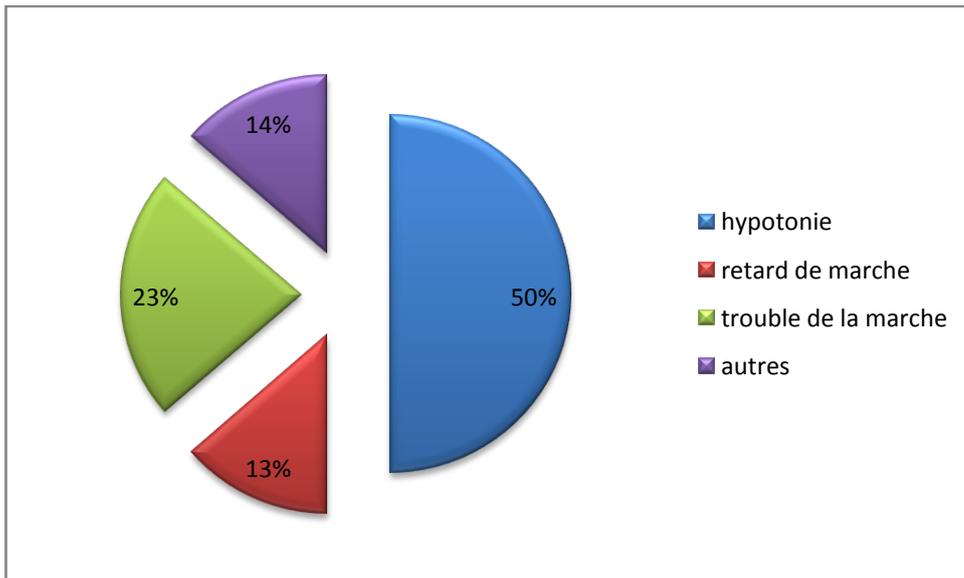


Fig 2. répartition selon le premier symptôme observé chez nos patients.

## 2. Type :

Selon la classification du consortium international SMA, nous avons classés nos malades comme suit :

Type I chez 10 patients soit 46% des cas.

Type II chez 8 patients soit 36% des cas.

Type III chez 4 cas patients soit 18% des cas.

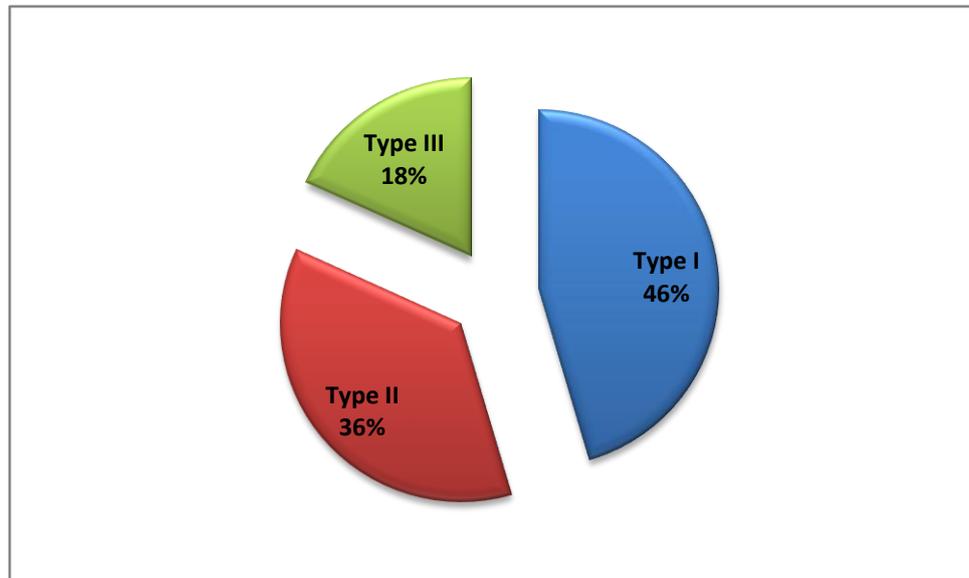


Fig 3 . répartition des malades selon le type de SMA

## 3. Age au moment du diagnostic :

La moyenne d'âge au moment du diagnostic est calculée selon les types d'ASI :

- Type I : la moyenne était 4 mois avec des extrêmes allant de 1 mois jusqu'à 8 mois.
- Type II : la moyenne était 2,7 ans avec des extrêmes allant de 17 mois jusqu'à 7 ans.
  - Type III : la moyenne était 4,7 ans avec des extrêmes allant de 4ans jusqu'à 7 ans.

#### 4. Motif de consultation :

Le motif de consultation le plus fréquent était l'hypotonie.

**Tableau I : répartition des cas selon le motif de consultation**

Motif de consultation	Nombre de cas
Hypotonie	7
détresse respiratoire	3
Retard de marche	3
Trouble de la marche	6
Retard psychomoteur	2
Cyphose	1

#### 5. Profil clinique :

L'examen clinique à l'admission a retrouvé les signes représentés par le tableau suivant :

**Tableau II : Fréquence des différents signes cliniques de la maladie**

Clinique	Nombre de cas
Hypotonie	12
ROT abolis	17
Fasciculations	5
Amyotrophie	1
Hypertrophie des mollets	2
Marche ataxique	6
Diminution de la force musculaire	3
Absence de marche	3

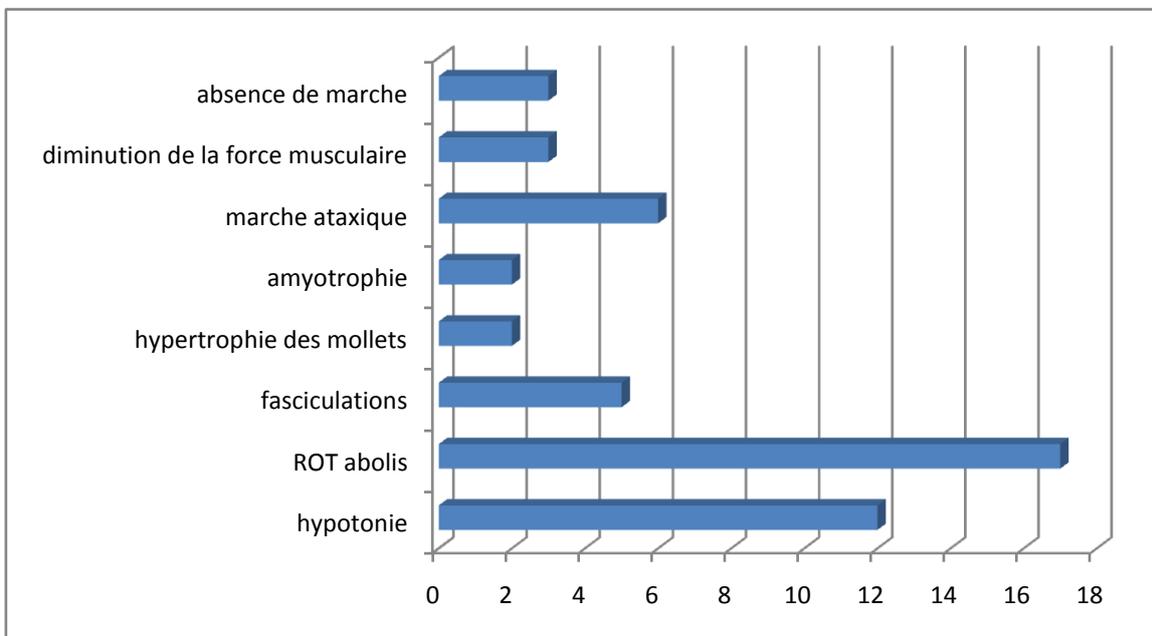


Fig 4. Fréquence des différents signes cliniques de la maladie

## 6. Déformations :

Dans notre série, l'examen clinique avait décelé :

- Des déformations du rachis à type de scoliose et d'hyperlordose (4 cas).
- Des déformations des membres à type, flessum du genou (1) et pied varus équin (2 cas).

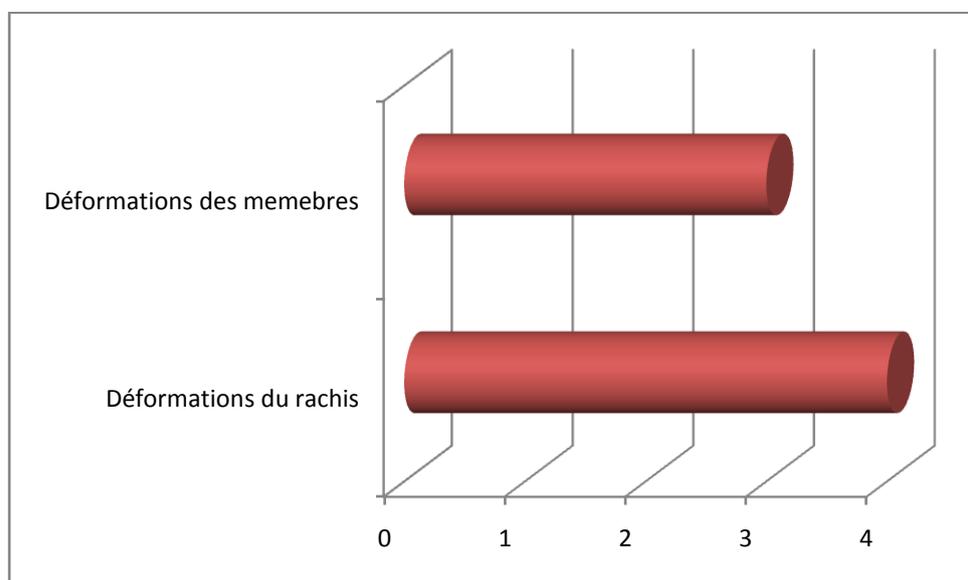


Fig 5. Répartition selon les différents types de déformations orthopédiques

## **IV. Profil para clinique :**

### **1. Créatine phospho-kinase (CPK)**

La CPK réalisée chez 4 cas s'est révélée :

- Normale chez 2 patients.
- Légèrement élevée chez 2 patients.

