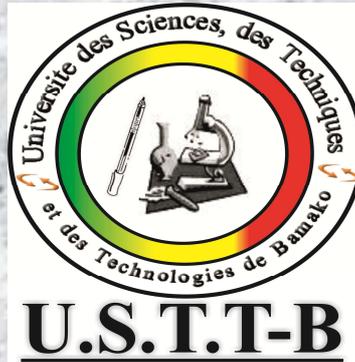


**Ministère de l'Enseignement  
Supérieur et de la Recherche  
Scientifique**

**République du Mali**

**Un Peuple – Un But – Une Foi**

**UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO**



**Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie(FMOS)**

**ANNE E UNIVERSITAIRE 2012-2013**

**N°.....**

**TITRE**

**DISTRIBUTION DU NOMBRE DE COPIES DE  
SMN2 DANS LA POPULATION MALIENNE**

**THESE**

**Présentée et soutenue publiquement le .../05/2013**

**Par BAGAYOKO Koumba**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)**

**JURY**

**Président : Pr Amadou Diallo**

**Membres :**

- **Pr Mahamadou Traoré**
- **Dr Kanikomo Drissa**

**Directeur : Dr Hammadoun Aly Sango**

**Co Directeur : Dr Guida Landouré**

## **Dédicace**

Je dédie ce modeste travail à mon père feu **Kibaroba Bagayoko**, décédé le 5 mars 1982, que je n'ai pas eu la chance de connaître mais que je porte dans mon cœur.

Que son âme repose en paix.

## Remerciements

Je remercie **Dieu** exalte (Allah), le Seul, l'Unique, le Tout Puissant, ne dit-il pas lui-même « je suis celui qui est » de m'avoir donné l'opportunité, la santé et la patience nécessaires à la réalisation de ce travail.

Je remercie de tout mon cœur mon époux **Amadi Coulibaly** pour m'avoir accompagné et soutenu tout le long de ce parcours qui est aussi le sien.

Je profiterais de cette opportunité pour t'avouer combien je respecte le père de famille exemplaire et le mari dévoué que tu es. Au cours de plus de 10 ans de vie commune j'ai pu découvrir en toi un homme de principe, humble, respectueux, et combien patient qui ne vit que pour sa famille. Retrouves ici l'expression de toute ma gratitude et puisse Allah le Tout Puissant me permettre de vivre à tes côtés le restant de mes jours car c'est un honneur de t'avoir comme mari.

Je remercie mon cher pays le **Mali** qui a investi en moi et envers qui désormais j'ai des devoirs.

Je tiens à remercier particulièrement mon cher père **Moussa Bagayoko** pour l'éducation reçue (une bonne éducation est de loin la meilleure chose qu'un parent puisse offrir à ses enfants) éducation qui aujourd'hui fait de moi tout ce que je représente. Il est facile d'être père mais difficile d'être un bon père, saches papa que tu es un bon père et un modèle à mes yeux.

Je rends un vibrant hommage à mon beau père feu **Oumar Diallo** qui m'a toujours traité avec beaucoup d'affection, qu'il en soit remercié et que son âme repose en paix.

Je remercie mon cher tonton **Baya Berthé** pour son soutien permanent.

Je remercie mes mamans **Ténimba Dombia** et **Djennébou Diaby** pour les merveilleuses épouses qu'elles font ainsi que pour la protection et le soutien tant indéfectibles qu'inconditionnels dont elles ont fait preuve tout le long d'une vie.

Mes sincères remerciements vont à l'endroit de ma sœur adorée **Aminta Oumar Diallo** pour la tolérance, la patience et le sens si élevé de la famille qui la caractérisent et qui font d'elle une jeune fille tellement exceptionnelle ! Merci pour le soutien et la compréhension dont j'ai si souvent bénéficié dans les moments les plus difficiles. Tu es plus une amie, plus une âme sœur qu'une sœur à mes yeux.

J'adresse mes sincères et chaleureux remerciements à tous mes frères et sœurs qui de près ou de loin ont contribué matériellement et/ou moralement à l'aboutissement de ce travail notamment **Abdoulaye Bagayoko, Mamadou Bagayoko**, particulièrement **Soumaïla Diallo** et **Seydi Oumar Diallo** pour avoir vécu les difficultés du quotidien à mes côtés ; à mes enfants adorés : **Malado Bayoko, Assita, Moussa et Souleymane Coulibaly** à qui je dédie mon existence toute entière ; à **toute ma famille** sans exception, sachez tout simplement que nous sommes les pièces d'une même et unique puzzle.

Mes sincères remerciements à l'investigateur principal de ce projet **Kenneth Fischbeck** du National Institute of Neurological Disorders and stroke(NINDS),Neurogenetics Branch(NGB) au NIH et tout son personnel pour leur participation à cette étude et pour la formation reçue.

Je remercie **mes collègues et amis** particulièrement :

Les docteurs **Guida Landouré** et **Modibo Sangaré** pour leurs apports combien précieux à la réalisation de ce travail ;

Monsieur **Nouhoum Bocoum** un des acteurs de ce travail et Monsieur **Joseph Sagara** pour une amitié qui aura résisté au temps ;

Madame Diarra **Alimatou Dembélé** dont l'amitié me rend si sereine.

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

**A notre maître et président du jury : Professeur Amadou Diallo**

- Professeur Honoraire à la FMPOS
- Ancien Recteur de l'université de Bamako

Cher maître,

C'est un immense honneur pour nous que vous ayez accepté de présider notre jury, homme de science et d'expérience d'une simplicité remarquable, veuillez croire cher maître en l'expression de notre admiration profonde.

**A notre maître et juge : Professeur Mahamadou Traoré**

- Directeur de recherche à l'INRSP
- Biologiste généticien
- Chargé de cours de génétique à la FMOS
- Chef de service adjoint au laboratoire de cytogénétique et de biologie de la reproduction de l'INRSP
- Membre du comité international de la revue Andrologie
- Président de la société Malienne de Génétique Humaine
- Membre du comité d'éthique de l'INRSP

Cher maître,

Vous avez été d'un grand apport à la réalisation de ce travail. Votre disponibilité et votre courtoisie font de vous un encadreur que nous apprécions.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre maître et juge : Docteur Kanikomo Drissa**

- Chef de service de Neurochirurgie au CHU Gabriel Touré
- Certificat d'étude spéciale en Neurochirurgie à Dakar
- Certificat de Neuroanatomie
- Certificat de Neurophysiologie
- Maîtrise en physiologie générale
- Maître assistant en Neurochirurgie à la FMOS
- Médecin légiste expert auprès des cours et tribunaux

Cher maître,

Nous avons pu constater dès les premiers contacts l'homme passionné par son travail et entièrement dévoué que vous êtes. Vous avez contribué de façon certaine à perfectionner ce travail. Nous vous exprimons ici nos sincères remerciements.

**A notre maître et co-directeur de thèse : Docteur Guida Landouré**

Docteur en médecine, PhD en Neurogénétique

Cher maître,

Votre humilité force l'admiration. Vos critiques et suggestions tout le long de ce travail ont permis d'en améliorer la qualité. Veuillez croire en l'expression de notre reconnaissance.

**A notre maître et Directeur de thèse : Docteur Hammadoun Aly Sango**

- Maître assistant en santé publique à la FMOS
- Chargé de cours en santé publique à la FMOS
- Chargé des relations extérieures et de la Coopération à l'USTTB

Cher maître,

Tout le plaisir a été pour nous d'avoir appris à vos côtés et d'avoir profité de vos qualités scientifiques tout le long de la préparation et de la rédaction de ce travail. Nous avons pu également découvrir l'homme méticuleux et rigoureux que vous êtes. Permettez moi cher maître de citer Henschtein Abert ici quand il affirmait «Je n'enseigne rien à mes élèves, j'essaye simplement de créer les conditions dans les lesquelles ils peuvent apprendre »

Vous avez été d'une grande écoute et d'une patience attentive à notre regard. Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

## Liste des abréviations

<b>ADN :</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>BI :</b>	Borne Inférieure
<b>BS :</b>	Borne Supérieure
<b>C1-C8 :</b>	Nerfs Cervicaux de 1 à 8
<b>CPK :</b>	Créatine Phosphate Kinase
<b>ENMG :</b>	Electroneuromyographie
<b>ES :</b>	Erreur Standard
<b>FAPH :</b>	Faculté de pharmacie
<b>FMOS :</b>	Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie
<b>GMM :</b>	Grand-Mère Maternelle
<b>GMP :</b>	Grand-Mère Paternelle
<b>GPM :</b>	Grand Père Maternel
<b>GPP :</b>	Grand Père Paternal
<b>L1-L2:</b>	Nerfs Lombaires 1 et 2
<b>NAIP:</b>	Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein
<b>NIH:</b>	National Institut of Health
<b>PCR:</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>S1-S5:</b>	Nerfs Sacrés de 1 à 5
<b>SMA :</b>	Spinal Muscular Atrophy(Amyptrophie Spinale)
<b>SMN :</b>	Survie du Motoneurone (Survival Motor Neuron)
<b>SMN1 :</b>	Survie du Motoneurone 1
<b>SMN2 :</b>	Survie du Motoneurone 2
<b>SMNc :</b>	SMN centromérique
<b>SMNt :</b>	SMN télomérique
<b>SNC :</b>	Système Nerveux Central
<b>T1-T12 :</b>	Nerfs Thoraciques 1 et 12
<b>USTTB :</b>	Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako
<b>IEC :</b>	Information, Education, Communication
<b>IGM :</b>	Institut Géographique du Mali

# Table des matières

Dédicace .....	I
Remerciements .....	II
Liste des abréviations.....	III
<b>1.INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>2.OBJECTIFS.....</b>	<b>2</b>
2.1.Objectif général .....	2
2.2.Objectifs spécifiques .....	2
<b>3.GENERALITES.....</b>	<b>3</b>
<b>3.1.Anatomie du système nerveux .....</b>	<b>3</b>
3.1.1. Le neurone .....	4
3.1.2. Système nerveux central (névraxe).....	8
3.1.3. Le système nerveux périphérique .....	17
3.1.4. Vascolarisation du système nerveux central (polygone de Willis) .....	19
<b>3.2.L'amyotrophie spinale(SMA).....</b>	<b>20</b>
3.2.1. Historique .....	20
3.2.2. Epidémiologie :.....	21
3.2.3. Classification et clinique : .....	21
<b>4.METHODOLOGIE .....</b>	<b>27</b>
<b>4.1.Cadre de l'étude : .....</b>	<b>27</b>
<b>4.2.Le type, le lieu et la période de l'étude : .....</b>	<b>29</b>
<b>4.3.La Population d'étude : .....</b>	<b>29</b>
4.3.1 L'échantillonnage : .....	29
4.3.2 Critères de sélection :.....	29
<b>4.4.La procédure de collecte des données .....</b>	<b>29</b>
4.4.1 L'information :.....	29
4.4.2 Le consentement : .....	30
4.4.3 Le remplissage des questionnaires .....	30
4.4.4 La prise des paramètres physiques et hémodynamiques .....	30
4.4.5 La collecte de sang .....	30
4.4.6 La Compensation:.....	30

4.4.7	L' Extraction d'ADN .....	31
4.4.8	La détermination du nombre de copies de <i>SMN2</i> .....	34
<b>4.5.</b>	<b>VARIABLES :</b> .....	<b>36</b>
<b>4.6.</b>	<b>Traitement et analyse des données :</b> .....	<b>36</b>
<b>4.7.</b>	<b>Contraintes de l'étude :</b> .....	<b>36</b>
<b>4.8.</b>	<b>Considérations éthiques.....</b>	<b>36</b>
<b>5.</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>38</b>
<b>6.</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>51</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>55</b>
<b>8.</b>	<b>RECOMMANDATIONS :</b> .....	<b>56</b>
<b>ANNEXE I : Questionnaire</b>		
<b>ANNEXE II: Consentement</b>		
<b>ANNEXE III: Liste des tableaux</b>		
<b>ANNEXE IV:</b>		
<b>Liste des figures</b>		
<b><i>Serment d'Hippocrate</i></b>		

## 1. INTRODUCTION

L'amyotrophie spinale (SMA) est une maladie neuromusculaire, sévère à transmission autosomique récessive causée par une mutation du gène *SMN1*. Il s'agit d'une pathologie caractérisée par la dégénérescence progressive des cellules de la corne antérieure de la moelle épinière (neurones moteurs).

La SMA est la principale cause héréditaire de mortalité infantile, avec une incidence estimée de 1/6000 à 1/10000 naissances vivantes, une fréquence des porteurs sains de 1/35 à 1/50 dans les populations où elle a été étudiée et un sexe ratio femme/homme de 0,66 [1].

Le tableau clinique est dominé par un déficit moteur, une amyotrophie et une abolition des réflexes prédominant aux membres inférieurs et en proximal. A ce tableau s'associent souvent des déformations des membres inférieurs et du rachis [1].

Des découvertes récentes dans le monde ont montré que la SMA de type 1 semble avoir une fréquence faible parmi les individus de descendance noire africaine en Afrique du sud au Cuba et au Congo [2] [3].

Bien que le gène *SMN2* ne soit pas impliqué dans la survenue de la SMA, la littérature a rapporté que plus le nombre de copies de *SMN2* est élevé, moins le tableau clinique est sévère. Des études menées dans les populations de race blanche ont retrouvé un nombre moyen élevé de copies de *SMN2* par rapport *SMN1* pour les mêmes individus [4] [5].

De nos jours, aucune étude à notre connaissance estimant le nombre de copies de *SMN2* n'a été réalisée au Mali et même celles réalisées ailleurs ont concerné un échantillon faible.

Au vue de l'intérêt grandissant que suscite le nombre de copies de *SMN2* dans le conseil génétique, l'estimation du risque et le développement thérapeutique pour la SMA, nous nous sommes proposé de déterminer la distribution du nombre de copies de *SMN2* et d'établir une corrélation *SMN2/SMN1* dans la population malienne.

### **Hypothèse de recherche :**

Les sujets de descendance malienne ont-ils une distribution de nombre de copies de *SMN2* différente de celle des sujets non-africains ?

## **2. OBJECTIFS**

### **Objectif général**

Etudier la distribution du nombre de copies de *SMN2* dans la population malienne.

### **Objectifs spécifiques**

- Déterminer le nombre de copies de *SMN2*.
- Déterminer le nombre de copies de *SMN2* en fonction des variables sociodémographiques.
- Comparer les nombres de copies de *SMN1* et *SMN2*
- Tester la variabilité des copies *SMN1* et *SMN2* chez les mêmes sujets en fonction du sexe, de l'ethnie, et de la consanguinité.

### 3. GENERALITES

#### Anatomie du système nerveux

Le système nerveux se divise en 2 grandes parties : le **système nerveux central** et le **système nerveux périphérique**.