### **2. Électromyogramme :**

Dans notre série, l'EMG a été demandé chez tous nos patients mais réalisé seulement chez 7 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.

## **V. PRISE EN CHARGE :**

### **1. Kinésithérapie motrice :**

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

### **2. Appareillage :**

Dans notre série, le corset a été prescrit chez 5 malades, et les attelles de postures chez 3 patients.

### **3. Traitement de la détresse respiratoire :**

Six patients avaient recours à la kinésithérapie respiratoire, 2 autres nécessitaient l'hospitalisation avec antibiothérapie intraveineuse.

#### 4. Chirurgie :

2 patients avaient bénéficié d'un traitement orthopédique.

#### VI. EVOLUTION :

Dans notre série y avait 11 décès, Tous les cas porteurs de type I sont décédés avant l'âge de 2 ans dans un contexte de détresse respiratoire, et un autre patient porteur de type II est décédé a l'âge de 6 ans, 3 sont perdus de vue, 5 autres avaient des déformations a type de scoliose chez 3 patients , et hyperlordose chez un patient, une cypho-scoliose avec flessum du genou et pieds varus équin réductible, 2 patients avaient une constipation chronique, et un autre avait un RGO compliqué d'œsophagite, 2 autres présentaient des détresse respiratoire 1 a 2 fois par un, et un autre avait des pneumopathie a répétition.

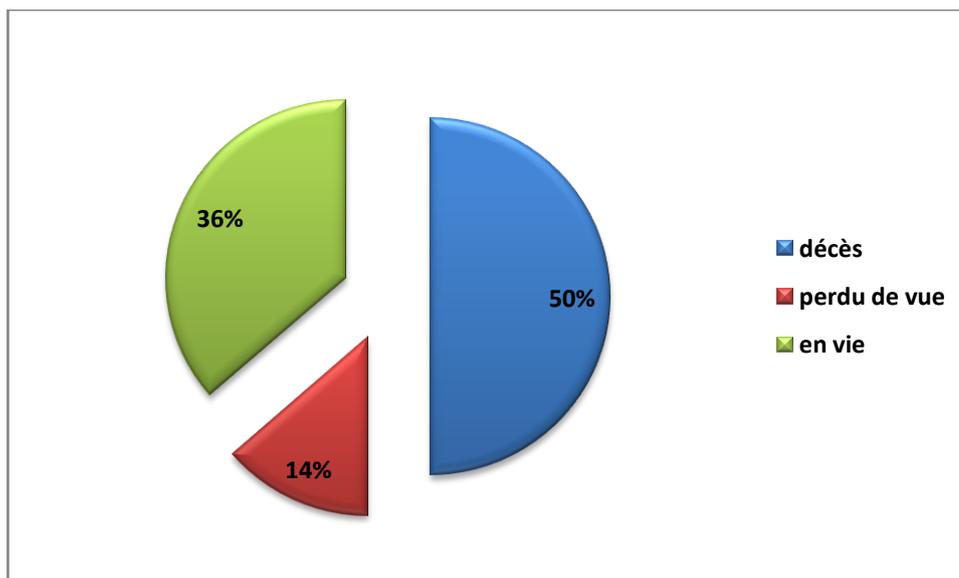
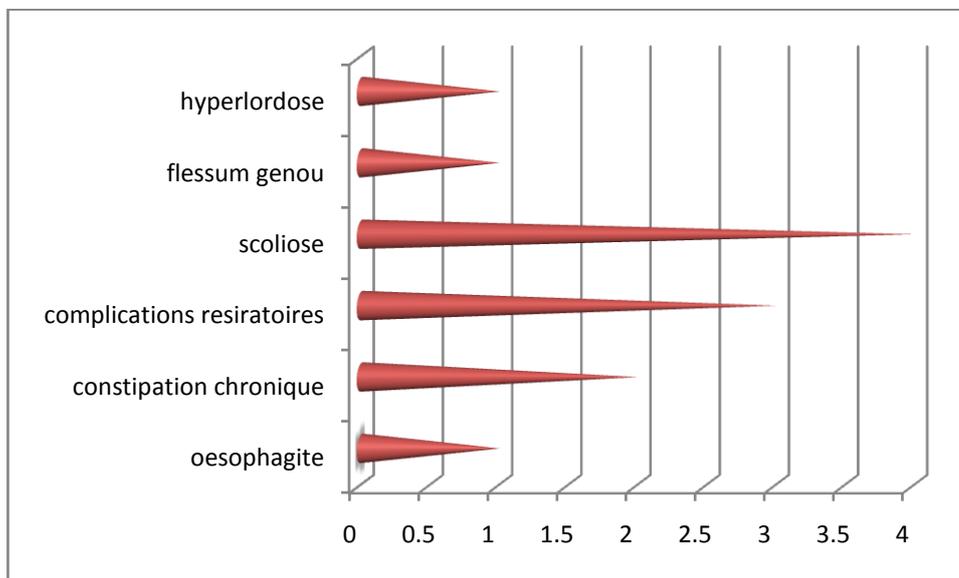


Fig 6. Devenir de nos malades.



**Fig 7. différentes complications chez nos patients**

## **VII. CONSEIL GENETIQUE :**

18 patients avaient bénéficié d'un conseil génétique au sein du service de génétique du CHU HASSAN II des Fès, 4 autres sont décédés avant la confirmation moléculaire du diagnostic.

Tableau III : tableau récapitulatif des différents résultats de notre étude

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10
<b>Age</b>	12 MOIS	10 MOIS	8 MOIS	12 MOIS	3 MOIS	12 MOIS	4 MOIS	3 MOIS	6 mois	1 AN
<b>Sexe</b>	M	F	M	M	M	F	M	M	F	M
<b>Antécédents</b>	<b>consanguinité</b>	NON	1 <sup>er</sup> degré	NON	NON	NON	1 <sup>er</sup> Degré	Non	Non	NON
	<b>personnels</b>	-	-	-	-	-	Son jumeau présente le même tableau	Son jumeau présente le même tableau	Prématurité avec SNN et hospitalisation a la période néonatale	
	<b>familiaux</b>	2 décès dans la fratrie par DR et hypotonie	1 décès dans la fratrie (cause non précisée)	-	-	2 fausses couches chez la mère 2 morts nés	-	2 décès dans la fratrie par DR et hypotonie	2 décès dans la fratrie par DR et hypotonie	Sœur décédée a l'âge de 2 mois dans un tableau d'hypotonie
<b>DPM</b>	<b>Tenue de la tête</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<b>Position assise</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<b>Station debout</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<b>Marche</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Premier symptôme</b>	Hypotonie	Hypotonie	hypotonie	Hypotonie	DR néonatale	hypotonie	Hypotonie	Hypotonie	Hypotonie néonatale	Hypotonie
<b>Age au moment du diagnostic</b>	7 MOIS	8 mois	5 mois	5 mois	35 jours	4 mois	2 mois	2 mois	3 mois	4 mois
<b>Motif de consultation</b>	DR	Hypotonie	hypotonie	Hypotonie	hypotonie	hypotonie	DR	DR	Hypotonie	Hypotonie
<b>Type</b>	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
<b>Examen clinique</b>	hypotonie axiale et périphérique ROT abolis	hypotonie axiale et périphérique ROT abolis	Hypotonie périphérique ROT abolis Fasciculations de la langue	Hypotonie périphérique Fasciculations de la langue ROT abolis	Hypotonie axiale	hypotonie axiale et périphérique ROT abolis	Hypotonie axiale et périphérique	Hypotonie axiale et périphérique	Hypotonie axiale et périphérique ROT abolis	Hypotonie axiale et périphérique ROT abolis Mimique conservée
<b>Déformations</b>	-	-	-	-	-	-	--	-	-	

<b>CPK</b>	Non fait	Non fait	Non fait	Normal	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait
<b>EMG</b>	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait
<b>PCR</b>	<b>Délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN</b>									
<b>Traitement</b>	Kinésithérapie respiratoire	Kinésithérapie motrice	Kinésithérapie motrice	Kinésithérapie motrice		Kinésithérapie motrice	Kinésithérapie		Kiné motrice	Kiné motrice
<b>Evolution</b>	Décédé à l'âge de 12 mois dans un tableau de DR	Décédé à l'âge de 10 mois	Décédé à l'âge de 8 mois dans un tableau de DR	Décédé vers l'âge de 12 mois	Décédé vers l'âge de 3 mois	Décédée vers l'âge de un an	Décédé vers l'âge de 4 mois	Décédé vers l'âge de 3 mois	Décédée à l'âge de 6 mois	Décédé à l'âge de un an

		Cas 11	Cas 12	Cas 13	Cas 14	Cas 15	Cas 16	Cas 17	Cas 18
<b>Age</b>		5 ANS	4 ANS	9 ANS	11 ANS	7 ANS	6 ANS	5 ANS	4 ANS
<b>Sexe</b>		F	M	M	F	M	M	M	M
<b>Antécédents</b>	<b>consanguinité</b>	NON	NON	NON	NON	NON	Non	Non	NON
	<b>personnels</b>	-	-	-	-	-	-	-	Frère jumeau présente le même tableau
	<b>familiaux</b>	Grand-mère paternelle suivie pour AMS	-	-	Frère décédé à l'âge de 14 ans pour AMS	Sœur suivie pour AMS	-	-	
<b>DPM</b>	<b>Tenue de la tête</b>	+	+	+	+	+	+	+	+
	<b>Position assise</b>	+	+	+	+	+	+	+	+
	<b>Station debout</b>	-	-	-	+	+	+	-	+
	<b>Marche</b>	-	-	-	+	-	-	-	+
<b>Premier symptôme</b>		Retard de la marche	Hypotonie	Faiblesse musculaire	Trouble de la marche	hypotonie	Difficulté de marche	Retard de marche	Retard de la marche
<b>Age au moment du diagnostic</b>		17 mois	2 ans	2 ans	7 ans	3 ans	2 ans	1 an et demi	36 mois
<b>Motif de consultation</b>		Retard psychomoteur	Retard de la marche	Retard de la marche	Marche ataxique	cyphose	Difficulté de la marche	Retard de marche	Retard psycho_moteur
<b>Type</b>		II	II	II	II	II	II	II	II
<b>Examen clinique</b>		Marche absente ROT abolis Hypotonie Diminution des forces musculaires	Paraplégie Diminution des forces musculaires ROT absents Amyotrophie des muscles des MI	ROT abolis Cypho-scoliose Marche impossible	Marche instable Fasciculations des MI et MS ROT abolis	Hypotonie Pas de position assise ni debout Marche impossible Cyphose ROT abolis	Paraplégie ROT abolis	Fasciculations de la langue ROT abolis Hypotonie périphérique Encombrement bronchique	Marche absente ROT abolis
<b>déformations</b>		-	-	Cypho-scoliose Flessum du genou Pieds varus		Cyphose dorsale	Pieds varus équin réductible	-	-

			équin réductible					
<b>CPK</b>	Normal	Normal	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait
<b>EMG</b>	Atteinte de la corne antérieure	Atteinte de la corne antérieure	Atteinte de la corne antérieure	Atteinte de la corne antérieure	Non fait	Non fait	Atteinte de la corne antérieure	Non fait
<b>PCR</b>	<b>Délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN</b>							
<b>Traitement</b>	Kiné motrice Kiné respiratoire	Kiné motrice Corset garchois	Kiné motrice Corset Attelles de posture	Kiné motrice	Kiné motrice Kiné respiratoire Corset avec attelles	Kiné motrice Kiné respiratoire Attelles	Kiné motrice Kiné respiratoire	Kiné motrice Kiné respiratoire
<b>Evolution</b>	Marche impossible RGO avec Œsophagite Détresse respiratoire 1 a 2 fois par an.	Marche impossible	Cypho-scoliose Constipation chronique	Perdu de vue	Cyphose Pneumopathie a répétition	Décédé à l'âge de 6 ans par DR	Perdu de vue	Marche non acquise Détresse respiratoire 2 fois par an

		Cas 19	Cas 20	Cas 21	Cas 22
<b>Age</b>		10 ANS	11 ANS	12 ANS	12 ANS
<b>Sexe</b>		F	F	M	M
<b>Antécédents</b>	<b>Consanguinité</b>	1 <sup>er</sup> degré	NON	NON	
	<b>Personnels</b>	-	Frère jumeau présente le même tableau	Frère jumeau présente le même tableau	Frère jumeau présente le même tableau
	<b>Familiaux</b>	-			
<b>DPM</b>	<b>Tenue de la tête</b>	+	+	+	+
	<b>Position assise</b>	+	+	+	+
	<b>Station debout</b>	+	+	+	+
	<b>Marche</b>	+	+	+	+
<b>Premier symptôme</b>		Difficulté de marche	Faiblesse musculaire	Trouble de la marche	Trouble de la marche
<b>Age au moment du diagnostic</b>		7 ans	4 ans	4 ans	4 ans
<b>Motif de consultation</b>		Difficulté de marche	Trouble de la marche	Trouble de la marche	Trouble de la marche
<b>Type</b>		III	III	III	III

<b>Examen clinique</b>	Marche dandinante ROT faibles Fasciculations de la langue et des mains	Marche dandinante Faiblesse musculaire des MS et MI ROT abolis	Marche dandinante ROT abolis Scoliose Hypertrophie des 2 mollets	Marche dandinante ROT abolis Scoliose Hypertrophie des 2 mollets
<b>Déformations</b>	Hyperlordose		scoliose	Scoliose
<b>CPK</b>	Non fait	Non fait	Légèrement élevé	Légèrement élevé
<b>EMG</b>	Non fait	Non fait	Atteinte de la corne antérieure	Atteinte de la corne antérieure
<b>PCR</b>	<b>Délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN</b>			
<b>Traitement</b>	Kiné motrice	Kiné motrice	Kiné motrice corset	Kiné motrice Corset
<b>Evolution</b>	Marche avec aide Pas de rétraction tendineuse Hyperlordose	Perdu de vue	Traitement chirurgical orthopédique	Traitement chirurgical orthopédique

# DISCUSSION

## I. DEFINITION :

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

- Cliniquement, par une atteinte motrice périphérique à type d'hypotonie et de déficit musculaire généralement symétrique, affectant de façon variable mais toujours ascendante le tronc et particulièrement les muscles respiratoires, les membres inférieurs plus que les membres supérieurs et la musculature proximale plus que la musculature distale. [6]
- Anatomiquement, par la dégénérescence motoneuronale siégeant essentiellement au niveau de la corne antérieure de la moelle épinière.
- Génétiquement, par la transmission autosomique récessive d'une anomalie du gène SMN (Survival Motor Neuron) localisé sur le bras long du chromosome 5. [7]

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

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement étiologique de la maladie. Cependant une prise en charge précoce personnalisée, continue et régulière dans un cadre pluridisciplinaire permet de prévenir les complications articulaires, thoraciques, pulmonaires et nutritionnelles et aussi d'entrevoir une espérance de vie proche de la normale.

Outre les problèmes d'ordre médical, les SMA posent de multiples problèmes psychologiques, éducatifs, sociaux nécessitant une approche globale adaptée à chaque cas et s'adressant non seulement à l'enfant mais également à sa famille et à son entourage.

## II. Historique :

En 1891, Guido Werdnig rapporte les deux premiers cas d'une atrophie musculaire progressive, maladie familiale à laquelle il donne alors son nom. [8] Entre 1893 et 1900, Johann Hoffmann décrit quatre autres cas d'atrophie musculaire progressive », établit l'origine médullaire de la maladie et rattache son nom à cette maladie, devenue depuis la maladie de Werdnig–Hoffmann. [9]

En 1899, Sevestre décrit un cas de paralysie flasque chez un nouveau-né. Les premières formes congénitales de la maladie auraient été décrites par Hermann Oppenheim en 1900 sous l'appellation de « myotonie congénitale » rebaptisée en 1908 par Collier et Wilson « amyotonie congénitale ». [10]

L'existence de formes anténatales est évoquée pour la première fois avec la description en 1902 par Beevor d'anomalies de la mobilité intra–utérine chez des mères ayant donné naissance à des enfants atteints de SMA. [11]

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 WohlfartKugelberg–Welander. [12] [13]

La première monographie consacrée à la maladie de Werdnig–Hoffmann paraît en 1950. Brandt y présente une étude approfondie de 112 enfants atteints de SMA, appartenant à 69 familles. Il détermine le caractère autosomique récessif de la maladie. [14]

C'est en 1961, avec les travaux de Byers et Banker qu'apparaît la première classification des amyotrophies spinales en fonction de l'âge d'apparition des premiers signes et de l'évolution.

Cette classification établit une corrélation entre l'âge de début de la maladie et le pronostic. [15]

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. [7]

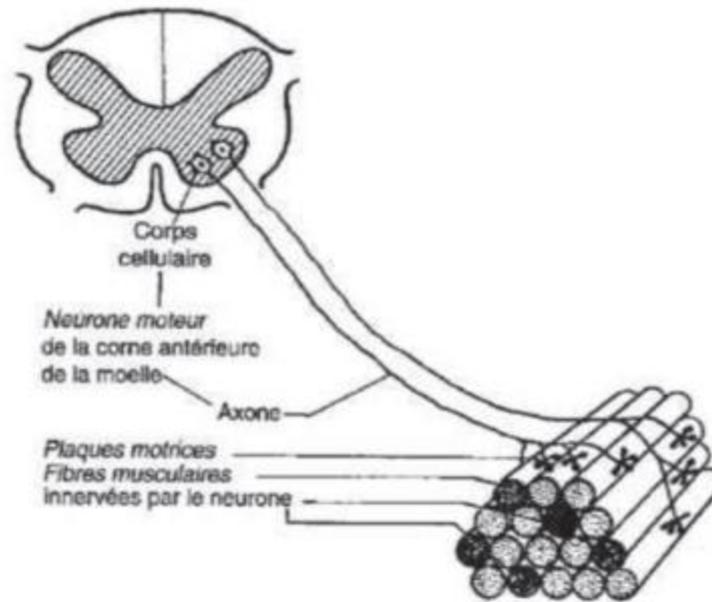
Les premiers essais cliniques issus de la connaissance du gène ont débuté en 2002. [16]