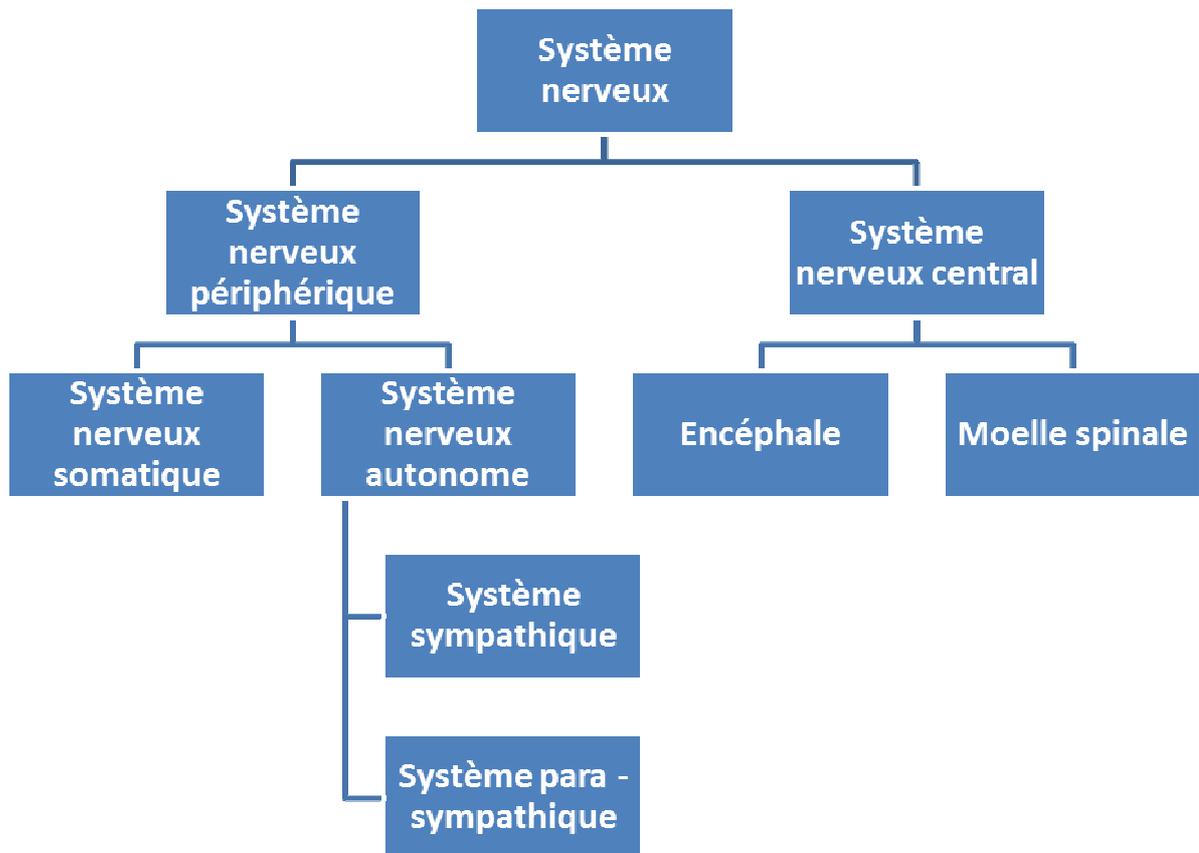


Figure 1: La répartition du système nerveux [4]

### 3.1.1. Le neurone

La cellule nerveuse ou **neurone** est l'unité fonctionnelle du tissu nerveux. En effet il s'agit d'une cellule différenciée formant avec les cellules gliales le tissu nerveux. Les cellules gliales assurent le soutien et la nutrition des neurones et facilitent l'établissement de nouvelles connexions[6].

Le nombre de neurones est estimé à 100 milliards et ils ont pour propriétés fondamentales :

- **L'excitabilité** : la capacité à réagir à un stimulus et à le convertir en influx nerveux qui est le potentiel électrique se déplaçant sur un axone après que le neurone ait été stimulé.
- **La conductivité** : la capacité à propager et transmettre cet influx à d'autres neurones, à des muscles ou à des glandes.

Le neurone est composé d'un corps cellulaire, de dendrites et d'un axone. La fibre nerveuse ou cylindraxe n'est autre que le prolongement d'un neurone (axone) entouré de gaine. Il existe deux sortes de gaines isolées ou associées entourant la fibre nerveuse : la gaine de **myéline** et la gaine de **SCHWANN** ou neurilèmme [6].

Il existe donc quatre types de fibres nerveuses :

- Les fibres sans myéline ni gaine de Schwann : ce sont les fibres nues qui existent pendant le développement de l'embryon.
- Les fibres sans myéline mais à gaine de Schwann: ce sont les fibres de REMAK. Elles constituent les nerfs végétatifs (nerfs viscéraux). Elles sont de couleur grise.
- Les fibres myélinisées sans gaine de Schwann: ce sont les fibres de la substance blanche du système nerveux central et du nerf optique.
- Les fibres myélinisées avec gaine de Schwann: elles sont abondantes dans tous les nerfs périphériques. Ce sont les plus typiques et les plus perfectionnées [6].

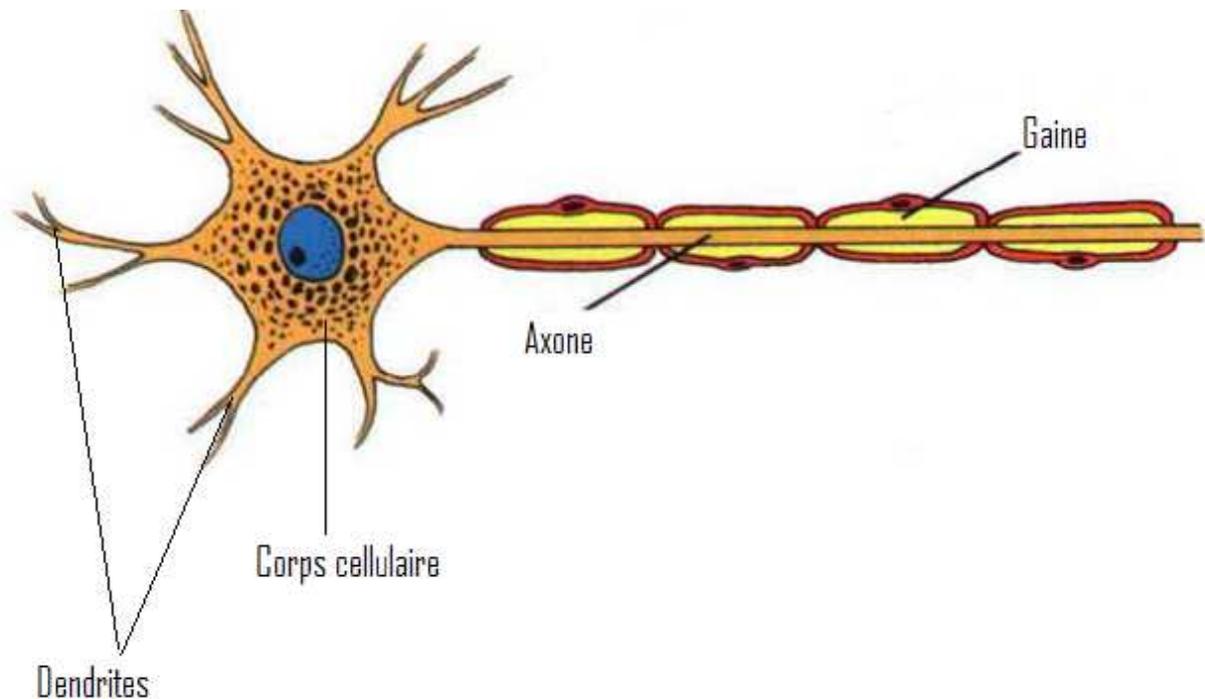
La myéline est un mélange de lipides phosphorés. Elle donne à la fibre nerveuse une couleur blanc- mat caractéristique. Elle est considérée comme une réserve nutritive pour le cylindraxe et elle joue le rôle d'un isolant électrique. Elle protège la fibre nerveuse des courants d'influx venant des fibres voisines. La gaine de myéline présente des incisures (incisures de SCHMIDT-LANTERMANN) et des étranglements appelés nœuds de RANVIER [6].

La gaine de SCHWANN recouvre la gaine de myéline. Elle est formée de cellules plates soudées entre elles (c'est un Syncytium). Il existe un noyau ovalaire entre chaque étranglement de RANVIER [6].

Comme toute cellule, le corps du neurone comprend un cytoplasme et un noyau. Il existe diverses variétés de neurones

- **Les neurones multipolaires :**

Situés dans le névraxe, ce sont les plus nombreux et les plus typiques. Ils sont de forme étoilée. Ils ressemblent au neurone pris pour type de description. Ils ont un seul axone mais plusieurs dendrites. Les influx nerveux parviennent au corps cellulaire par les multiples pôles dendritiques pour se diriger vers l'axone [6].



**Figure 2: Le neurone [5]**

- **Les neurones bipolaires :**

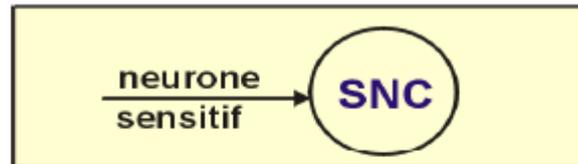
Ils possèdent un seul dendrite et un seul axone. Le sens de la propagation de l'influx nerveux se fait toujours du dendrite vers l'axone. De tels neurones existent dans la rétine [6].

- **Les neurones en T :**

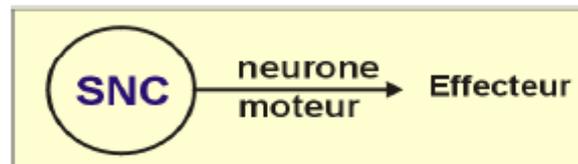
Ils semblent être unipolaires. En fait, leur forme spéciale résulte d'un accolement partiel entre la dendrite et l'axone. Ces cellules en **T** existent dans les ganglions spinaux. Ce sont les corps cellulaires des premiers neurones sensitifs [6].

Sur le plan **fonctionnel**, on a :

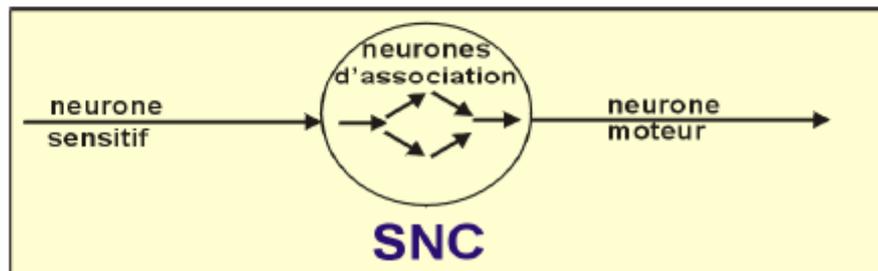
Neurone Sensitif



Neurone Moteur



Neurone d'Association



**Figure 3: La répartition fonctionnelle du neurone [5]**

Le métabolisme du neurone est semblable à celui des autres cellules. Mais étant très différencié, il n'est pas capable de multiplication. Son métabolisme est principalement basé sur la présence de glucose, d'oxygène et de co-facteurs vitaminiques. Deux substances lui sont spécialement indispensables : ce sont la vitamine B1 (ou Thiamine) et la vitamine B3 ou PP (Pellagra Preventing). La vitamine B1 assure l'utilisation complète des glucides et son absence provoque des neuropathies carencielles avec sclérose et dégénérescence des neurones. L'avitaminose PP, appelée Pellagre, provoque chez l'homme des troubles nerveux et mentaux par neuropathie et encéphalopathies carencielles [6].

Le neurone respire activement et il est très sensible à la privation d'oxygène. Les neurones du cerveau sont les plus vulnérables à l'anoxie et 3 minutes d'anoxie totale peuvent provoquer des lésions cérébrales irréversibles [6].

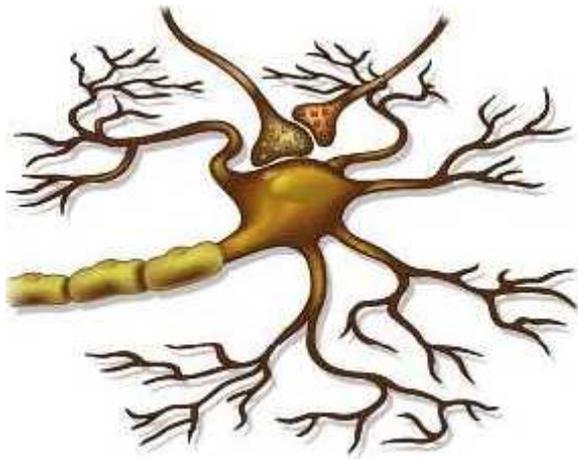
La régénération nerveuse peut se présenter de différentes façons. Si la fibre nerveuse n'est pas sectionnée, mais comprimée (neuropraxie par hématome ou œdème interstitiel), l'influx nerveux est temporairement interrompu. La récupération spontanée survient dans un délai de 6 à 8 semaines [6].

Si la fibre nerveuse est interrompue avec conservation de ses gaines de SCHWANN et de myéline, la régénération se fait normalement à la vitesse approximative d'un millimètre par jour, et la fibre retrouvera son trajet normal en suivant les gaines [6].

Si les gaines sont interrompues, la fibre nerveuse peut repousser dans des gaines de voisinage et présenter éventuellement des fausses routes.

Si les gaines sont interrompues et les deux segments très écartés, les fibres n'étant plus guidées se recourbent en pelotons ou en boules appelés névromes, qui sont spécialement douloureux [6].

#### ❖ ARTICULATIONS ENTRE LES NEURONES: LES SYNAPSES



**Figure 4: La jonction entre deux neurones [5]**

Les connexions entre les neurones sont appelées **synapses**. L'arborisation de l'axone est en effet en rapport avec les dendrites ou le corps du neurone suivant. Il existe donc des synapses axo-somatiques et des synapses axo-dendritiques. Certaines sont excitatrices et d'autres inhibitrices, assurant ainsi la régulation de la transmission synaptique.

- **Notion de densité synaptique:**

Il existe environ 6000 synapses pour un motoneurone [6]. La transmission de l'influx nerveux dans la synapse se fait grâce à la libération locale de substances chimiques (l'adrénaline, l'acétylcholine, la dopamine, la sérotonine, le glutamate etc...). Ces substances sont appelées **médiateurs chimiques ou neurotransmetteurs** au nombre d'environ 50 [7]. Les synapses peuvent être centrales ou périphériques.

- Les synapses centrales : l'ensemble du système nerveux central est constitué de multiples chaînes de neurones disposées bout à bout et en relation réciproque par leur pôle contraire.
- Les synapses périphériques : Elles sont représentées par la synapse neuro -musculaire de la plaque motrice des fibres musculaires [6].

- **Notion de dégénérescence:**

Lorsque le corps cellulaire d'un neurone est détruit, la fibre nerveuse dégénère totalement.

Lorsque la fibre nerveuse est sectionnée, la partie distale, c'est à dire la partie qui est séparée du corps cellulaire, dégénère. C'est le phénomène de la **dégénérescence wallérienne**. Par contre, la partie proximale c'est à dire celle qui est restée en rapport avec le corps cellulaire, peut régénérer [6].

### **3.1.2. Système nerveux central (névraxe)**

Le névraxe est situé dans l'axe de symétrie du corps, il est protégé par des enveloppes osseuses (le crâne et le rachis) et conjonctives (les méninges). Il est constitué de deux éléments à savoir : **L'encéphale** qui est l'ensemble contenu dans la boîte crânienne (cerveau, cervelet et tronc cérébral) et la **moelle spinale** [8].