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

### **III. Physiopathologie :**

Sur le plan physiopathologique, les altérations (plus ou moins importantes selon le type de SMA) siègent essentiellement au niveau des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière (dégénérescence) et de leur organe cible, le muscle (atrophie). Elles résultent de la délétion homozygote d'un gène situé sur le bras long du chromosome 5. [17]

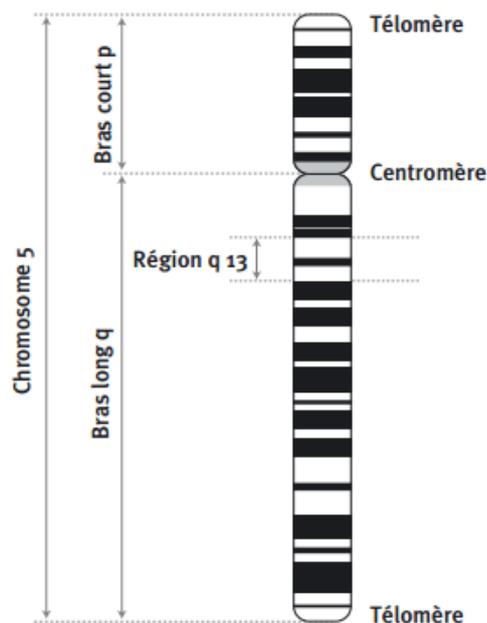
Ce gène, SMN (Survival of Motor Neuron) code une protéine à localisation ubiquitaire (cerveau, foie, cœur, os, lymphocytes...) présente en grandes quantités à l'état normal, dans la moelle épinière et le tissu musculaire. Il est établi avec certitude que le taux résiduel de la protéine SMN au niveau de certains tissus (moelle épinière, muscle) est étroitement corrélé au phénotype de la maladie.



**Fig 8. Localisation du motoneurone de la corne antérieure de la moelle épinière.**

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

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



**Fig 9. chromosome [18]**

## **1. Physiopathologie de l'atteinte respiratoire :**

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

Au niveau des poumons, le syndrome restrictif est responsable d'un retard de croissance alvéolo pulmonaire induisant dans les formes les plus graves une hypoplasie pulmonaire précoce, qui va à son tour aggraver l'insuffisance respiratoire. La réduction du capital alvéolaire est aggravée par la constitution d'atélectasies secondaire à l'hypoventilation ; et faisant le lit des infections pulmonaires et bronchiques.[19]

## **2. Physiopathologie de l'atteinte articulaire :**

L'appareil locomoteur est le siège de raideurs et de déformations articulaires. En effet, la paralysie et la non-sollicitation des leviers articulaires entraînent une sclérose et une rétraction musculo-tendineuses et capsulo -ligamentaires.

Les déformations sont secondaires à l'absence de mouvement et à la rupture d'équilibre entre les muscles agonistes et les muscles antagonistes d'une même articulation et/ou les muscles droits et gauches. [20]

## **IV. Classifications :**

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

### **1. Classification classique :**

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

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

## **2. Classification du Consortium international SMA :**

La classification du Consortium International SMA (Munsat, 1991) [4], permet d'établir, à partir de critères cliniques, des groupes de malades homogènes, base nécessaire pour les études génétiques et pour les essais thérapeutiques multicentriques. Elle définit les critères cliniques (âge d'apparition des premiers symptômes, intensité des troubles moteurs et évolutivité de la maladie) qui permettent de distinguer trois formes de la maladie chez l'enfant :

- le type I, forme aiguë de la maladie de Werdnig-Hoffmann, est le plus sévère ; 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 ; 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.

Tableau IV: Classification du Consortium international SMA [4]

Type	I (sévère)	II (intermédiaire)	III (bénin)
Age de début	0-6 mois	<18 mois	>18 mois
Capacités	Tenue de la tête : + /- Position assise : -	Position assise : + Marche : -	Marche : +
Age de décès	< 2ans	>2 ans	Age adulte

## V. Présentation clinique :

### 1. Amyotrophie spinale type I :

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

#### 1.1. Forme typique :

La SMA de type I ou Maladie de Werdnig-Hoffmann est caractérisée par une absence d'acquisition de la station assise. La maladie se manifeste avant l'âge de 6 mois, par une diminution de la force musculaire, initialement au niveau des racines des membres. Cette atteinte, à peu près symétrique, évolue vers une quadriparésie flasque. L'enfant est couché sur le dos avec une attitude dite en « grenouille » ou en « batracien » est très caractéristique de la maladie (Fig 10.). L'atteinte des muscles distaux est plus modérée, et les mouvements des extrémités sont longtemps préservés. Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis. L'atteinte des muscles paraspinaux est à l'origine d'une hypotonie du tronc et d'une absence d'acquisition ou une perte précoce de la tenue de tête. (Fig 11) L'atrophie musculaire est parfois

difficile à mettre en évidence en raison de l'importance de la panicule adipeuse sous-cutanée, Des fasciculations des mains et de la langue peuvent être observées. Il n'y a pas de trouble sensitif, pas de trouble sphinctérien, et classiquement, pas d'atteinte des fonctions supérieures. L'atteinte des muscles intercostaux entraîne une insuffisance respiratoire progressive. La toux est inefficace. Le diaphragme étant préservé, une respiration abdominale paradoxale et une déformation du thorax en carène sont observées. Il peut exister une atteinte du tronc cérébral, principalement des paires crâniennes et du bulbe, responsable de troubles de la déglutition, de troubles de la succion, et d'une faiblesse du cri. La motricité faciale et l'oculomotricité sont longtemps préservées.

L'atteinte des centres bulbaires est à l'origine de troubles des fonctions respiratoire et cardiaque prenant souvent l'aspect de troubles dysautonomiques, pouvant aller jusqu'à la mort subite, Les troubles digestifs notamment les fausses routes, le reflux gastrooesophagien et les troubles de transit sont très fréquents , entraînant une dénutrition et une détérioration de la fonction respiratoire déjà précaire. L'évolution est marquée par une aggravation progressive. L'insuffisance respiratoire chronique, aggravée par les infections respiratoires et les fausses routes, entraîne un décès avant 2 ans, généralement avant 12 à 18 mois. Compte-tenu de la sévérité du pronostic et de l'absence de traitement curatif, la prise en charge de ces patients est essentiellement palliative. [17][21][22][23][24]



**Fig 10. Amyotrophie spinale type 1 [25]**

Attitude en “ grenouille “ très caractéristique de la maladie



**Fig 11. Hypotonie axiale avec perte de la tenue de la tête [26]**

### **1.2. Forme ultra précoce de SMA type I :**

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

- **Forme néonatale :**

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

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

Dans d'autres cas, la maladie apparaît après un délai de quelques jours après la naissance. Elle se manifeste par une atteinte motrice sévère d'installation brutale et une détresse respiratoire du nouveau-né. L'évolution est émaillée d'épisodes de broncho-pneumopathies récidivantes. Le décès survient fréquemment durant la première année. [27] [28]

- **Formes débutant dans les trois premiers mois de la vie:**

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

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

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

## **2. Amyotrophie spinale type II :**

La SMA de type II ou forme intermédiaire est définie par une absence d'acquisition de la marche. La maladie débute entre 6 et 18 mois. Les premières manifestations peuvent être des difficultés à la station assise libérée, une absence d'acquisition de la station debout avec appui ou l'absence d'acquisition de la marche. La faiblesse musculaire débute au niveau de la ceinture pelvienne. Elle s'étend

progressivement vers le tronc et la racine des membres. Au bout de plusieurs semaines, parfois plusieurs mois, l'atteinte réalise un tableau de paralysie flasque, bilatérale et plus ou moins symétrique prédominant aux racines des membres inférieurs.

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

Les complications ostéo-articulaires, conséquences de l'atteinte paralytique, s'installent précocement. Les déformations siègent essentiellement au niveau du rachis (scoliose) et des hanches (luxation).

Les troubles digestifs sont moins fréquents que dans le type I et le risque de dénutrition est beaucoup plus atténué par rapport aux formes du type I du fait de l'absence de fausses routes et de la préservation de l'autonomie alimentaire. Les fonctions vésico-sphinctériennes peuvent être perturbées mais sont relégués au second plan par les aspects vitaux de la maladie, sont longtemps passés inaperçus.

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

Avec une prise en charge intensive multidisciplinaire, la survie de ces enfants peut être prolongée jusqu'à l'âge adulte. [17] [23][24][29]

### **3. Amyotrophie spinale type III :**

La SMA de type III ou Maladie de Kugelberg-Welander se caractérise par une atrophie et une faiblesse musculaire lentement progressive, symétrique, prédominant aux racines des membres inférieurs, elle débute après l'acquisition la marche par une présentation d'allure myopathique.

Les premiers signes peuvent se manifester par une gêne à la marche dès son acquisition, ou plus tardivement par des difficultés pour courir ou monter les escaliers et des chutes.