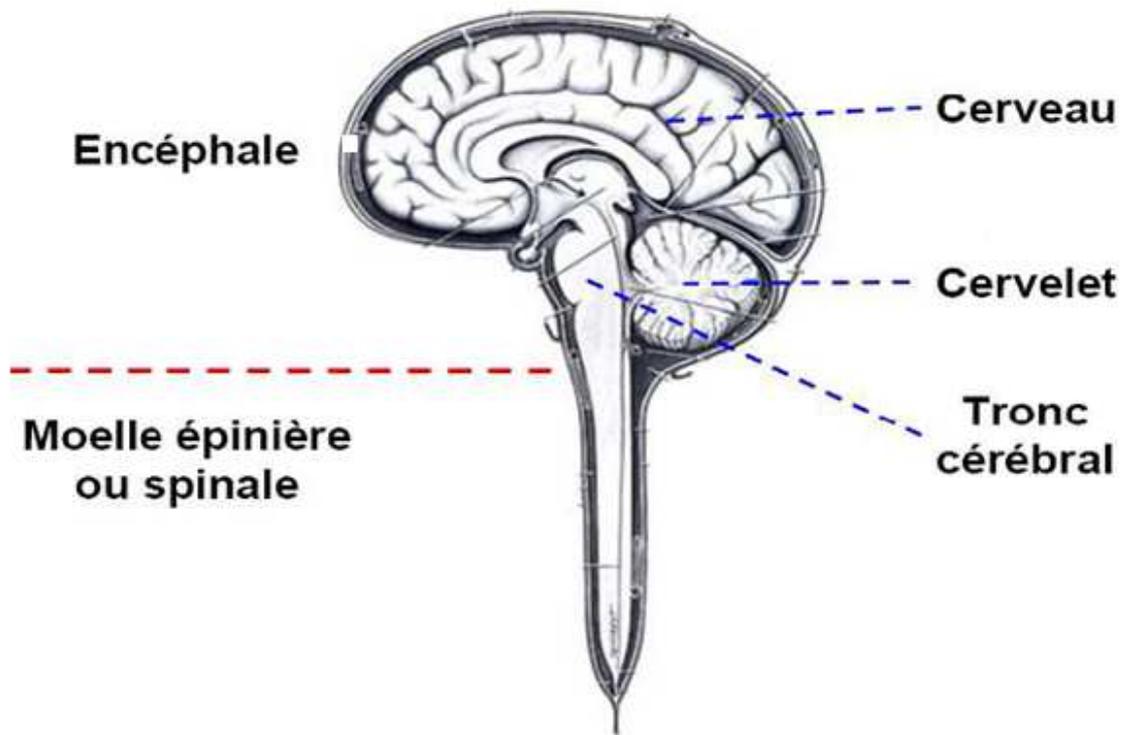
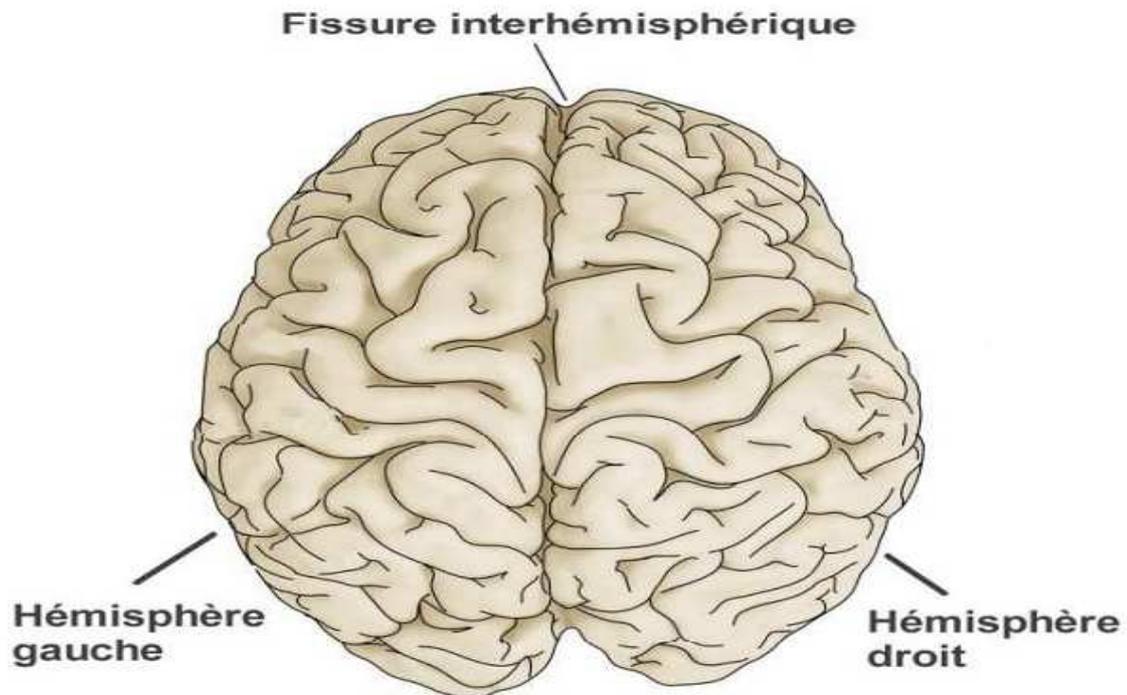


Figure 5 : Le système nerveux central [5]

### 3.1.2.1. Le cerveau

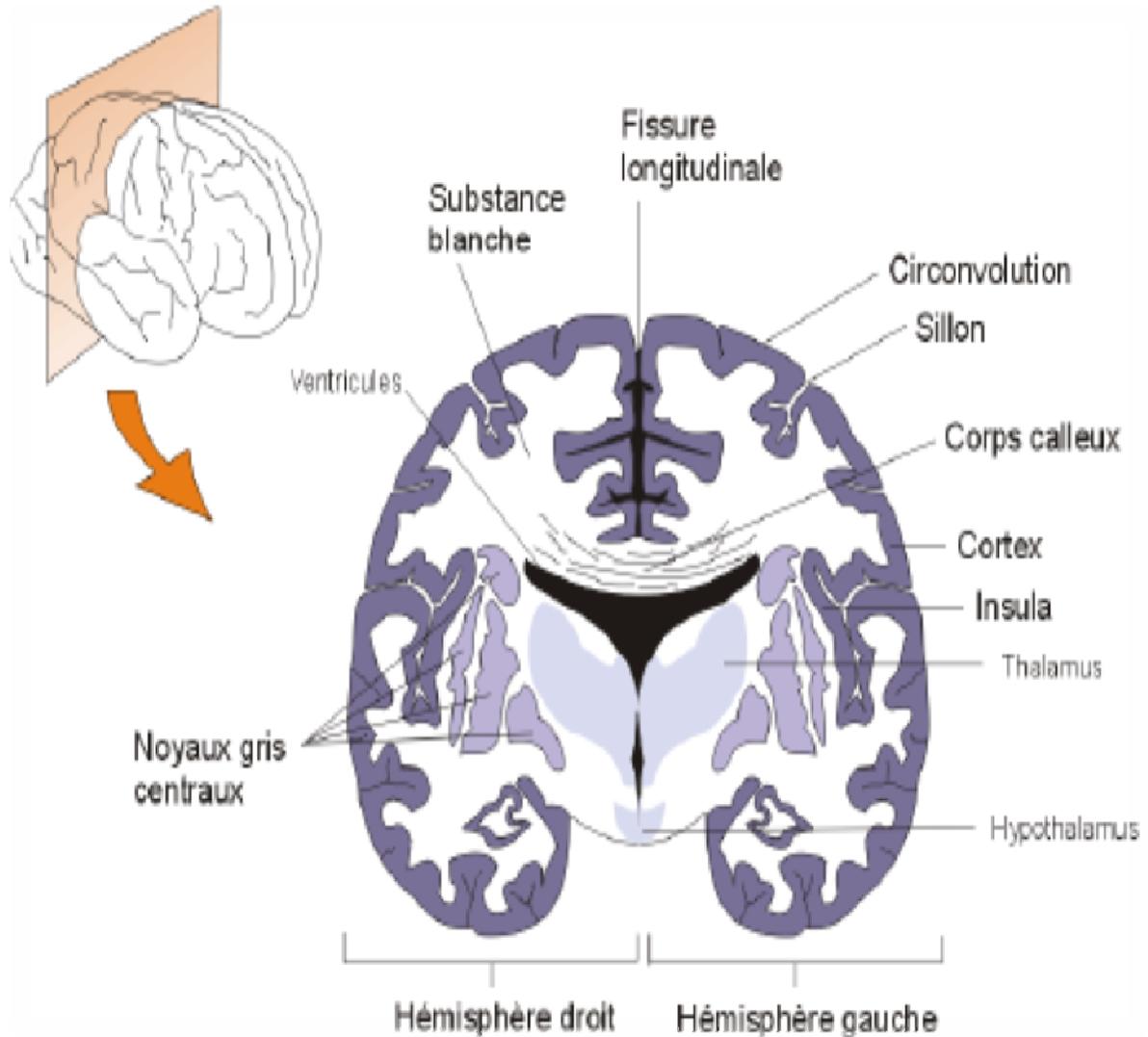
Il est constitué de deux hémisphères qui sont séparés par une profonde scissure sagittale: *scissure médiane*. Chaque hémisphère projette sur le côté opposé du corps [9].



**Figure 6: Le cerveau [5]**

Ces deux hémisphères sont constitués du cortex (qui est une écorce de substance grise) recouvrant de la substance blanche et des amas de substance grise (les noyaux gris centraux qui sont les centres de la motricité). Le plus volumineux des noyaux gris centraux est le thalamus (c'est le centre de la sensibilité) [9].

Au centre du cerveau se trouve une boucle de matière blanche (le corps calleux) qui constitue un pont entre les deux hémisphères [7].



**Figure 7: La coupe frontale du cerveau [5]**

Chaque hémisphère comprend 4 lobes séparés par 3 sillons (scissures) :

-Les lobes : frontal, pariétal, temporal et occipital

-Les sillons : central ou la scissure de ROLANDO, latéral ou scissure de SYLVIUS, pariéto-occipital [10].

### **3.1.2.2. Le cervelet**

Comme son nom l'indique il s'agit d'une sorte de petit cerveau situé à la face postérieure du tronc cérébral dans la fosse postérieure de la boîte crânienne [9].

Il représente 10% du volume de l'encéphale et 50% des neurones [7]. Il est divisé en un lobe médian (le vermis) et deux lobes latéraux (appelés lobes ou hémisphères cérébelleux). Il est constitué de substance grise formée de cellules de Purkinje (en périphérie) de substance blanche et des noyaux gris (en son centre) [10].

Il joue un rôle fonctionnel important dans l'équilibration, la régulation du tonus de posture ainsi que la coordination des mouvements volontaires (mouvement-posture-équilibre) [9].

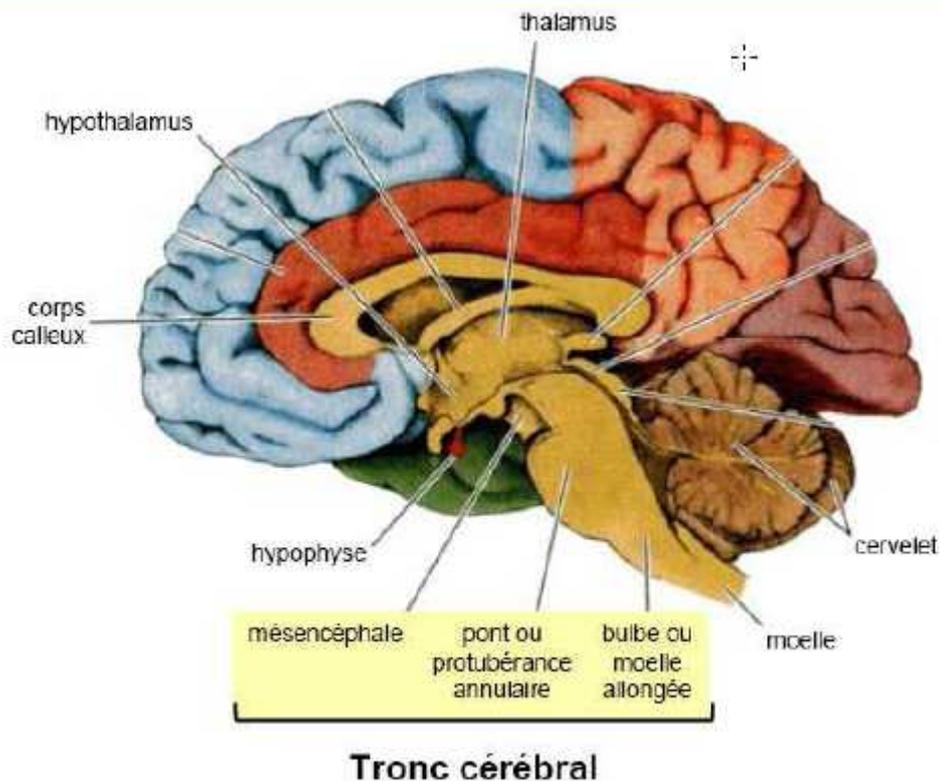
Le cervelet est recouvert par les trois méninges classiques et est entouré par l'espace sous-arachnoïdien contenant le liquide céphalo-rachidien, espace qui autour du cervelet constitue des cavités plus vastes appelés citernes [6].

### **3.1.2.3. Le tronc cérébral**

C'est le segment du névraxe qui est placé au dessus de la moelle, sous le cerveau et en avant du cervelet, au centre de la fosse crânienne postérieure. C'est une portion dilatée du névraxe qui présente à décrire 3 parties qui sont, de bas en haut :

- la moelle allongée (bulbe rachidien)
- le pont (protubérance annulaire)
- le mésencéphale (péduncules cérébraux) [6].

En arrière entre le tronc cérébral et le cervelet on trouve le 4eme ventricule.



**Figure 8: La coupe sagittale du cerveau [5]**

Les nerfs crâniens naissent presque tous du tronc cérébral, à l'intérieur de la boîte crânienne. Ils quittent la cavité crânienne en traversant les trous de la base du crâne, pour atteindre leur destination, c'est à dire, les régions de la tête et du cou. Ils ont donc un segment de trajet intracrânien et un segment extra-crânien. Ils sont en tout point comparables, par leur structure, aux nerfs spinaux et contiennent pour la plupart des fibres motrices, des fibres sensibles, des fibres végétatives. Quelques uns d'entre eux sont purement sensoriels. Ils sont au nombre de 12 de chaque côté numérotés de I à XII (12 paires) [6].

#### **3.1.2.4. La moelle spinale**

C'est un long cordon cylindrique de tissu nerveux aplati d'avant en arrière situé dans le canal vertébral. Elle débute au dessus de la **première racine cervicale** jusqu'à la deuxième vertèbre lombaire. Elle mesure en moyenne 45 cm de long chez l'adulte contre 70 cm pour le canal rachidien et pèse une trentaine de grammes.

La moelle présente deux renflements : un renflement cervical avec comme segment médullaire C5 à T1 et un renflement lombaire (T10-L5) qui correspondent à la naissance des plexus avec une plus grande densité de neurones destinés aux membres (**plexus brachial** et **plexus lombo-sacré**) [8].

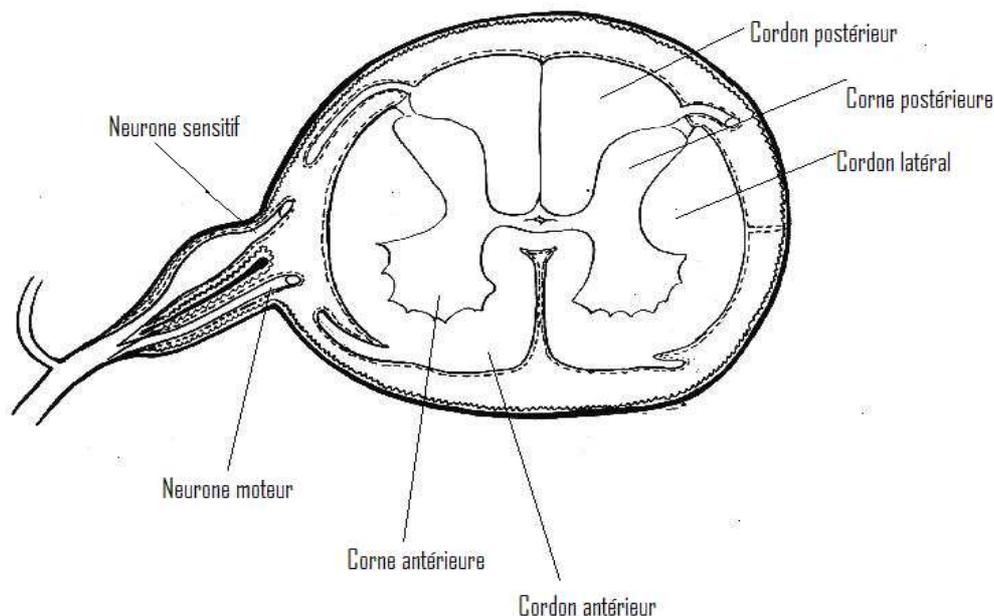
Entre ces deux intumescences (renflements) on trouve la *moelle thoracique* contenant moins de neurones et donc de diamètre plus réduit. *L'épicône* (segment médullaire L5 à S2) est la partie de la moelle située sous le renflement lombaire correspondant à l'innervation des membres inférieurs et du petit bassin.

Le *cône médullaire ou terminal*, (segment médullaire S3 au coccyx) fait suite à l'épicône. Il répond aux vertèbres L1 et L2 et correspond à l'innervation du périnée. C'est l'extrémité inférieure de la moelle [8].

Il existe 31 paires de nerfs spinaux qui naissent de la moelle épinière. Ils possèdent près de la moelle deux racines. La racine dorsale, sensitive, est pourvue d'un ganglion spinal dans lequel se trouvent les corps cellulaires des neurones sensitifs (cellules en T). La racine ventrale, motrice, contient le cylindraxe des neurones moteurs. Le nerf spinal ainsi constitué est donc un nerf mixte [6].

En raison de la croissance différentielle de la moelle épinière et du canal vertébral, la disposition des racines, dans ce canal, varie selon le niveau considéré. Au niveau cervical, les racines sont pratiquement horizontales. Elles deviennent progressivement de plus en plus obliques le long de la moelle thoracique puis de plus en plus verticales au niveau de la moelle lombo-sacrée. Enfin, à ce niveau, les nerfs spinaux descendent verticalement sous la moelle dans le cul-de-sac dural. L'ensemble de ces racines nerveuses lombo – sacrées constituent *les nerfs de la queue de cheval*. Ils sont responsables de la motricité et de la sensibilité des membres inférieurs, des sphincters et du périnée [6].

Globalement, la moelle épinière donne naissance à 8 nerfs spinaux cervicaux (de C1 à C8), 12 nerfs spinaux thoraciques (T1 à T12), 5 nerfs spinaux lombaires (L1 à L5), 5 nerfs spinaux sacrés (S1 à S5), un nerf spinal coccygien (C1) [6].



**Figure 9: La coupe horizontale de la moelle[9]**

**La substance grise** est située autour du canal de l'épendyme est formée par les corps cellulaires des neurones, leurs dendrites et leurs synapses. C'est le centre nerveux de la moelle. Cette substance grise, à la coupe, a la forme d'un papillon, permettant de reconnaître des expansions antérieures appelées **cornes ventrales** qui ont une fonction motrice, et des expansions postérieures appelées **cornes dorsales** qui ont une fonction sensitive. De part et d'autre du canal de l'épendyme se trouvent la commissure grise antérieure et la commissure grise postérieure [6].

**La substance blanche** est formée par les fibres nerveuses recouvertes de leurs gaines et groupées en faisceaux. Les fibres sensibles montent dans la moelle vers les centres supérieurs. Les fibres motrices descendent vers les motoneurones. La substance blanche est donc une zone de passage. On distingue dans la substance blanche un certain nombre de territoires, appelés : cordons ventraux, latéraux et dorsaux [6].

La surface de la moelle épinière est parcourue par des sillons verticaux. Le plus large placé sur la face ventrale est appelé fissure médiane ventrale. Sur la face dorsale, il existe un sillon médian dorsal. Enfin, latéralement il existe des sillons collatéraux ventraux et dorsaux qui correspondent à l'émergence des fibres nerveuses qui forment les racines d'un nerf spinal [6].

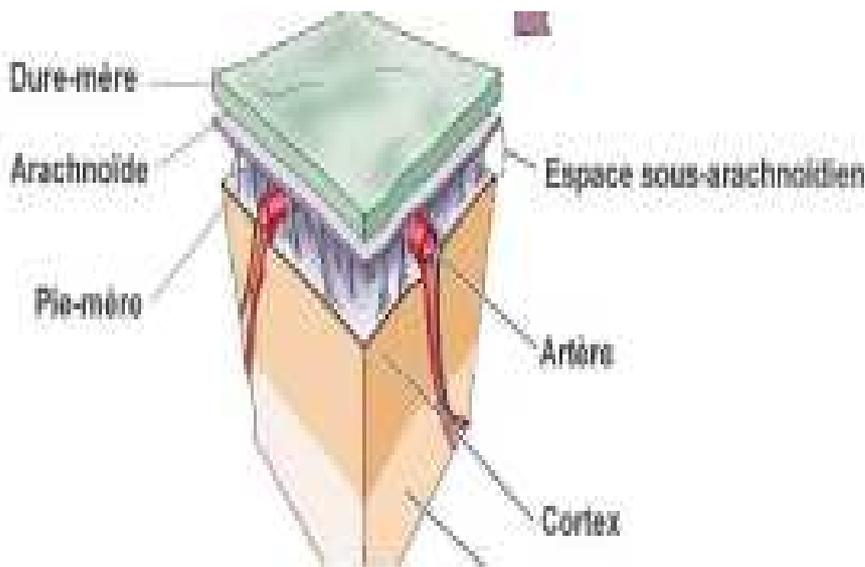
### 3.1.2.5. Les méninges et le LCR :

Le névraxe est enveloppé de trois tuniques appelées méninges

- **La dure-mère** : c'est la plus externe, elle est épaisse et résistante

- **L'arachnoïde** : située sous la première elle est constituée de deux membranes entre lesquelles circule le liquide céphalo-rachidien(LCR)

- **La pie-mère** : c'est la membrane la plus profonde, elle tapisse intimement le tissu cérébral [7].



**:Figure 10: Le schéma représentatif des méninges [7].**

Les deux premières sont accolées à l'intérieur des structures osseuses qui enveloppent le système nerveux. La pie-mère est accolée à la surface du SNC (elle est interne).

Les méninges ont principalement une fonction de protection du tissu nerveux [10].

- **Le liquide céphalo-rachidien (LCR)** : il s'agit d'un liquide transparent sécrété par les plexus choroïdes ventriculaires qui circule autour de l'encéphale et de la moelle à travers l'espace sous-arachnoïdien. Il est composé de cellules (moins de 5 éléments/mm<sup>3</sup>), d'albumine (0,25 à 0,35g/l), de glucose (0,45 à 0,55g/l), de chlorure (6 à 7g/l). Son volume est d'environ 150ml et il est renouvelé trois à quatre fois par jours. Sa résorption s'effectue essentiellement au niveau des villosités arachnoïdiennes. Son rôle est la protection et le soutien du tissu nerveux [6].

### 3.1.3. Le système nerveux périphérique

Il est composé de système nerveux somatique et de système nerveux autonome (végétatif).

#### 3.1.3.1. Système nerveux somatique :

Il est constitué de nerfs crâniens et rachidiens.

- **Les nerfs rachidiens** ou nerfs périphériques au nombre de 31 paires naissent de la moelle épinière. Il s'agit de : 8 paires de nerfs cervicaux ,12 paires de nerfs thoraciques(ou dorsaux) ,5 paires de nerfs lombaires, 5 paires de nerfs sacrés, 1 paire de nerfs coccygiens [6].
- **La queue de cheval** est l'ensemble des racines rachidiennes rassemblées sous le cône terminal de la moelle épinière.
- **Un plexus** est l'union de plusieurs nerfs rachidiens qui se divisent de nouveau en nerfs périphériques à destination des membres tels les plexus cervical, brachial, lombaire et sacré.
- **Les nerfs crâniens** au nombre de 12 paires naissent des noyaux du tronc cérébral [6].

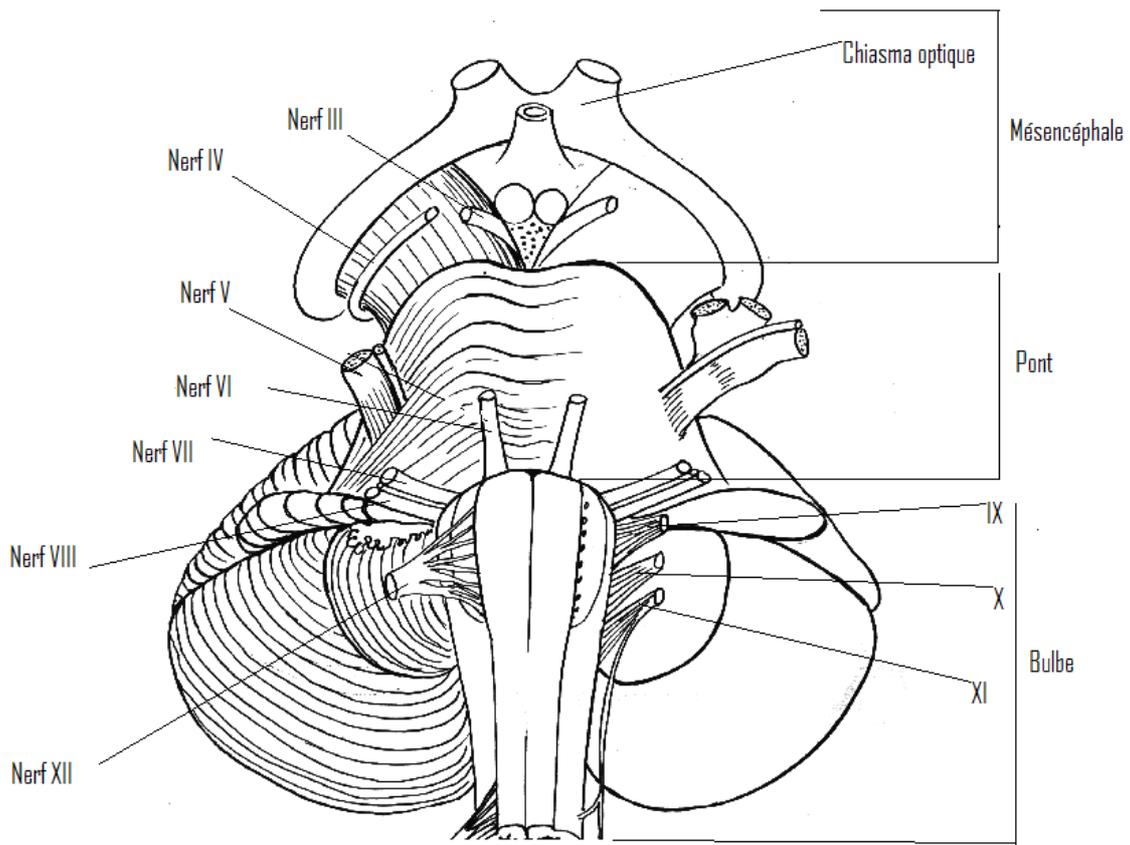


Figure 11: Vue antérieure du tronc cérébrale [6]

### 3.1.3.2. Système nerveux autonome ou végétatif (sympathique et parasympathique)

C'est un système indépendant de la volonté qui a pour fonctions principales d'assurer l'homéostasie et l'innervation des viscères. Son champ d'innervation concerne les viscères, les glandes exocrines et endocrines. Au plan moteur, il innerve donc toutes les *fibres musculaires lisses*. Au plan sensitif, il transmet la sensibilité viscérale, qui s'exprime par la sensation d'hyper péristaltisme, la douleur par tension ou réplétion des viscères creux, par compression d'épanchement intra-péritonéal ou hypertrophie d'un viscère plein.

De nombreuses manifestations cérébro-spinales s'accompagnent de réactions végétatives (efforts physiques et sudation, traumatisme somatique et nausées, par exemple) [6].

Il est composé de deux systèmes anatomiques aux réactions paraissant antagonistes, mais en fait complémentaires : partie sympathique: anciennement orthosympathique et partie para-sympathique.

D'une façon générale, et par référence à leur neuro-chimie, leur fonction réciproque peut être comprise ainsi : la partie sympathique est ergotrope, c'est à dire qu'elle assume la dépense d'énergie tandis que la partie para - sympathique est trophotrope, c'est à dire animatrice de fonctions métaboliques, restauratrices d'énergie. Il existe donc entre les deux parties, un équilibre variable selon les circonstances physiques ou psychologiques de l'existence. La perturbation grave de cet équilibre est responsable de désordres neuro - végétatifs dans le sens de l'hyper sympathicotomie ou de l'hyper-para sympathicotomie (hyper-vagotonie)[6].

#### **3.1.4. Vascularisation du système nerveux central (polygone de Willis)**

Les trois troncs artériels responsables exclusivement de la vascularisation cérébrale sont:

- L'artère Carotide interne droite
- L'artère Carotide interne gauche
- L'artère Basilaire (elle-même formée par l'anastomose des deux artères vertébrales).

L'ensemble est appelé le trépied artériel du Cerveau.

Ces trois artères majeures montent dans le cou. Traversant la base du crâne, elles pénètrent dans la boîte crânienne et donnent leurs branches terminales près de la face inférieure du cerveau.

Les branches terminales des artères carotides internes sont :

- L'artère cérébrale antérieure,
- l'artère cérébrale moyenne (ou Artère sylvienne),
- l'artère communicante postérieure,
- l'artère choroïdienne antérieure.

Les branches terminales de l'artère Basilaire sont les artères cérébrales postérieures.

Contre la face inférieure du cerveau, les artères cérébrales antérieures, moyennes et postérieures réalisent, par leurs anastomoses contro-latérales, un système anastomotique d'assez gros calibre. Ce système est appelé **Polygone de Willis**. Ainsi, des suppléances contro-latérales sont possibles, à ce niveau, en cas de déficit circulatoire par athérome progressif des gros troncs [8].

## **L'amyotrophie spinale(SMA)**

### **3.1.5. Historique**

En 1891, Guido Werdnig rapporte les deux premiers cas d'une atrophie musculaire progressive, maladie familiale à laquelle il donne alors son nom [11].

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 [12].

En 1899, Sevestre décrit un cas de paralysie flasque chez un nouveau-né [13].

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 »[14].

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 d'amyotrophie spinale [15].

Kugelberg (1945), Wohlfart, Fex et Eliasson (1955), Kugelberg et Welander (1954 et 1956) rapportent les premières séries d'une forme débutant après l'âge de la marche, d'évolution lente et qui prendra le nom de maladie de Wohlfart Kugelberg Welander [16] [17].

La première monographie consacrée à la maladie de Werdnig Hoffmann paraît en 1950. Brandt y présente une étude approfondie de 112 enfants atteints d'amyotrophie spinale, appartenant à 69 familles. Il détermine le caractère autosomique récessif de la maladie [18].

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

En 2000 une mise au point de modèles animaux murins a été réalisée [1].

### **3.1.6. Epidémiologie :**

Les études épidémiologiques sur les amyotrophies spinales sont rares, avec une incidence variant de 1/10 000 à 1/25 000 naissances selon les auteurs, l'amyotrophie spinale est, après la dystrophie musculaire de Duchenne, la maladie neuromusculaire la plus fréquente chez l'enfant. Elle est, parmi les maladies génétiques à transmission autosomique récessive connues et qui mettent en jeu le pronostic vital, la plus fréquente après la mucoviscidose dans les populations caucasiennes [19].

La prévalence est très variable selon les études. Un individu sur 40 est porteur sain toutes formes confondues. Un individu sur 80 est porteur sain du type I. La consanguinité est un facteur favorisant surtout dans les pays méditerranéens et moyens orientaux où la prévalence est parfois multipliée par 10 [1].

### **3.1.7. Classification et clinique :**

La classification du Consortium International SMA [20], définit les critères cliniques en fonction de l'ensemble (âge d'apparition des premiers symptômes, intensité des troubles moteurs et évolutivité de la maladie) qui permet de distinguer trois formes de la maladie chez l'enfant:

**3-2-3-1. le type I :** appelée maladie de Werdnig Hoffmann, est la forme aiguë de la maladie. Le début se fait avant l'âge de 6 mois et se manifeste par une hypotonie et un déficit moteur sévères 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.

**3-2-3-2. 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 mais l'enfant est incapable de se mettre debout et de marcher sans aide.

**3-2-3-3. 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.

**3-2-3-4. Type IV :** La forme de l'adulte après l'âge de 20 ans représente la classification de Fried et Emery (1971). Les manifestations cliniques sont dominées par le déficit moteur, l'amyotrophie et l'abolition des réflexes prédominant aux membres inférieurs et en proximal. Les autres symptômes observés sont le tremblement d'attitude des mains qui est fréquent et garde une valeur d'orientation diagnostique ; les fasciculations et les crampes peuvent être présentes [21] [22] [23].

**3-2-4. Génétique de la SMA:**

La SMA suit l'hérédité autosomique récessive, exigeant au moins une mutation dans chaque allèle *SMN1* pour entraîner une SMA. Les personnes porteuses d'un allèle muté sont des porteurs hétérozygotes (porteurs sains) et sont totalement asymptomatiques. En général, les parents d'un enfant affecté sont des porteurs hétérozygotes et leur probabilité d'avoir un enfant affecté au cours de chaque grossesse peut atteindre jusqu'à 25 %, leur risque d'avoir un enfant qui est un porteur asymptomatique comme eux (hétérozygote) est d'environ 50 % et leur chance d'avoir un enfant non affecté (totalement sains) qui n'est pas un porteur c'est-à-dire homozygote non affecté est d'environ 25 %. Habituellement, les frères et soeurs non affectés d'une personne atteinte de SMA ont deux chances sur trois ou 66,7 % de chance d'être des porteurs hétérozygotes.