Aux membres supérieurs, l'atteinte des bras et des avant-bras apparaît plusieurs années après celle des muscles des jambes. La musculature abdominale et spinale est affaiblie, mais la stabilité du tronc en position assise n'est, en règle, pas affectée. Les muscles du cou, fléchisseurs et extenseurs, peuvent être également atteints. Les muscles de la face, de la langue, du voile, du pharynx et du larynx sont rarement atteints. Parfois, c'est le ptosis (paralyse du releveur de la paupière supérieure par atteinte du III) et la voie nasonnée (paralyse du voile du palais par atteinte du X) qui attirent l'attention de l'entourage. L'examen met en évidence les signes cliniques cardinaux de la maladie notamment une difficulté à se relever du sol (signe de Gowers), une démarche dandinante (Hyperlordose, protrusion abdominale, élargissement d polygone de sustentation), un déficit moteur et une amyotrophie qui prédominent au niveau des racines des membres inférieurs. Les réflexes ostéo-tendineux restent conservés aux membres supérieurs.

Il existe une hypertrophie des mollets retrouvée dans 25% des cas (Jérusalem, 1981) et évoquant une dystrophie musculaire de Duchenne d'où le terme « pseudomyopathique ». Le tremblement au niveau des mains est fréquent. Les fasciculations de la langue sont rares. Au niveau des articulations, particulièrement celles des mains et des pieds, on peut noter une hyperlaxité articulaire. La scoliose moins fréquente, est de survenue tardive. Elle est liée à l'atteinte du tronc et à l'âge du malade Un meilleur pronostic est observé dans les formes débutant après l'âge de 3 ans. L'espérance de vie n'est pas significativement différente de celle la population générale. [17] [23][24]

## **VI. Examens complémentaires :**

### **1. Créatine phospho-kinase (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) [30]. 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 [31]

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) [32].

### **2. Electromyogramme (EMG):**

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 [33]. 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 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 [8].

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 [34]. 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 [34] Les vitesses de conduction nerveuse motrice et sensitive (VCNM/S) sont habituellement normales.

(Fig 12)

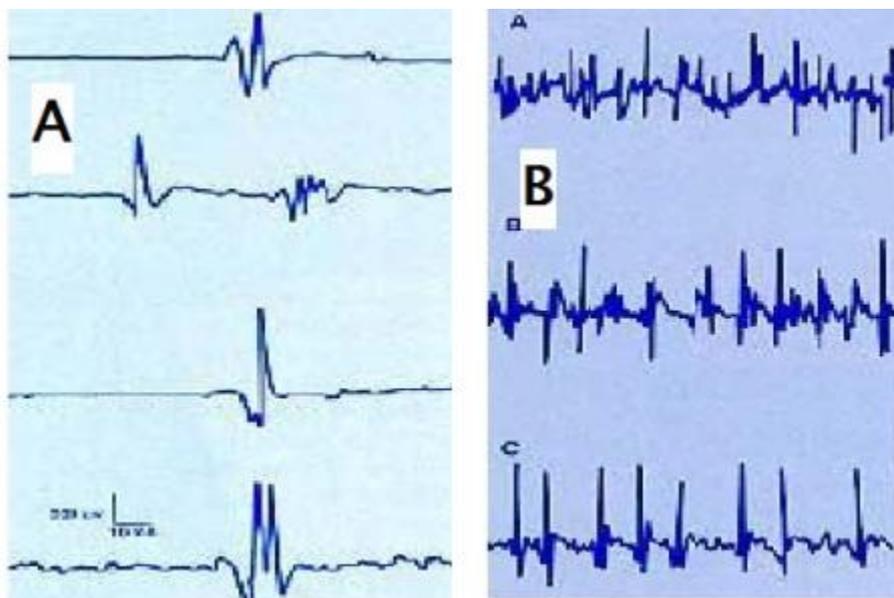


Fig 12. (A) Electromyogramme d'un patient atteint d'ASI (B) EMG normal [35]

### 3. 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 [36].

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 Dral. 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 Dral 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 (fig 13). Une délétion hétérozygote SMN1 n'élimine pas le diagnostic et nécessite la recherche d'une mutation ponctuelle [37]

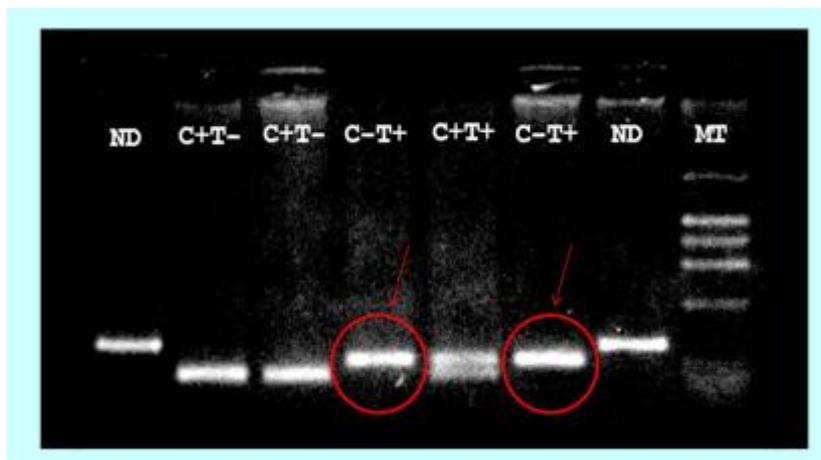


Fig 13. Délétion de l'exon 7 du gène SMN1 (C-T+) [37]

## VII. Diagnostic différentiel :

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

#### 1.1. Myopathie congénitale : [38]

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 : présence de «central cores» (myopathie congénitale à central core), de bâtonnets (myopathie congénitale à bâtonnets ou nemalin myopathy), de noyaux en position centrale (myopathie centro-nucléaire)...

#### 1.2. La dystrophie myotonique congénitale: [39]

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

D’autres malformations peuvent y être associées : micrognathisme, palais ogival, cryptorchidie, hernie diaphragmatique, hypertrichose. Plus tard, on note un retard du développement moteur et une déficience intellectuelle importante.

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).

#### 1.3. Myopathies métaboliques : [40]

Le déficit en  $\alpha$ -1,4-glucosidase acide (maltase acide) ou glycosidase type II dans sa forme infantile (**maladie de Pompe**) peut atteindre le nouveau-né dans les

premières semaines de vie. Elle réalise 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 CK peuvent être très augmentées. L'ECG est anormal : raccourcissement de l'espace PR, grands complexes QRS et signes d'hypertrophie ventriculaire. Plus tard, l'EMG montre un tracé myogène et des décharges myotoniques complexes et répétitives. Cet examen n'est cependant pas pratiqué. Le diagnostic est confirmé par la déficience enzymatique, évidente dans tous les tissus, qui est à moins de 10% de la valeur normale, dans le muscle. Elle est également retrouvée au niveau des globules blancs et dans les urines. En pratique, le dosage de la maltase acide se fait dans le sang en 48 heures avant la biopsie musculaire. Cette dernière montre l'aspect d'une myopathie vacuolaire : toutes les fibres musculaires de tous les muscles squelettiques contiennent des vacuoles de glycogène. La myopathie métabolique par déficit en carnitine est exceptionnelle. Elle peut se présenter dans sa forme systémique sous l'aspect d'hypotonie néonatale. Le tableau clinique est cependant dominé par une cardiomyopathie et des accès d'hypoglycémie. Une hépatomégalie complète souvent le tableau. La transmission est autosomique récessive. Le diagnostic repose sur la constatation d'un taux de carnitine diminué dans le sang, le muscle, le foie et les reins.

#### **1.4. Cytopathies mitochondriales : [41]**

Les cytopathies mitochondriales réalisent dans leur forme anténatale ou néonatale sévère une hypotonie globale avec atteinte multiviscérale et parfois une cardiomyopathie. L'évolution peut être marquée par une régression psycho-motrice et une cassure de la courbe de poids. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et biochimiques dont aucun, pris isolément, n'a de valeur absolue :

- association insolite de signes cliniques : myopathie, épilepsie, ptosis, rétinite pigmentaire, tubulopathie, cardiomyopathie, diabète, anémie, surdité...
- élévation des lactates et des pyruvates dans le sang et le LCR, La biopsie musculaire permet de faire le diagnostic histochimique et biochimique du déficit énergétique et le diagnostic génétique éventuel.

### 1.5. Maladies de la jonction neuromusculaire : [42] [43]

#### **MYASTHÉNIE NÉONATALE**

La myasthénie néonatale 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'oculo-motricité (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 (AC antiRACH) chez le nouveau-né et la mère.

#### **SYNDROMES MYASTHÉNIQUES CONGÉNITAUX**

Les syndromes myasthéniques congénitaux forment un groupe de maladies de la jonction neuromusculaire. Dans leur forme grave néonatale, ils peuvent donner le change avec la forme sévère de SMA. Ils se caractérisent en effet dès la naissance par des raideurs multiples (mains, pieds, hanches), une hypotonie généralisée, une insuffisance respiratoire, des troubles de la déglutition et une laryngomalacie. Le reflux gastro-œsophagien est constant. Dans les antécédents, on retrouve une diminution de la mobilité fœtale.

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.

### **1.6. Dystrophie musculaire congénitale : [44]**

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.

### **1.7. Botulisme infantile : [45]**

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 : [46]**

Les neuropathies héréditaires sensitivo-motrices congénitales 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 nerveuse motrice et/ou sensitive (5 m/s). La ponction lombaire révèle une hyperprotéinorachie. 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. Une étude génétique dans un contexte familial peut mettre en évidence une anomalie génétique connue.

### **1.9. L'infirmité motrice cérébrale [47]**

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. Syndrome de Prader-Willi [48]**

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.