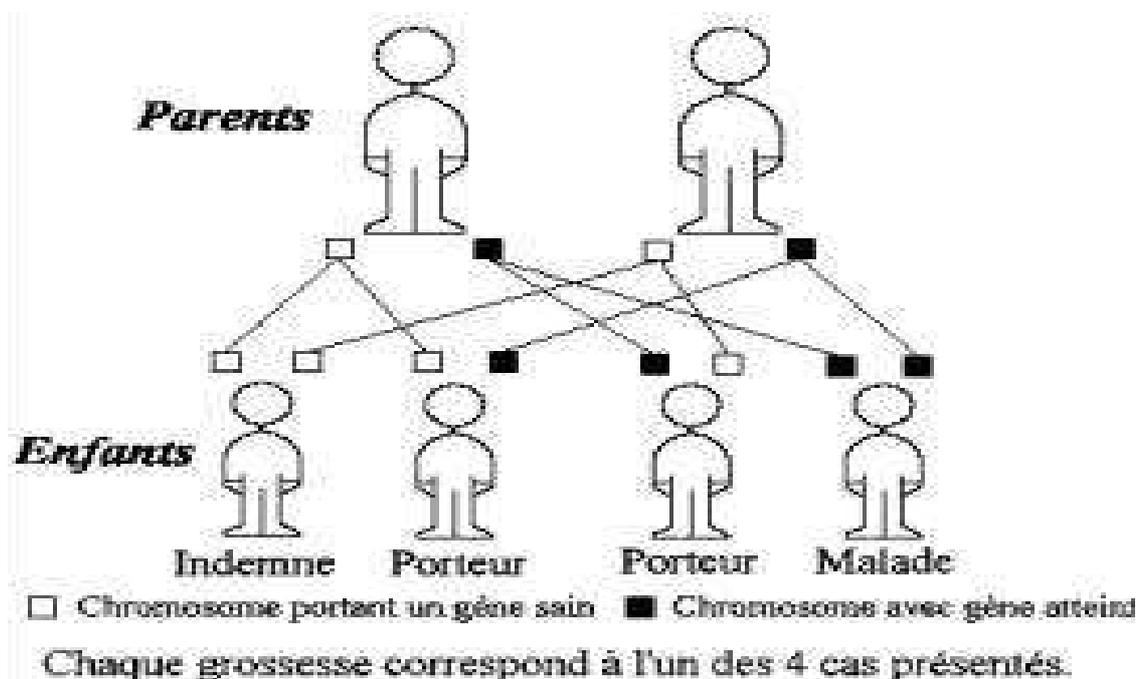


Figure 12 : Transmission génétique de la SMA[24]

La technique utilisée pour l'identification du gène responsable de la SMA est la polymérase chain reaction (PCR) mise au point par K.Mullis en 1985 qui fut prix Nobel en 1993.

### **3-2-4-1. Identification des gènes de la maladie**

La lésion responsable du phénotype de l'amyotrophie spinale est une délétion homozygote du gène *SMN1* (95% des cas). Dans les 5% restant, il s'agit d'une mutation intra génique.

La région chromosomique contenant le gène *SMN* est dupliquée en miroir : *SMN1* (ou *SMNt*) se situe dans sa partie télomérique alors que *SMN2* (ou *SMNc*) est localisé dans sa partie centromérique. Bien que *SMN1* et *SMN2* aient une homologie de séquence très élevée, *SMN1* produit en majorité un transcrite complet alors que le transcrite majoritaire de *SMN2* ne contient pas d'exon 7. Le diagnostic moléculaire de l'amyotrophie spinale se fait par la mise en évidence de la délétion de l'exon 7 par la méthode Polymérase Chain réaction (PCR) [25] [26].

La recherche de la délétion de l'exon 8 se fait dans le cadre des études génétiques, elle renseigne en cas de présence de cet exon 8 d'une mutation ponctuelle ou d'une conversion du gène *SMN1* en *SMN2*. La seule atteinte du gène *SMN1* ne peut expliquer la grande hétérogénéité clinique des ASP d'autant que certains patients parviennent à l'âge adulte malgré l'absence totale de ce gène. La protéine *SMN*, produit du gène *SMN*, est d'expression ubiquitaire. Son rôle exact n'est pas encore connu. Son niveau d'expression est étroitement corrélé au phénotype morbide, les formes sévères allant de pair avec de très faibles quantités de protéine *SMN* intracellulaire[27]. Les mécanismes moléculaires intimes qui déterminent son mode d'action et son rôle exact ne sont pas entièrement élucidés.

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

- L'importance de la délétion: les délétions très étendues correspondent à des phénotypes sévères (formes type I) ;
- Le taux d'expression de la protéine *SMN* : une réduction très marquée du niveau d'expression de la protéine *SMN* va de pair avec les formes graves de la maladie.

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

### **Neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP)**

Identifié simultanément à *SMN* par l'équipe canadienne d'Alex Mackenzie (1995), NAIP ou Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein code une protéine à forte homologie avec une protéine prévenant l'apoptose de cellules d'insectes.

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

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

Le gène P44 code l'une des sous-unités du complexe de transcription générale TFIIF. [27] P44 est voisin de NAIP, en position télomérique par rapport à lui. La mutation de P44 est retrouvée chez 15% des malades atteints d'amyotrophie spinale, toutes formes confondues. Il est cependant plus fréquemment mis en cause dans le type I que dans les types II et III.

### **3-2-4-2. Corrélations génotype-phénotypes**

- **L'étendue de la délétion et phénotypes :**

L'hypothèse est qu'une délétion très étendue pourrait emporter des éléments réglant l'expression du gène *SMN* ou un autre gène dont il est proche et qui jouerait un rôle « modificateur » dans l'expression phénotypique de la maladie (NAIP, P44). Des anomalies apparemment identiques sont retrouvées sur les exons 7 et 8 du gène *SMN* chez 95% des malades atteints de formes sévères ou modérées. Cependant des délétions plus étendues sont plus fréquemment observées dans les formes aiguës néonatales (type I) que dans les formes tardives et d'évolution lente (type III) [1].

- **Nombre de copies *SMN2* et phénotypes :**

Une corrélation significative est établie entre le nombre de copies du gène *SMN2* d'une part et l'âge de début de la maladie et la durée de survie d'autre part [28].

Cependant ce type de corrélation ne s'est pas révélé absolu car certains sujets malades peuvent avoir jusqu'à quatre copies *SMN2*. À l'inverse, des sujets sains avec délétion homozygote de *SMN1*, qui ne présentent que deux copies centromériques [29].

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

### **3-2-5. Les examens complémentaires :**

Les autres examens complémentaires en dehors de la mise en évidence de la délétion de l'exon 7 ne sont pas nécessaires dans le diagnostic mais ils ont une valeur d'orientation diagnostique. Les résultats de ces bilans para cliniques chez nos patients sont identiques aux données de la littérature [1].

**3-2-5-1. L'électroneuromyographie :** elle permet de confirmer l'origine neurogène de l'atrophie musculaire et d'éliminer le diagnostic de dystrophie musculaire. C'est un examen qui garde toute son utilité car il permet dans certains cas de retenir le diagnostic en absence d'étude génétique [30].

Son interprétation n'est pas toujours aisée. Elle est d'autant plus délicate que le sujet est plus jeune.

La conduction nerveuse motrice et sensitive est normale. A l'aiguille électrode, on trouve des signes de dénervation :

- Au repos, on note des fibrillations, des fasciculations et des Potentiels lents de dénervation prédominant aux membres Inférieurs.
- A l'effort, on recueille des potentiels d'amplitude élevée battant à haute fréquence avec une sommation temporelle.

**3-2-5-2. La biopsie musculaire :** elle n'a pas d'indication dans l'amyotrophie spinale sauf chez le petit enfant lorsque l'interprétation de l'ENMG est difficile. Quand elle est pratiquée, elle montre des lésions typiques de dénervation: faisceaux de fibres atrophiées avoisinant des fibres musculaires hypertrophiées avec absence d'infiltration graisseuse.

L'étude histochimique met en évidence des altérations portant essentiellement sur les fibres de type 1 dans les formes de types I et II. Cet aspect est nettement différent de celui qui se caractérise par une nette prédominance des fibres de type 2 dans les types III et IV [31].

**3-2-5-3. Les enzymes sériques :** notamment la créatine phosphate kinase (CPK) sont souvent normales ou modérément augmentées. Cependant des taux très élevés évoquant une myopathie peuvent être observés [1].

### **3-2-6. Le conseil génétique :**

La consultation de conseil génétique permet d'évaluer et de présenter au couple le risque de récurrence de l'amyotrophie spinale dans la famille. La transmission de l'amyotrophie spinale obéissant aux règles de l'hérédité mendélienne, ce risque génétique est de 25% pour les germains (frères ou sœurs) d'un enfant atteint d'amyotrophie spinale. Il est beaucoup plus faible pour les enfants, neveux ou cousins germains de sujets atteints de la maladie [1].

Le diagnostic anténatal consiste à déterminer le statut génétique de l'enfant à naître par analyse directe de l'ADN du fœtus prélevé soit par choriocentèse (biopsie des villosités choriales à la 10ème semaine d'aménorrhée), soit par amniocentèse (ponction de liquide amniotique à la 16ème ou 17ème semaine d'aménorrhée) [1].

Dans les perspectives d'avenir, il y a un grand espoir dans la mise au point d'un traitement étiologique curatif étant donné les progrès réalisés dans le domaine de recherche de la thérapie génique : la conversion du gène *SMN2* en *SMN1*, la suppression de l'apoptose (gène *NAIP*) préserveraient les fonctions cellulaires et modèleraient la sévérité de l'amyotrophie spinale progressive [32].

## 4. METHODOLOGIE

### Cadre de l'étude :

Notre étude s'est déroulée sur le site mixte de la faculté de médecine et d'odontostomatologie et de la faculté de pharmacie situé sur la colline du point G. Le choix de ces facultés s'explique par la diversité ethnique des étudiants et la disponibilité sur place des commodités d'études de recherche.

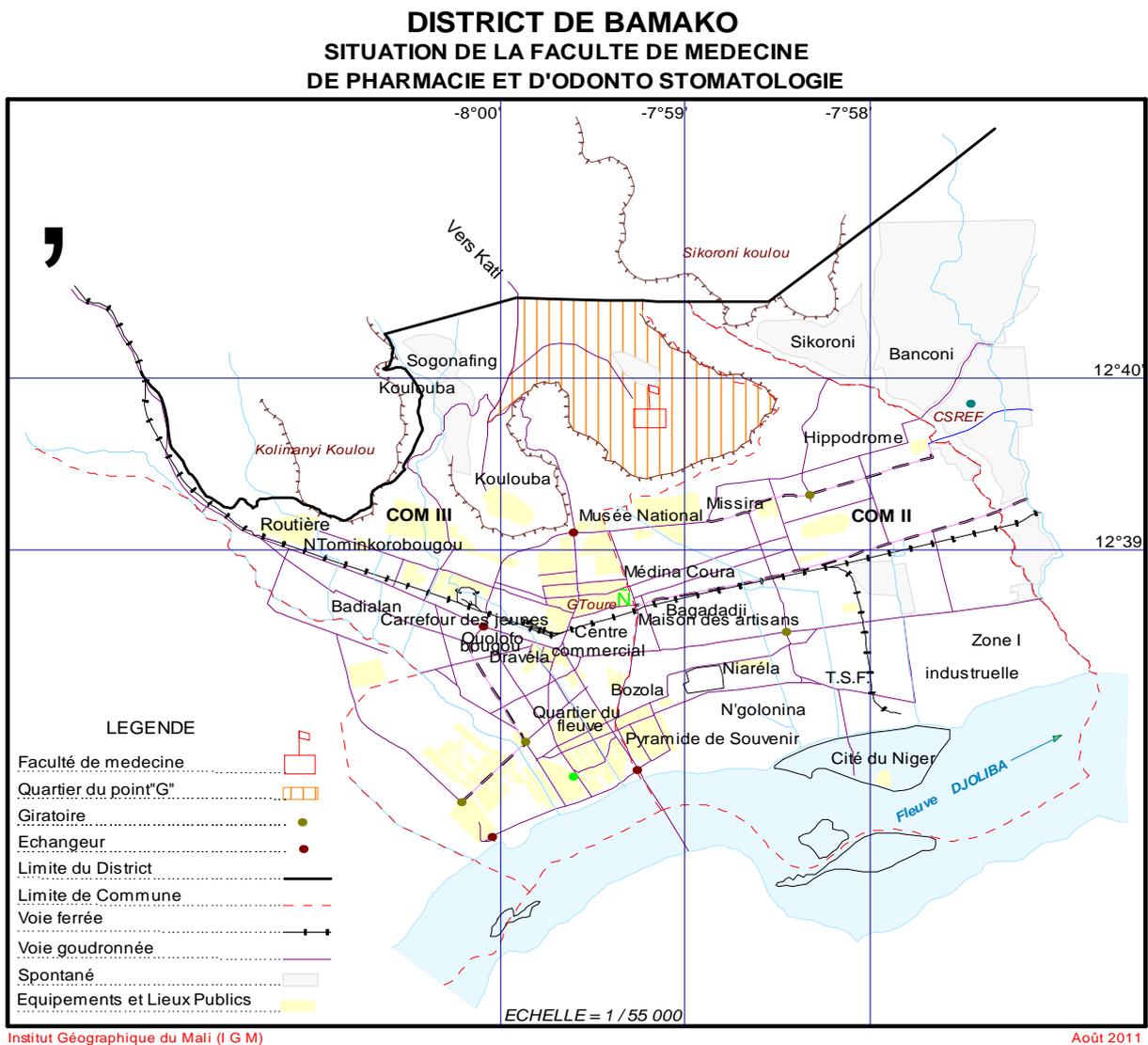


Figure 13 : Le site d'étude (source IGM)

Elles comptent 4380 étudiants dont 3275 en médecine et 1105 en pharmacie. Les sexes féminin et masculin représentent respectivement 25 et 75%.

Un décanat comprenant un doyen, un vice doyen, un secrétaire principal, un agent comptable administre les facultés. Le décanat est appuyé par un personnel administratif et technique.

Diverses nationalités africaines viennent pour la formation initiale dans ces deux facultés.

**Tableau I : Distribution des étudiants inscrits aux facultés de médecine, d'odontostomatologie et de pharmacie en fonction de leurs nationalités en 2010**

Nationalités	Effectifs	%
Algérienne	3	0,07
Béninoise	49	1,1
Burkinabé	5	0,1
Camérounaise	281	6,4
Comoréenne	4	0,1
Congolaise(Brazza)	3	0,07
Djiboutienne	6	0,1
Gabonaise	38	0,9
Guinéenne	1	0,02
Ivoirienne	12	0,3
Malienne	3908	89,2
Mauritanienne	9	0,2
Nigérienne	12	0,3
Tchadienne	14	0,3
Togolaise	34	0,8
Tunisienne	1	0,02
<b>Total</b>	<b>4380</b>	<b>100</b>

## **Le type, le lieu et la période de l'étude :**

Il s'agit d'une étude transversale descriptive réalisée à Bamako aux facultés de médecine (FMOS) et de pharmacie (FAPH) au point « G ». Elle s'est étendue sur une période de 2 ans allant du 26 juillet 2010 à juillet 2012.

## **La Population d'étude :**

Elle a porté sur la population estudiantine de la FMOS et de la FAPH.

### **4.2.1 L'échantillonnage :**

Le test exact de proportion ( $p$ ) unique a été utilisé pour calculer la taille appropriée d'échantillon pour cette phase. On suppose qu'en cas de sélection aléatoire, on a 1 chance sur 50 de trouver un porteur dans la population générale. Par conséquent, notre hypothèse de différence nulle est  $p$  égales à 0,02 où la fréquence des porteurs sains équivaut à 1/50. La seconde hypothèse correspond à un risque d'être porteur sain dans la population du Mali inférieur à 50 %. À l'aide d'un test bilatéral exact pour une proportion unique dans le logiciel PASS11, on a calculé une taille d'échantillon de 660 étudiants avec une puissance de 80% et un risque de première espèce alpha égale à 0,05.