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

### **2.1. Poliomyélite antérieure aiguë [49]**

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 [50]**

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 [51]**

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 [52]**

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 thermoalgique 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 [53]**

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 [54]**

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) [55]**

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 [56]**

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 ostéotendineux 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 V : tableau récapitulatif des différents 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 aiguë  Polyradiculonévrite aiguë de guillan-barré  Dystrophie neuro-axonale infantile  Myélopathie aiguë  Myosie virale</p>
Devant des troubles de la marche	<p>Dystrophie musculaire de duchenne  Maladie de Charcot-Marie-Tooth  Sclérose latérale amyotrophique juvénile</p>

## VIII. 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 :

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 [57].

#### ➤ **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 [58].
- 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 [59] [60].

- Le flessum de genoux est habituel. Il résulte de la rétraction combinée des ischio-jambiers et des jumeaux [58]
- 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 [61].
- Le valgus de l'arrière-pied est rare.

➤ **membres supérieurs [57] :**

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.

➤ **Tête et cou :**

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.

➤ **Tronc :**

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 [62], son incidence est de 95% dans les formes sévères [63]. Elle est nettement inférieure (60%) chez les enfants qui marchent [64]. 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. 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 [64]. L'évolution de ces courbures obéit à la loi d'évolutivité des scolioses paralytiques définie par Duval-Beaupère [57]. 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]

➤ **Thorax :**

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. 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 resserrent 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.

## **2. Complications respiratoires :**

L'atteinte respiratoire se manifeste cliniquement par une respiration de type abdominal. Une insuffisance respiratoire restrictive s'installe progressivement [68]. 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 [65]. Parfois elle est révélatrice de la maladie.

### **➤ 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 [66]. 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 [65]. 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. 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.

➤ **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 [66]. 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.

### **3. Complications digestives :**

#### **➤ Reflux gastro-oesophagien : [65]**

Le reflux gastro-oesophagien (RGO) est très fréquent. Il est observé dans 36% des cas d'ASI, toutes formes confondues [67]. Il est dû à une hypotonie oesophagienne du sphincter inférieur de l'oesophage associée ou non à une malformation. Il se traduit par des régurgitations plus fréquentes en période post-prandiale, associées à des vomissements.

#### **➤ Dilatation gastrique aigue : [68]**

La dilatation gastrique aiguë (DGA) est une complication grave, observée dans 12% des cas d'ASI toutes formes confondues [80]. 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 [68]. Les troubles peuvent évoluer vers une acidose métabolique.

➤ **Troubles 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.

#### **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 [69].

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].

On note que dans notre série tous les cas Type I sont décédés.

## **IX. 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 [29].

La prise en charge est essentiellement symptomatique, afin d'éviter ou de minimiser les complications, et par conséquent 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 [70]. 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 [29].

### **1. Annonce du diagnostic :**

L'annonce du diagnostic doit être préparée et préalablement réfléchi car, même si « les parents ne demandent pas qu'on leur évite cette révélation, ils souhaitent que le médecin prenne les moyens de l'améliorer de telle façon qu'ils puissent, (malgré la maladie de l'enfant), ne pas perdre pied... » (Roy et al, 1989). Le médecin doit se départir du comportement professionnel froidement technique. Sans pour autant céder à une identification excessive aux parents, sa démarche doit être empreinte d'empathie. Le dialogue et l'écoute indispensables avec tous les membres de la famille doivent être adaptés à chaque situation. Sachant que chaque cas est particulier, il est préconisé de ne donner ni diagnostic de type ni pronostic et encore moins de date fatidique. Cela ne contribue en effet qu'à enfermer l'entourage et particulièrement les parents dans l'angoisse permanente de l'attente. [18]

## **2. Accompagnement :**

Divers besoins ont été exprimés à travers une étude de Roy et al. (1989). Les parents souhaitent : [18]

- avoir un contact permanent avec une personne compétente qui puisse être en mesure de prendre en charge tous leurs questionnements
- avoir la possibilité d'un suivi au long cours,
- être reconnus comme étant habilités et les premiers concernés à penser le projet de vie de leur enfant,
- que le médecin et son équipe se préoccupent non pas seulement des aspects techniques de la maladie mais qu'ils tiennent également compte de toutes les contraintes qu'elle génère au cours de la journée, de l'environnement et du projet de vie de l'enfant.

## **3. 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. La priorité doit être toujours donnée à la colonne vertébrale afin de maintenir la position assise et de conserver un bon état respiratoire [29].

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 [70]. 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 faite avec douceur en prenant en compte toute sensation

douloureuse afin de prévenir ou de déceler une fracture [71]. 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 [71].

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 [71].

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 [71].

### **3.1. Réadaptation active :**

Son but est de promouvoir la bonne trophicité musculaire et de réduire les douleurs osseuses par différents moyens: massages et orthèses [72].

#### **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 [29] :**

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 (fig 14).



**Fig 14. 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 termes de fonction respiratoire que les autres orthèses tronculaires [73]. 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.

**c. Chirurgie :**

**– Chirurgie vertébrale :**

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 [74]. 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 [75]. 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 [74].

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° [57].
- 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.



Fig 15. Radio du rachis de face et de profil avant et après l'arthrodèse

#### - Chirurgie de la hanche : [76]

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.

**– Chirurgie des autres articulations : [77]**

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-astragalienne 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.

**4. 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 [78]. 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 [78].

## **5. Prise en charge respiratoire :**

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.

### **5.1. Moyens :**

- **Mesures 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) [29].

- **Traitements médicaux :**

- **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 [29]. La surveillance est renforcée après les vaccinations car le risque de décompensation respiratoire est accru [29].

- **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 [29].

- **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 [29].

- **Kinésithérapie respiratoire : [79]**

- **Mobilisations passives :**

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

- **Étirements :**

Les étirements sont particulièrement indiqués au niveau des muscles paravertébraux, des abdominaux, des muscles de la ceinture scapulaire (pectoraux,

dorsaux, sterno-cléidomastoïdiens). Les mobilisations passives et étirements sont faits de manière analytique à raison d'une séance quotidienne.

➤ 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.

➤ 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.

➤ Exercices de respiration glosso-pharyngée [80] :

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.

➤ Désencombrement des voies aériennes [78]:

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.

➤ Ventilation mécanique [78]:

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 [81].

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

## 5.2. Indications :

➤ 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.

➤ 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 [66]. 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 [66]. 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 [29].

## **6. 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 [29] :

- 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.
- 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 [81].

## **X. CONSEIL GENETIQUE :**

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] [82]. 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 [83]:

- 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 [84]. 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.

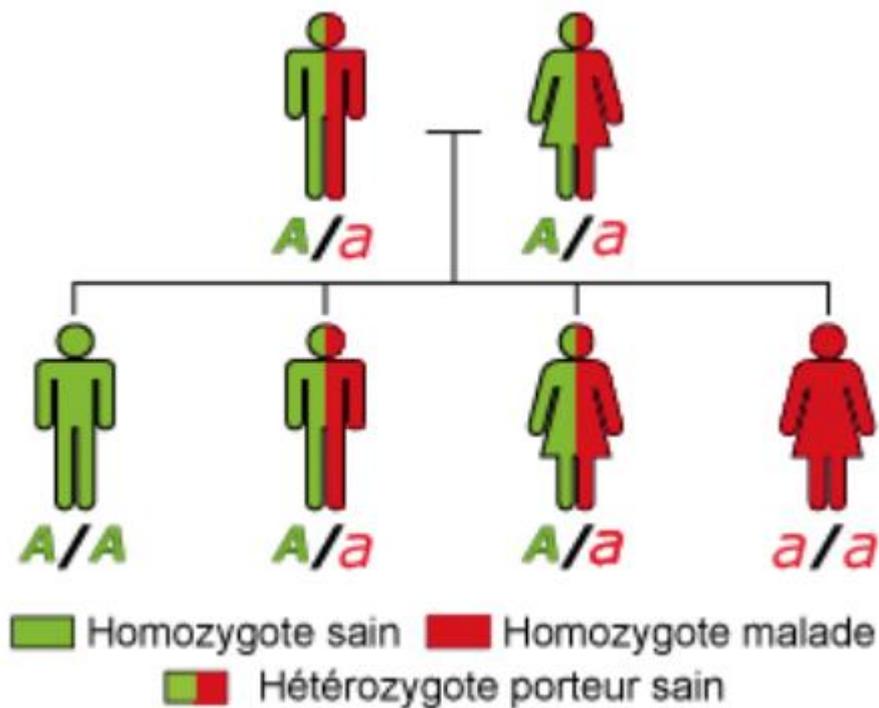


Fig 16. mode de transmission de l'amyotrophie spinale

## XI. DIAGNOSTIC PRENATAL :

Le diagnostic prénatal (DPN) est un acte de médecine prédictive ayant pour but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection grave, permettant ainsi d'interrompre ou de poursuivre une grossesse [85][86]. 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 [85][87]. 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 [88]. 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 [89].

## **XII. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES :**

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 (Fig 17) [90].

### **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 [91], le butyrate de sodium [92], le phénylbutyrate [93], et la trichostatine [94] 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. SMN 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 [95]. 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 [96]. 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 [97]; 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) [98] et certains polyphénols [99].

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 [100]. 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 [101][102]. 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 [101]. 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 [103]. De

plus, il semble bien toléré chez des patients atteints d'ASI de type I [104]. 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 [105].

## **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 EIIV) 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 [106].