### **4.2.2 Critères de sélection :**

- **Critères d'inclusion :** Les étudiants de la FMOS et de la FAPH, d'ascendance et de nationalité maliennes, âgés de 18 ans ou plus et qui signent le consentement éclairé.
- **Critères de non inclusion :** Les « étudiants assistants de recherche » ont été inéligibles pour la participation à cette étude aussi bien que les étudiants maliens de la FMOS et de la FAPH ayant refusé d'y participer.

## **La procédure de collecte des données**

La collecte des données a été réalisée comme suit :

### **4.2.3 L'information :**

Les participants ont été informés du déroulement de l'étude à travers des prospectus expliquant le protocole de façon détaillée. (Cf.annexes).

#### **4.2.4 Le consentement :**

Les étudiants désireux de participer à l'étude suivaient un exposé au cours duquel l'étude était expliquée en détail aussi bien que ses avantages et inconvénients en plus de quelques informations sur la pathologie en question (Amyotrophie Spinale). Ceci permettait au participant de prendre sa décision en toute connaissance de cause.

#### **4.2.5 Le remplissage des questionnaires**

Pour le remplissage des questionnaires, nous avons utilisé une fiche d'enquête individuelle anonyme. Le formulaire d'enquête comportait six parties à savoir : les informations personnelles, les antécédents médicaux, les antécédents médicaux familiaux, autres informations utiles, les paramètres mesurables et enfin les résultats des tests génétiques.

Pour un contrôle de qualité nous avons attribué des stickers individuels (numéro d'identification unique) à chaque sujet de notre étude. Les stickers numéros étaient appliqués au formulaire d'enquête, à la fiche de consentement et aux tubes de prélèvement.

#### **4.2.6 La prise des paramètres physiques et hémodynamiques**

Des paramètres comme la tension artérielle systolique et diastolique en mmHg, le poids en Kg et la taille en cm ont été pris avant les prélèvements par les investigateurs associés à l'aide d'appareil à tension, d'une bascule et d'un mètre ruban puis portés sur les fiches d'enquête .

#### **4.2.7 La collecte de sang**

Il a été prélevé 6 ml de sang chez tous les sujets de notre étude. Les veines d'abord ont été selon les cas la veine radiale, la cubitale ou la centrale. Le matériel utilisé comprenait du coton hydrophile, de l'éthanol, des épicroâniennes, des garrots et des tubes mouillés.

#### **4.2.8 La Compensation:**

Les étudiants ayant participé à notre étude ont bénéficié d'une compensation financière correspondant à 3000 FCFA.

#### **4.2.9 L'Extraction d'ADN**

- **Matériels :**

Nous disposions pour l'extraction d'ADN de deux laboratoires bien équipés. Le matériel utilisé comprenait :

- une centrifugeuse (1.5 ML MICROCENTRIFUGE)
- des pipettes 200/1000 et les embouts correspondants
- des tubes eppendorf de 1,5ml
- un vortex,
- des RBC,
- des CELL LYSIS,
- de PROTEIN PRECIPITATION SOLUTION,
- d'isopropanolol,
- de tubes de 50ml,
- éthanol à 70 %,
- DNA HYDRATATION SOLUTION,
- BUFFER LYSIS,
- Des tubes column de 2ml,
- De la protéase, pipette 200,
- BUFFER AW1, BUFFER AW2,
- BUFFER AE, tubes de collection de 2ml,
- un appareil pour l'incubation et un shaking,
- BUFFER QUANT-IT,
- Un fluoromètre.

- **L'extraction d'ADN proprement dite**

Au laboratoire, le sérum était extrait du sang total préalablement recueilli dans des tubes mouillés. La technique utilisée pour l'extraction de sérum était la suivante:

Après une centrifugation à 2000g pendant 5mn on a noté trois composantes du sang à savoir les globules rouges à la base, une fine couche blanche leucocytaire appelée Buffy coat au milieu et le sérum en surface qu'on a extrait à l'aide d'une pipette munie d'un embout de 1000 ul. Le sérum qui était ensuite recueilli dans deux tubes éppendorf de 1.5 ml pour le même échantillon puis conservé à moins 80 degré Celsius dans un congélateur au laboratoire.

Deux techniques d'extraction d'ADN ont été essentiellement utilisées : le maxi-kit et le mini-kit.

**a. Le maxi-Kit :**

- Il utilise le kit Puregene Gentra (QIAGEN, Valencia, CA, USA): Ce protocole a permis l'utilisation d'une grande quantité de Buffy-coat et a produit une quantité élevée d'ADN. Il est défini en fonction de la quantité de RBC qui est l'une des différentes solutions utilisées dans l'extraction d'ADN. Pour une quantité de 900ul, 9ml ou 30ml de RBC recueillie soigneusement dans un tube de 50ml propre à l'aide d'un aspirateur électrique muni d'une éprouvette, on ajoute respectivement 300ul, 3ml ou 10ml de l'échantillon. Sachant que notre échantillon s'élève à 6ml, la quantité de RBC nécessaire était de 30ml x 2. L'ensemble est laissé à la température ambiante (15-25°C) pendant 5mn ensuite tourner et retourner environ 10 fois puis centrifugé à 2000g pendant 2 mn. Le surnagent obtenu est éliminé tandis que le reste mis au vortex. Après on ajoute 6ml de cell lysis, on vortexe pendant 10s puis on additionne 2ml de protein precipitation solution et nous centrifugeons à 2000g pendant 5mn. A l'aide d'une pipette 1000, nous avons mis 6ml d'isopropanolol dans un tube propre de 50ml en y ajoutant le surnagent obtenu après centrifugation. Nous avons ensuite tourné et retourné le tube 50 fois (à la suite de quoi les filaments d'ADN étaient devenus visibles) puis nous avons centrifugé à 2000g pendant 3mn. Soigneusement le surnagent obtenu est éliminé et le tube renversé sur un mouchoir en papier propre en l'inclinant un peu. Nous avons ajouté 500µl d'éthanol à 70% puis remué brièvement afin de purifier l'ADN, ensuite nous avons centrifugé à 2000g pendant 1mn. Attentivement le surnagent est éliminé et le tube est une fois de plus renversé sur un mouchoir propre pendant un bref moment.

On y ajoute environ 500µl de DNA hydratation solution puis vortexé pendant cinq secondes, ensuite nous avons incubé à 65°C pendant 1h afin de dissoudre l'ADN. Enfin, nous avons procédé à une brève centrifugation suivie d'une incubation à température ambiante et une longue période de shaking.

**b. Le Mini-kit :** (QIAMP du même fabricant)

Cette technique utilise une quantité relativement faible de buffy coat (200 µl) et de ce fait produit une faible quantité d'ADN.

Dans des tubes éppendorf (1.5ml) nous avons mis 20 µl de protéase ayant pour but de détruire les protéines. Ensuite nous y avons ajouté 200 µl d'échantillon qui peut être du sang total (whole blood) , du plasma, du sérum ou des leucocytes ( buffy coat) à l'aide d'une pipette 200 .Nous avons additionné 200ul de BUFFER LYSIS qu'on a vortexé pendant 15s et incubé à 56°C pendant 10mn. Il s'en est suivi une brève centrifugation. Nous avons ajouté 200 µl d'éthanol 100% (éthanol absolu) qu'on a vortexé pendant 15s et brièvement centrifugé. Nous avons renversé le contenu dans des tubes column de 2ml, centrifugé à 6000g correspondant à 8000rpm pendant 1mn .Après avoir transféré le contenu dans des tubes de collection de 2ml nous y avons ajouté 500 µl de BUFFER AW1 et centrifugé à 6000 g pendant 1mn. Le contenu est mis dans de nouveaux tubes de collection en y ajoutant 500 µl de BUFFER AW2 puis centrifugé à 12000g correspondant à 14000rpm pendant 3mn. Le mélange est ensuite versé dans de nouveaux tubes de collection (une 3<sup>ième</sup> fois) sans y ajouter de liquide puis centrifugé à 14000rpm pendant 1mn .Nous avons pris des tubes éppendorf dans lesquels nous avons emboîté les tubes column en y versant le contenu des tubes de collection. Nous nous sommes ensuite débarrassé de ces tubes de collection. Nous avons ajouté 200 µl de BUFFER AE puis incubé à une température ambiante de 15-25°C pendant 1mn et centrifugé à 8000rpm pendant 1mn. Enfin nous avons jeté les tubes column tout en gardant le liquide dans les tubes éppendorf.

Nous avons ensuite procédé à une quantification de l'ADN obtenu. La technique utilisée pour cette quantification est la suivante : Pour chaque microlitre de réactif (réactif devant être protégé contre la lumière) nous avons pris 199 µl de BUFFER QUANT-IT plus une marge d'erreur d'1µl. Par exemple pour 40 échantillons de tubes d'ADN on prend 46ul de réactif et 199 µl x 46 µl de buffer QUANT-IT, la solution ainsi obtenue s'appelle WORKING SOLUTION ou MASTER MIXTE .Nous avons apparié ensuite le nombre de tubes d'ADN aux tubes 0.2ml (200 µl), auquel nous ajoutons 2 tubes standards comme tubes tests .Nous avons mis dans les tubes 0.2ml 199 µl de master mixte et 1 µl d'ADN puis dans les tubes test 190 µl de master mixte et 10 µl de solution standard (conservée à 4°C) .L'ensemble est mis sur vortex pendant quelques secondes puis laissé 2mn à température ambiante.

La lecture devient alors possible à l'aide d'un appareil appelé FLUOROMETRE en mode BR ou en mode HS en cas d'échec du mode BR. Les résultats varient généralement de 3 µg /ml et 1mg /ml.

#### **4.2.10 La détermination du nombre de copies de *SMN2***

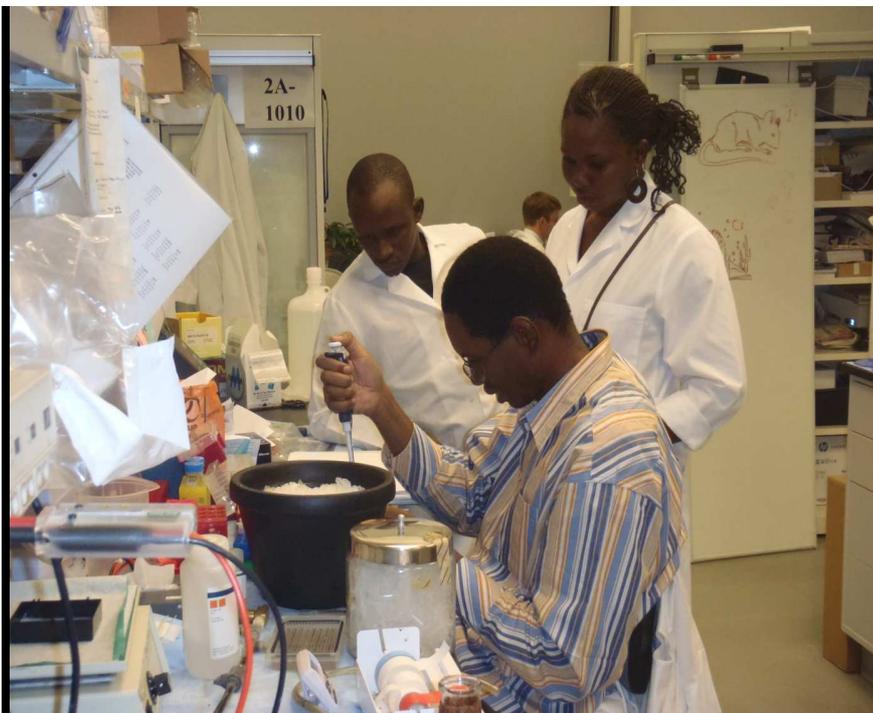
La détermination du nombre de copies de *SMN2* a été effectuée au laboratoire de la branche de Neuro-génétique du National Institutes of Health (NIH) des Etats-Unis par la quantitative polymérase chaine réaction à temps réel (qPCR)



**Figure 14 : Formation aux techniques de laboratoire (ici PCR et électrophorèse sur gel d'agarose) au NIH, USA.**

Le protocole utilisé est le suivant :

- 1) Un microlitre ( $\mu\text{l}$ ) d'ADN à la concentration de  $100 \text{ ng}/\mu\text{l}$  par réaction dissout dans huit  $\mu\text{l}$  d'eau distillée pour avoir neuf  $\mu\text{l}$  de solution d'ADN.
- 2) Un  $\mu\text{l}$  de la solution de primers droit et gauche et de probe étiquetée de marqueurs fournis par Applied biosystems (**les détails sont disponibles dans l'article Chan et al. 2004**) fut dissoute dans  $10 \mu\text{l}$  de TaqMan Fast Universal PCR Master Mix (2X) pour obtenir  $11 \mu\text{l}$ .
- 3) Nous avons ensuite ajouté les deux solutions ci-haut citées dans un puits du 384-well plate pour avoir  $20 \mu\text{l}$  comme volume total de la réaction.
- 4) Pour chaque échantillon d'ADN, cette réaction a été répétée trois fois pour *SMN2* et trois fois pour le gène de contrôle qui était le gène de beta-globin.
- 5) Le 384-well plate a été ensuite chargé sur la machine de qPCR 7900 T Sequence Detection System marque Applied Biosystems et le programme utilisé a été le SDS2.2.1.
- 6) La qPCR dure environ 2 heures et les données sont collectées et analysées dans un document excel.



**Figure 15 : Formation aux techniques de laboratoire (ici préparation de la qRT-PCR) au NIH, USA.**

## **VARIABLES :**

Les variables caractéristiques principales de notre étude étaient :

- variables qualitatives : le sexe, l'ethnie, la consanguinité etc.
- variables quantitatives : l'âge, le nombre de copies des gènes *SMN1* et *SMN2* etc. Les autres variables se trouvent dans la fiche d'enquête en annexe.

## **Traitement et analyse des données :**

Le masque de saisie, la saisie et l'analyse des données ont été effectués dans les logiciels **SPSS** statistics (version 17.0.0.236) et **SAS** 9.0.

La rédaction scientifique a eu lieu dans le logiciel Word 2007 pour Windows .Les graphiques ont été réalisés dans le tableur Excel 2007 pour Windows.

Notre moteur de recherche et de citations bibliographiques a été le logiciel EndNote5.

Les tests statistiques utilisés ont été :

- Le test de *chi*<sup>2</sup> qui compare deux ou plus variables qualitatives entre elles.
- Le test d'analyse de la variance par le *t* test apparié qui compare la variabilité moyenne du nombre de copies de *SMN1* et 2 chez le même individu.

## **Contraintes de l'étude :**

**Des difficultés techniques comme la perte de certains échantillons soit par perte de sticker soit par extraction blanche (suite à une insuffisance de la quantité de sang prélevé ou une perte du culot globulaire) ont été rencontrées. Aussi les étudiants n'ont pas répondu à toutes les questions sur le questionnaire.**

## **Considérations éthiques**

Notre étude est un projet de recherche approuvé par les comités d'éthique Malien (de la FMPOS) et Américain (NIH).

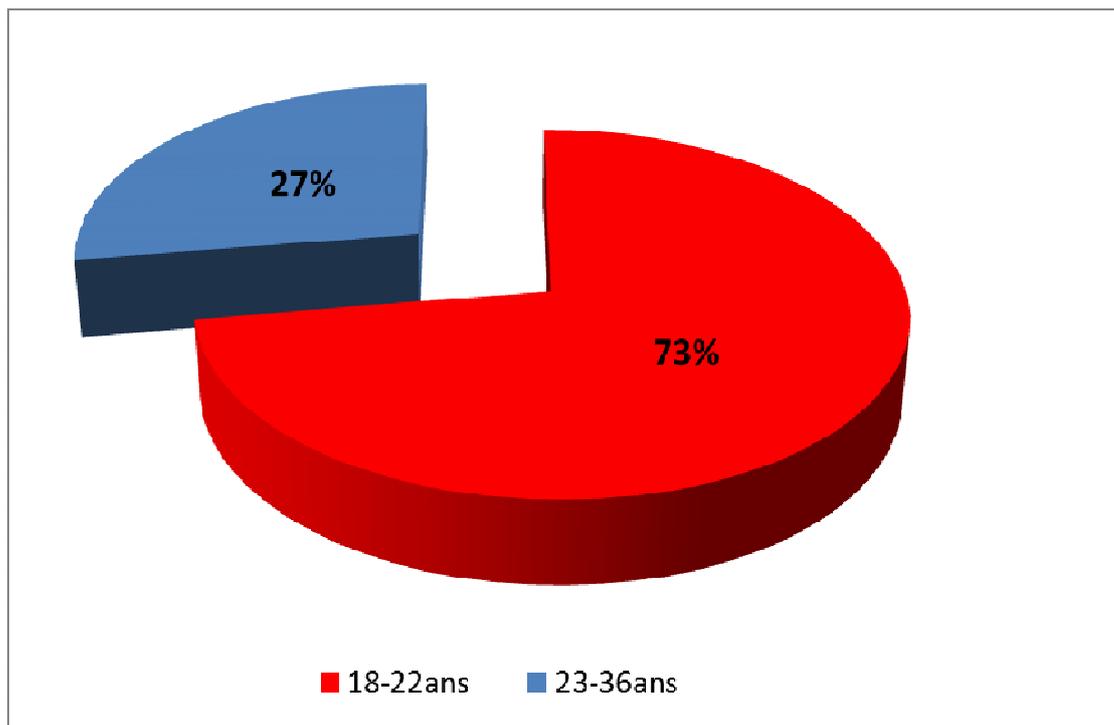
L'éligibilité des étudiants à notre étude était conditionnée à la formation aux consentements éclairés (verbal et écrits). L'exposé sur le consentement était présenté par un investigateur.