Une autre stratégie qui fait l'objet de recherche concerne le « remplacement » de motoneurones grâce à la thérapie cellulaire [107]. 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 [108].

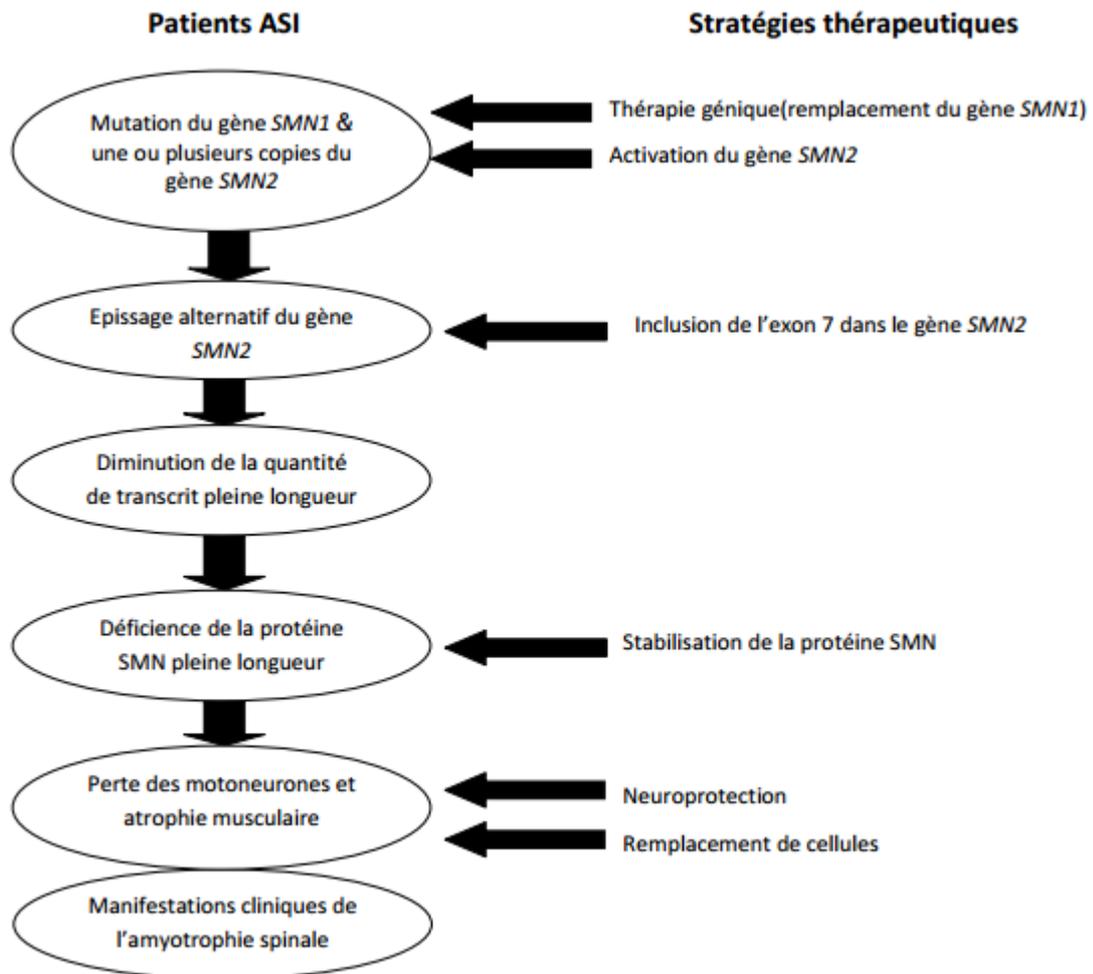


Fig 17. Cibles potentielles pour la thérapie de l'amyotrophie spinale infantile [35]

# CONCLUSION

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

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

De cette étude rétrospective portant sur 22 cas d'ASI recueillis au sein des services de pédiatrie et de génétique médicale du CHU HASSAN II de Fés sur une période de 6 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.
- 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.
- Le pronostic est souvent lié à l'atteinte respiratoire et ses complications infectieuses.
- 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.
- Le diagnostic de certitude repose sur la découverte d'une délétion du gène SMN dans 95% des cas.
- A défaut d'analyse moléculaire, le diagnostic d'une SMA peut être retenu devant des signes cliniques et électro physiologiques significatifs.

- Le conseil génétique joue un rôle primordial pour prévenir la récurrence de cette maladie dans la famille.

# RESUME

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 22 cas d'amyotrophie spinale suivis dans les services de pédiatrie et de génétique au CHU HASSAN II des Fés sur une période de 6 ans (Janvier 2011 – Décembre 2016). Le sexe ratio était de 2,1% avec une prédominance masculine, Trois de nos patients étaient issus d'un mariage consanguin. Le motif de consultation le plus fréquent était l'hypotonie chez 7 patients et les trouble de la marche chez 6 autres. Dix cas avaient une amyotrophie spinale de type I, 8 cas avaient le type II et 4 avait le type III. Les explorations paracliniques étaient dominées par la créatine phosphokinase qui était faite chez 4 patients, l'électromyogramme fait chez 7 patients et qui a montré un tracé neurogène en faveur d'un syndrome de la corne antérieure, l'étude moléculaire a été faite chez tous nos malades objectivant une délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN.

L'évolution était marquée par le décès chez tous nos malades porteurs du Type I avec un autre décès d'un malade porteur de type II, des déformations ostéo-articulaires a type de scoliose et hyperlordose chez 4 cas, déformations au niveau des membres inférieurs chez 3 cas, 3 malades perdus de vue.

Les complications lourdes de cette maladie font d'elle une pathologie handicapante et mortelle. Sa prise en charge est multidisciplinaire, symptomatique et surtout préventive.

# **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, Spinal muscular atrophy: a clinical and research update. Darras BT. *Pediatr Neurol*, 2012, 46(1) :1-12.
3. Hamilton G, Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. Gillingwater TH. *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. Pearn J. : « Classification of spinal muscular atrophies ». *Lancet*, 1980 : 919-922
7. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995; 80: 155-165
8. Werdnig, G. Zwei Frühinfantile Hereditäre Fälle Von Progressiver Muskelatrophie unter dem Bilde der Dystrophie, Aber Auf Neurotischer Grundlage. *Arch. Psychiatrie*. 1891, 22, 437-481.
9. Hoffmann, J. Über Chronische Spinale Muskelatrophie im Kindesalter, Auf Familiärer Basis. *Dtsche. Z. Nervenheilk*. 1893, 3, 427-47
10. SEVESTRE M. : « Paralyse flasque des quatre membres et des muscles du tronc (sauf le diaphragme) chez un nouveauné». *Bull. Soc. Pédiatr.*, Paris, 1899, 1 : 7- 13
11. COLLIER J., WILSON S.A. K. :« Amyotonia congenita ». *Brain*, 1908,31: 1
12. 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

13. Kugelberg, E.; Welander, L. Familial Neurogenic (Spinal?) Muscular Atrophy Simulating Ordinary Proximal Dystrophy. *Acta Psychiatr. Scand.* 1954, 29, 42–43. 126
14. Kugelberg, E.; Welander, L. Heredofamilial Juvenile Muscular Atrophy Simulating Muscular Dystrophy. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1956, 75, 500–509.
15. Brandt, S. Werdnig–Hoffmann"s Infantile Progressive Muscular Atrophy; Ejnar Munksgaard: Copenhagen, 1951.
16. Lefebvre, S.; Bürglen, L.; Reboullet, S., et al. Identification and Characterization of a Spinal Muscular Atrophy–Determining Gene. *Cell* 1995, 80, 155–165.
17. CHABROL B, MANCINI J, DULAC O, PONSOT G ET ARTHUIS M. Neurologie pédiatrique. 3ème édition Médecine–Sciences Flammarion 2010 689–93, 740–51, 761–7
18. Abane B. Description de la SMA de type 1. In: Jaeger–Buet C, editor. Monographie sur les amyotrophies spinales. Paris: AFM. Savoir et comprendre; 2006. p. 77–117.
19. VRBOVA G., LOWRIE M.B. : « The role of nervemuscle interactions in the pathogenesis of spinal muscular atrophy ».In : MERLINI L., GRANATA C., DUBOWITZ V. « Current Conception Childhood Spinal MuscularAtrophy », Springer–Verlag, New–York & Aulo Gaggi Editore, Bologna, 1989 : 33–42
20. DUVAL–BEAUPERE G., BAROIS A., QUINET I., ESTOURNET B. : « Les problèmes thoraciques, rachidiens et respiratoires de l'enfant atteint d'amyotrophie spinale infantile à évolution prolongée». *Arch. Fr. Pédiatr.*, 1985, 42 : 625–634
21. Barois A, Estournet–Mathiaut B, Bataille J et al. (1998). Amyotrophies spinales proximales. In: *Maladies Neuromusculaires, Progres en Pédatrie, new series*, Doin, Paris, pp. 69–80.