Cet exposé avait pour but de s'assurer que chaque participant avait compris dans les détails tous les points importants de l'étude à savoir : le caractère volontaire de la participation, le but de l'étude, un rappel sur la SMA, les critères de participation, les procédures, les risques et désagréments, la confidentialité et la compensation financière.

Les fiches d'enquête établies étaient dotées de numéros de sticker afin de garantir **l'anonymat** des participants et **la confidentialité** des informations recueillies. Le même numéro était retrouvé sur la fiche d'enquête et sur le tube de prélèvement pour un même participant. Des numéros de téléphone des participants ont été répertoriés pour la retro information. Toutes les données, y compris un fichier principal reliant les numéros d'échantillons d'ADN aux participants ont été stockées dans un serveur institutionnel sécurisé. Le retrait des participants à notre étude était volontaire à tout moment.

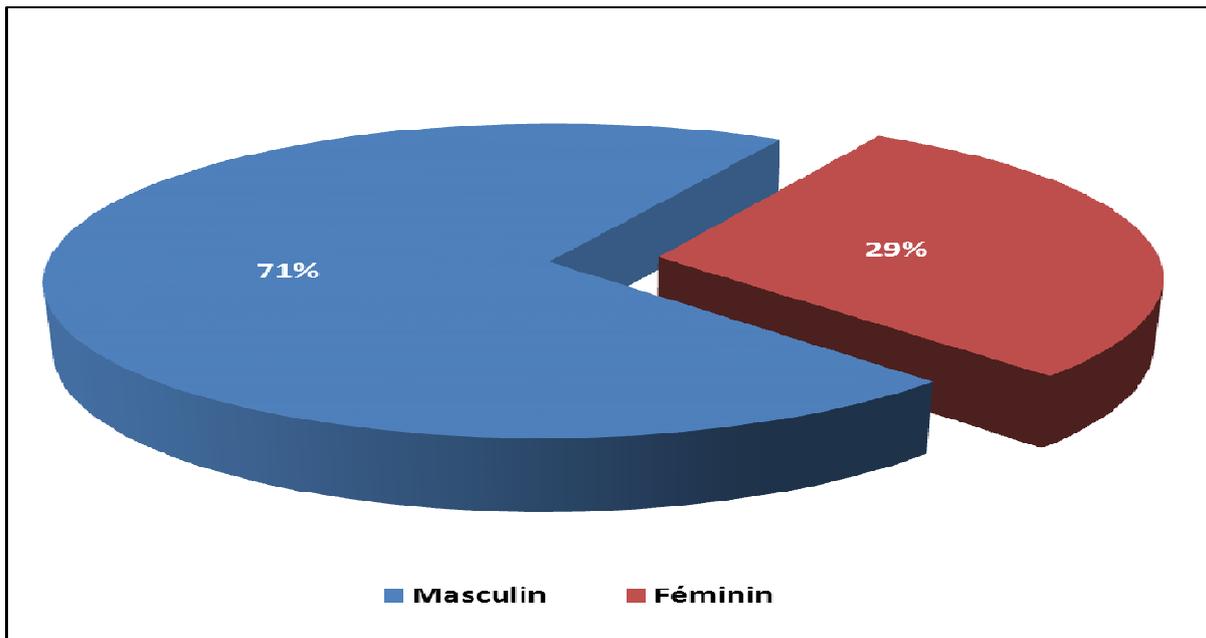
## 5 RESULTATS

Notre étude sur la distribution du nombre de copies de *SMN2* a porté sur 660 sujets de la faculté de médecine de pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS) actuelle FMOS et FAPH de l'université de Bamako. Elle s'est déroulée sur une période allant de juillet 2010 à juillet 2012 soit environ deux ans. L'âge moyen de notre série était de 22 ans  $\pm$ 2,23. Les participants à notre étude avaient entre zéro et 19 frères et sœurs soit 1,4 et 0,2%. Le nombre moyen de copies de *SMN2* était de 1,10  $\pm$ 0,79. L'ethnie la plus représentée dans notre étude était l'ethnie Bambara avec 36,5%. Près de la quasi-totalité des sujets de notre étude étaient célibataires (97,1%). Les ressortissants de la troisième région administrative du Mali étaient les plus représentés avec 31,8% (première région démographique du pays) suivis de ceux de la quatrième et de la deuxième régions avec respectivement 20,3% et 13,8%. La fréquence de la consanguinité entre le père et la mère, entre grands-parents maternels et grands-parents paternels était respectivement de 15,6%, 12,1% et 12,9%.



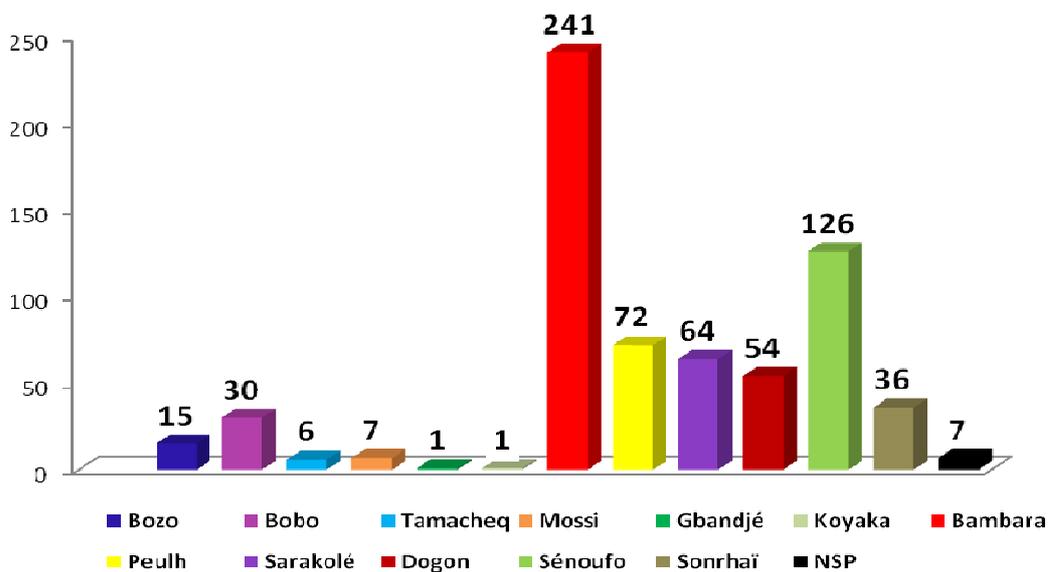
**Figure 16: La répartition de la population d'étude selon la catégorie d'âge**

Les tranches d'âge 18-22ans et 23-36ans représentaient respectivement 27% et 73% dans notre étude.



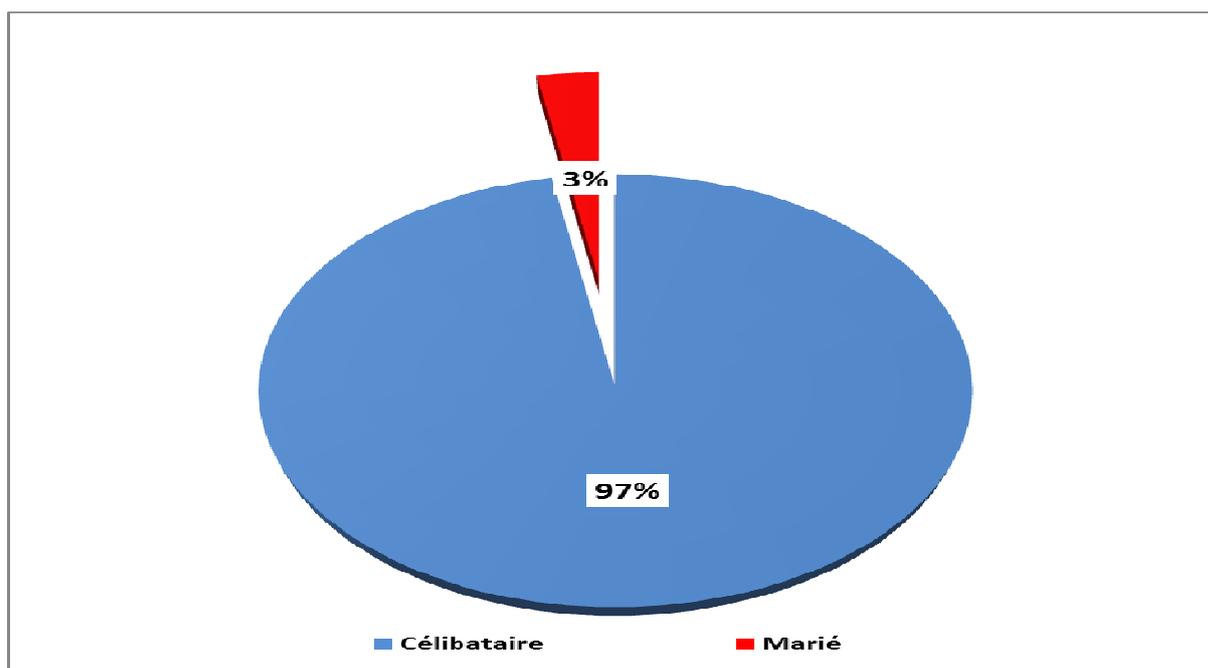
**Figure 17: La répartition de la population d'étude selon le genre.**

Nos sujets d'étude étaient du sexe masculin dans 71% des cas contre 29% pour le sexe opposé.



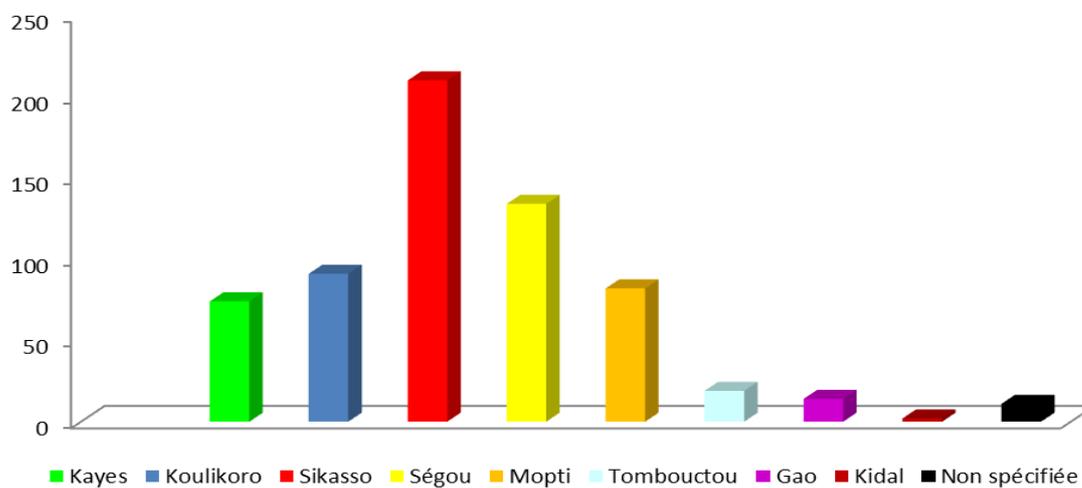
**Figure 18 : La répartition de la population d'étude selon l'ethnie**

Les groupes ethniques répertoriés au cours de notre étude étaient au nombre de douze.



**Figure 19: La répartition de la population d'étude selon le statut matrimonial**

La quasi-totalité des sujets de notre étude étaient célibataires soit 97%.



**Figure 20: La répartition de la population d'étude selon la région administrative d'origine.**

Toutes les régions administratives étaient représentées avec une classe modale en faveur de la région de Sikasso.

**Tableau II: La répartition de la population d'étude en fonction de la consanguinité entre le père et la mère**

<b>Consanguinité entre le père et la mère</b>	<b>Effectifs</b>	<b>%</b>
<b>Non</b>	547	83
<b>Oui</b>	103	16
<b>NSP</b>	10	1
<b>Total</b>	660	100

Un antécédent de consanguinité entre le père et la mère existait chez 16% des sujets de notre étude.

**Tableau III: La répartition de la population d'étude en fonction de la consanguinité entre GPM et GMM**

<b>Consanguinité entre GPM et GMM</b>	<b>Effectifs</b>	<b>%</b>
<b>Non</b>	562	85
<b>Oui</b>	80	12
<b>NSP</b>	18	3
<b>Total</b>	660	100

L'antécédent de consanguinité entre GPM et GMM représentait 12% des sujets interrogés.

**Tableau IV : La répartition de la population d'étude en fonction de la consanguinité entre GPP et GMP**

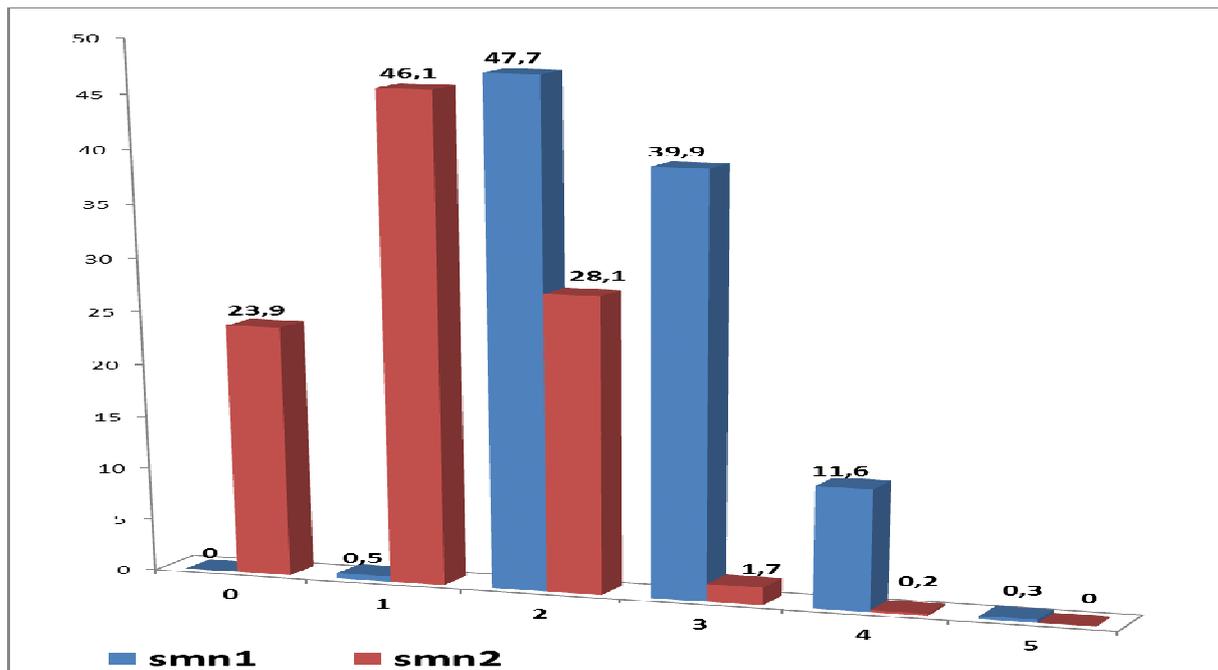
Consanguinité entre GPP et GMP	Effectifs	%
Non	557	84
Oui	85	13
NSP	18	3
<b>Total</b>	<b>660</b>	<b>100</b>

On a observé une consanguinité entre GPP et GMP dans la descendance de nos sujets soit 13%.