22. JONG Y.J, CHANG J.G, AND WU J.R. Large-scale deletions in a Chinese infant associated with a variant form of Werdnig-Hoffmann disease. *Neurology* 1998 51 (3) 878-9
23. BERTINI E, BURGHESE A, BUSHBY K, ESTOURNET-MATHIAUD B, FINKEL R.S, HUGHES R.A, IANNACCONE S.T, MELKI J, MERCURI E, MUNTONI F, VOIT T, REITTER B, SWOBODA K.J, TIZIANO D, TIZZANO E, TOPALOGLU H, WIRTH B, AND ZERRES K. 134th ENMC International Workshop : Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy, 11-13 February 2005, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2005 15 (11) 802-16
24. D'AMICO A, MERCURI E, TIZIANO F.D, AND BERTINI E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011 6 71
25. Tasseau A, Kassis M, Rigourd V, Magny JF, Quels diagnostics devant un nouveau-né hypotonique ? Voyer M. *Arch Pediatr*, 2003;10(7):670-3.
26. MOLECULAR DIAGNOSIS IN IRANIAN PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY Genetics Research Center, University of Social Welfare Science and Rehabilitation, Tehran, Iran; Karimi-Nejad and Najmabadi Pathology and Genetics Center, Tehran, Iran.
27. Burglen L, Amiel J, Viollet L et al. (1996). Survival motor neuron gene deletion in the arthrogyrosis multiplex congenita-spinal muscular atrophy association. *J Clin Invest* 98: 1130-1132.
28. Dubowitz V (1999). Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol* 3: 49-51.
29. CUISSET J.M, ESTOURNET B, FRENCH MINISTRY OF HEALTH. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. *Rev Neurol (Paris)* 2012 168 (12) 902-9

30. 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.
31. Zhang Y, Huang JJ, Wang ZQ, Wang N, Value of muscle enzyme measurement in evaluating different neuromuscular diseases. Wu ZY. *Clin Chim Acta*, 2012; 413(3–4): 520–524
32. Rudnik-Schöneborn S, Lützenrath S, Borkowska J, Karwanska A, Hausmanowa-Petrusewicz I, 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. Zerres K. *Eur Neurol*, 1998; 39(3):154–162.
33. Chkhartishvili D, Natriashvili G. The role of electromyography in children with spinal muscular atrophy phenotype. *J Clinph*, 2008, 113(3), 58.
34. Hausmanowa-Petrusewicz I. Electrophysiological findings in childhood spinal muscular atrophies. *Rev Neurol*, 1988, 144(11): 716–720.
35. 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.
36. 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
37. 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.

38. 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.
39. Campbell C, Levin S, Siu VM, Venance S, Congenital myotonic dystrophy: Canadian population-based surveillance study. Jacob P. J Pediatr, 2013, 163(1): 120–125.
40. Smith EC, El-Gharbawy A, Metabolic myopathies: clinical features and diagnostic approach. Koeberl DD. Rheum Dis Clin North Am, 2011, 37(2): 201–217.
41. Mercier S, Josselin de Wasch M, Labarthe F, Jardel C, Lombès A, Variabilité clinique et conduite diagnostique des cytopathies mitochondriales : à propos d'une série de 18 cas pédiatriques. Munnich A et al. Arch Pediatr, 2009, 16(4): 322–330.
42. Belasco C, Carbillon L, Louaib D, Gaudelus J, Neonatal myasthenia gravis. Uzan M. Arch Pediatr, 2000, 7(3): 263–266.
43. Eymard B, Stojkovic T, Sternberg D, Richard P, Nicole S, Syndromes myasthéniques congénitaux : difficultés diagnostiques, évolution et pronostic, thérapeutique L'expérience du réseau national « Syndromes Myasthéniques Congénitaux ». Fournier E et al. Rev Neurol, 2013 , 169(1): S45–55.
44. Urtizbera J.A, Barois A, Estournet–Matthiaud B. Dystrophies musculaires congénitales. À propos des formes avec déficience en mérosine. Arch Pédiatr, 1995, 2(9) : 917
45. King LA, Popoff MR, Mazuet C, Espié E, Vaillant V, Le botulisme infantile en France, 1991–2009. de Valk H. Arch Pediatr, 2010, 17(9):1288 1292.

46. Renault F. The role of electrodiagnostic studies in the diagnosis of hypotonia in infancy *Rev Med Liege*, 2004, 59(1): 190–197.
47. Bréart G, Rumeau–Rouquette C. Infirmité motrice cérébrale et asphyxie périnatale chez l'enfant né à terme. *Arch Pediatr*, 1996, 3(1) : 70–74.
48. Poyatos D, Camprubí C, Gabau E, Nosas R, Villatoro S, Prader Willi syndrome patients: study of 77 patients. Coll MD et al. *Med Clin*, 2009, 133(17): 649–656.
49. Chiodi E, Complete rotator cuff rupture as a result of acute anterior poliomyelitis. Report of a case and review of the literature. Morini G. *Radiol Med*, 1997, 94(1–2): 100–102.
50. Dimachkie M.M, Guillain–Barré syndrome and variants. Barohn R.J. *Neurol Clin*, 2013, 31(2): 491–510.
51. Aicardi J, Infantile neuroaxonal dystrophy. Castelein P. *Brain*, 1979, 102(4): 727–748.
52. Nowak DA, Mutzenbach S, Acute myelopathy. Retrospective clinical, laboratory, MRI and outcome analysis of 49 cases. Fuchs HH. *J Clin Neurosci*, 2004, 11(2): 145–152.
53. Stuhlmüller B, Feist E, Häupl T, Burmester GR, New aspects on the pathogenesis of myositis Pipitone N. *Z Rheumatol*, 2013, 72(3): 209–219.
54. Moser H. Duchenne muscular dystrophy: pathogenetic aspects and genetic prevention. *Hum Genet*, 1984, 66: 17–40.
55. Dubourg O. La maladie de charcot–marie–tooth : du phénotype au génotype. *Rev Neurol*, 2004, 160(12) : 1221–1229.
56. Braathen G.J. Genetic epidemiology of Charcot–Marie–Tooth disease. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2012, (193): iv–22.

57. 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
58. 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 congenital Hip Int, 2009; 19(6): 46–52.
59. porer S.M, Smith B.G. Hip dislocation in patients with spinal muscular atrophy. J Pediatr Orthop, 2003; 23(1): 10–14.
60. Granata C, Magni E, Merlini L, Cervellati S. Hip dislocation in spinal muscular atrophy. Chir Organi Mov, 1990; 75(2): 177–184.
61. Mesfin A, Sponseller P.D, Spinal muscular atrophy: manifestations and management. Leet A.I. J Am Acad Orthop Surg, 2012; 20(6): 393–401.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Dubowitz V. Benign infantile spinal muscular atrophy. Dev Med Child Neurol, 1974, 16 : 672–682.
66. 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.

67. 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.
68. Barois A, Malbec P. La dilatation gastrique aigue. *Soins*, 1993, 578 : 18.
69. 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.
70. 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.
71. Ledoux P, Larroque A. Kinésithérapie de l'enfant paralysé. Masson, Paris, 1995, 168p.
72. 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.
73. Morillon S, Thumerelle C, Cuisset J.M, Santos C, Matran R, Deschildre A. Impact du corset grachois sur la fonction respiratoire chez les enfants atteints de maladie neuromusculaire. *Ann Readapt Med Phys*, 2007; 50: 645–650.
74. Pollock F.E, Idiopathic scoliosis: correction of lateral and rotational deformities using the CotrelDubousset spinal instrumentation system. Pollock F.E Jr. *South Med J*, 1990; 83(2): 161–165.
75. 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.

76. 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.
77. Shapiro F, Specht L. The diagnosis and orthopaedic treatment of childhood spinal muscular atrophy peripheral neuropathy, friedreich ataxia and arthrogyrosis. *Am J Bone Joint Surg*, 1993, 75A(11): 1699–1714.
78. 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.
79. Schroth M.K. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. *Pediatrics*, 2009; 123(4): S245–S249.
80. Kahane S.Utilisation de la ventilation par voie buccale – Bird– chez l'enfant insuffisant respiratoire *Kiné Plus*, 1991, 10: 8–12.
81. 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.
82. Bendaoud N. Les paraplégies spastiques familiales : à propos de 5 cas. Thèse Doctorat Médecine, Marrakech ; 2009, n° 30, 63 pages.
83. Briard LM. Conseil génétique. *Encycl Med Chir Obstétrique* 2007; 5 019–A–10.
84. Jean pierre M. Génétique médicale Masson, 2001, 38 : 240–243
85. Lamorilc J, Ameziane N, Deybachc JC. Notions de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité. *Immuno–analyse et biologie spécialisée* 2008; 23: 331–52.
86. Kassis M, Galacteros F, Ferec C et al. Place du conseil génétique en médecine Foetale. *Encycl Med Chir pédiatrie* 2005; 4–002–T–10
87. Bitoun P. Conseil génétique et médecine prédictive. *Encycl Méd Chir AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine* 1998; 8: 7–10–40.

88. 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.
89. 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.
90. Sumner CJ. Molecular mechanisms of spinal muscular atrophy. J Child Neurol, 2007; 22(8): 979–989. 180.
91. Wehl 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.

97. 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.
98. 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.
99. Sakla MS, Lorson CL. Induction of full-length survival motor neuron by polyphenol botanical compounds. *Hum Genet*, 2008, 122(6): 635–643.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. Russman BS, Iannaccone ST, Samaha FJ. A phase 1 trial of riluzole in spinal muscular atrophy. *Arch Neurol* , 2003, 60(11): 1601–1603.
105. 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.

106. 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.
107. 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.
108. Seo J, Howell MD, Singh NN, Spinal muscular atrophy: an update on therapeutic progress. Singh RN. *Biochim Biophys Acta* 2013;1832(12):2180–90.