**Tableau V : La répartition de la population d'étude en fonction du nombre de copies de *SMN2***

Nombre de copies du gène <i>SMN2</i>	Effectifs	%
0	125	24
1	241	46
2	147	28
3	9	2
4	1	0
<b>Total</b>	<b>523</b>	<b>100</b>

Près de la moitié des sujets avaient une seule copie de *SMN2* soit 46%.



**Figure 21 : La répartition de la population d'étude en fonction des nombres de copies de *SMN1* et de *SMN2*.**

A l'analyse de cette figure, on remarque une corrélation entre les gènes *SMN1* et *SMN2* avec une proportion de *SMN2* plus élevée entre zéro et une copie (respectivement 23,9% et 46,1% contre 0% et 0,5%) et une proportion de *SMN1* plus élevée à partir de deux copies (respectivement 47,7% ; 39,9% ; 11,6% et 0,3% contre 28,1% ; 1,7% ; 0,2% et 0%).

**Tableau VI : La distribution du nombre de copies de SMN2 en fonction, du sexe, de l'ethnie, de la consanguinité entre le père et la mère, entre les grand- parents maternels (GPM) et les grand -parents paternels (GPP) des étudiants éligibles à notre étude.**

Variables	Nombre de copies de SMN2										
	0		1		2		3		4		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Sexe	Masculin	85	68,5	174	72,5	100	65,8	9	81,8	1	50,0
	Féminin	39	31,5	66	27,5	52	34,2	2	18,2	1	50,0
CPM	Existence	18	14,5	38	15,8	27	17,8	1	9,1	-	
	Absence	106	85,5	202	84,2	125	82,2	10	90,9	2	100,0
C GPM	Existence	12	9,9	26	11,2	18	11,9	1	9,1	-	
	Absence	109	90,1	207	88,8	133	88,1	10	90,1	2	100,0
C GPP	Existence	15	12,4	37	15,9	16	10,6	1	9,1	-	
	Absence	106	87,6	196	84,1	135	89,4	10	90,9	2	100,0
Ethnies	Bamanan	36	29,0	95	39,6	54	35,5	4	36,4	-	
	Peulh	22	17,7	26	10,8	12	7,9	2	18,2	-	
	Sarakolé	14	11,3	20	8,3	18	11,8	-	-	-	
	Dogon	11	8,9	23	9,6	9	5,9	-	-	-	
	Sénoufo	27	21,8	38	15,8	29	19,1	3	27,3	-	
	Sonrhäï	4	3,2	17	7,1	9	5,9	1	9,1	1	50,0
	Bobo	2	1,6	10	4,2	10	6,6	1	9,1	1	50,0
	Autres	8	6,5	11	4,6	11	7,2	-	-	-	

Autres ethnies : Tamacheq, Bozo, Mossi, Gbandjé, Koyaka

A l'analyse de ce tableau nous avons constaté que :

- Le nombre de copies du gène *SMN2* chez les sujets de notre étude âgés de 23 à 36ans était de zéro, une, deux et trois copies soit respectivement 21,8%, 30%, 27,6%, et 27,3%.
- Les garçons et les filles ayant zéro copie représentaient respectivement 68,5% et 31,5%. Les garçons qui avaient une copie étaient de 72,5% contre 27,5% pour les filles avec une copie. Les garçons avec deux, trois ou quatre copies étaient de 65,8%, 81,8% et 50% contre 34,2%, 18,2% et 50% pour les filles et pour les mêmes nombres de copies.
- Dans la descendance impliquant la consanguinité entre le père et la mère, 15,8% des sujets avaient une copie du gène *SMN2* tandis que 17,8% en avaient deux . Les nombres de copies les plus élevés en l'absence de consanguinité étaient de une et deux copies soit respectivement 84,2% et 82,2%.
- Parmi les différentes ethnies rencontrées dans notre étude les bamanan avec une copie étaient de 39,6% et ceux qui avaient zéro, deux ou trois copies étaient respectivement de 29%, 35,5% et 36,4%.

Les peulhs représentaient 10,8% pour une copie, 17,7% pour zéro copie, 7,9% pour deux copies et 18,2% pour trois copies.

Les sarakolés avaient un nombre de copie de *SMN2* compris entre zéro (11,3%) et trois (18,2%).

Les dogons qui avaient une copie étaient les plus nombreux et représentaient 9,6% suivis de ceux qui avaient zéro copie soit 8,9% puis une copie avec 5,9%.

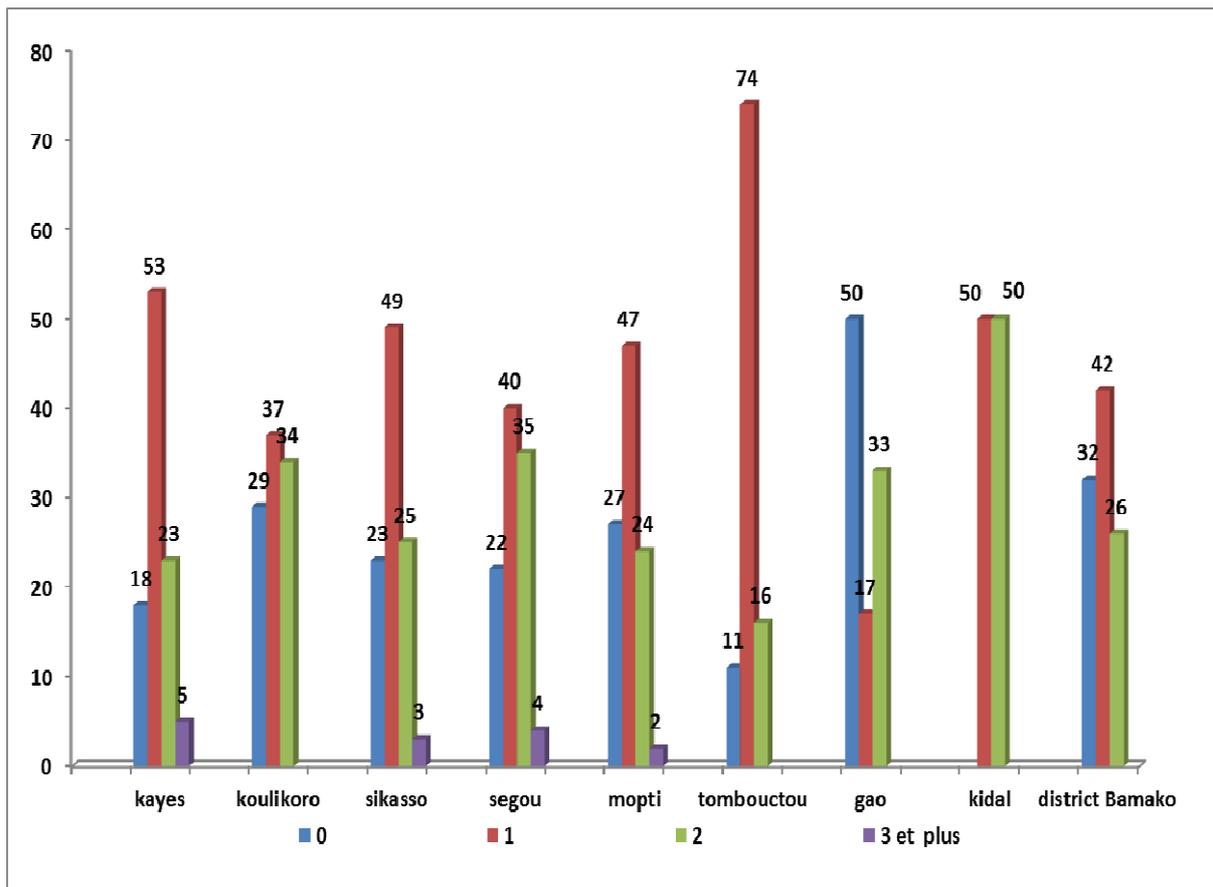
Les senoufo avec une copie représentaient 15,8% suivis de ceux avec zéro copie soit 21,8% tandis que ceux qui avaient deux et trois copies représentaient respectivement 19,1% et 27,3%.

Les sonrhäi étaient de 7,1% pour une copie, 5,9% pour deux copies, 3,2% pour zéro copie.

Les bobos qui avaient une copie représentaient 4,2%, ceux qui avaient deux copies représentaient 6,6%, les zéro copies représentaient 1,6%.

Dans la descendance impliquant la consanguinité entre les grands parents maternels, les sujets qui avaient zéro copie, deux ou trois copies étaient respectivement de 9,9%, 11,2% et 11,9% contre 90,1%, 88,8% et 88,1% en l'absence de cette consanguinité.

Dans la descendance impliquant la consanguinité entre grands parents paternels, les sujets qui avaient une copie étaient de 15,9% ; ceux qui avaient zéro, deux et trois copies étaient de 12,4% ; 10,6% et 9,1% contre respectivement 84,1% ; 87,6% ; 89,4% ; 90,2%.



**Figure 22 : La répartition du nombre de copies de *SMN2* en fonction de la région administrative d'origine des sujets d'étude.**

Les sujets de notre étude qui avaient quatre copies du gène *SMN2* étaient repartis entre les régions administratives de Sikasso et Mopti et représentaient 50% dans chacune de ses régions.

Les sujets qui avaient trois copies étaient représentés à Sikasso et à Ségou soit 36% ainsi qu'à Kayes dans une proportion de 27% contre 0% pour les autres régions.

Les sujets avec deux copies étaient repartis comme suit : 29% à Sikasso, 26% à Ségou, 16% à Koulikoro, 11% à Mopti, 10% à Kayes, 3% à Gao et Bamako.

Les sujets de notre étude qui avaient une copie de *SMN2* étaient plus représentés à Sikasso soit 34% suivis de ségou 18%, Koulikoro et Mopti 11%, kayes 10%, 6% à Tombouctou, 1% à Gao, 0,4% à kidal.

Les sujets ayant un nombre de copie de *smn2* égale à zéro représentent 31% à Sikasso, 18% à Ségou, 16% à koulikoro, 13% à Mopti, 9% à Kayes, 5% à Gao et à Bamako, 2% à Tombouctou.

### Résultats analytiques

**Tableau VII : La variabilité des nombres de copies de SMN1 et SMN2 en fonction du genre.**

Sexe	ES	t	ddl	IC <sub>95%</sub>		P
				BI	BS	
<b>Masculin</b>	1,50	4,859	466	-10,25	-4,34	0,000
<b>Féminin</b>	1,77	2,884	192	-8,59	-1,61	0,004

L'impact du gène *SMN1* sur le gène *SMN2* est plus marqué chez les hommes que chez les femmes  $P < 0,0001$ .

**Tableau VIII : La variabilité des nombres de copies de SMN1 et SMN2 en fonction de l'ethnie.**

Q4k	ES	t	ddl	IC <sub>95%</sub>		P
				BI	BS	
<b>Bamanan</b>	1,96	4,212	240	-12,11	-4,39	<b>0,0001</b>
<b>Peulh</b>	4,24	0,904	71	-12,29	4,62	0,36
<b>Sarakolé</b>	2,62	1,225	63	-8,43	2,02	0,22
<b>Dogon</b>	3,86	1,926	53	-15,16	0,31	<b>0,05</b>
<b>Sénoufo</b>	2,78	2,856	125	-13,45	-2,44	<b>0,05</b>
<b>Sonrhäi</b>	3,67	1,015	35	-11,17	3,72	0,32
<b>Bobo</b>	6,48	0,751	29	-18,12	8,38	0,46
<b>Autres</b>	5,83	1,113	36	-18,30	5,33	0,27

L'influence de la variabilité de SMN1 sur SMN2 dans l'ethnicité est beaucoup plus accentuée chez les Bamanan avec un  $p < 0,0001$  suivis des dogons et des sénoufos avec  $p < 0,05$ .

Quant aux ethnies Peulh, Sarakolé, Sonrhäi, Bobo et autres ethnies (Tamacheq, Bozo, Mossi, Gbandjé, Koyaka), la variation du nombre de copies de SMN1 par rapport à SMN2 est probablement semblable ( $P > 0,05$ ).

**Tableau IX : La variabilité des nombres de copies de SMN1 et SMN2 en fonction de la consanguinité entre le père et la mère.**

CPM	ES	t	ddl	IC <sub>95%</sub>		P
				BI	BS	
<b>Existence</b>	3,53	2,521	102	-15,91	-1,90	0,01
<b>Absence</b>	1,25	4,962	546	-8,66	-3,75	0,0001

La variabilité de SMN1 par rapport à SMN2 en absence de consanguinité entre père et mère est plus significative ( $P < 0,0001$ ) qu'en présence de consanguinité entre père et mère.

**Tableau X : La variabilité des nombres de copies de SMN1 et SMN2 en fonction de la consanguinité entre les grands parents maternels.**

CGPM	ES	t	ddl	IC <sub>95%</sub>		P
				BI	BS	
<b>Oui</b>	3,83	2,499	79	-17,20	-1,95	0,015
<b>Non</b>	1,23	4,700	561	-8,23	-3,38	0,000

L'impact de SMN1 sur SMN2 est plus significatif en absence de consanguinité entre les grands parents maternels qu'en l'existence de cette consanguinité ( $P < 0,0001$ ).

**Tableau XI : La variabilité des nombres de copies de SMN1 et SMN2 en fonction de la consanguinité entre les grands parents paternels.**

CGPP	ES	t	ddl	IC <sub>95%</sub>		P
				BI	BS	
<b>Oui</b>	3,18	1,760	84	-11,93	0,73	0,082
<b>Non</b>	1,27	5,007	556	-8,88	-3,87	0,000

La variation des copies SMN1 par rapport aux copies SMN2 en absence de consanguinité entre les grands parents paternels est plus significative qu'en présence de consanguinité grands parents paternels.

## 6 DISCUSSION

L'amyotrophie spinale constitue un problème majeur de santé publique de part sa mortalité et le manque de remède connu à ce jour.

Bien que le gène responsable de la SMA soit *SMN1*, *SMN2* est considéré comme un gène modificateur du phénotype d'où l'intérêt de notre étude de la distribution du nombre de copies de *SMN2*.

Il s'agissait en effet d'une étude transversale descriptive qui s'est déroulée à la FMOS et à la FAPH de Juillet 2010 à Juillet 2012. Au cours de cette période nous avons enrôlé 660 étudiants de nationalité Malienne âgés de 18ans ou plus et qui ont donné leur consentement éclairé de participation à l'étude en signant le formulaire de consentement.

Notre objectif était d'étudier la distribution du nombre de copies de *SMN2* dans ces deux facultés afin d'extrapoler nos résultats à la population générale mais aussi de comparer la variation de ce nombre de copies par rapport à celui de *SMN1*.

Bien qu'il existe plusieurs techniques de détermination du nombre de copies de *SMN*, nous avons utilisé pour cette étude la méthode de PCR quantitative (qPCR). Il s'agit d'une technique publiée par Anhuf et al en 2003[33], reprise par Chan et al. en 2004. Cette méthode a nécessité 600ng d'ADN de qualité supérieure par échantillon pour déterminer le nombre de copies de *SMN2*. La même technique a été utilisée dans d'autres études [34] [4] .

Les sujets de notre étude étaient âgés de 18 à 36 ans avec un âge moyen de 22 ans  $\pm 2,23$ .

Le sexe masculin a été prédominant avec 71% contre 29 % de femmes avec un rapport de masculinité égal à 2,4. . Bien que ce sexe ratio ne reflète pas la moyenne nationale, cette fréquence féminine se rapproche du taux de scolarisation des filles dans notre pays.

Au moins 12 groupes ethniques ont été répertoriés au cours de notre enquête. Les bambaras ont été les plus représentés avec 36,5%. Toutes les régions administratives ont été représentées avec une classe modale en faveur de Sikasso soit 31,8%. Ces résultats renforcent davantage notre choix pour la FMOS comme le site de notre étude avec sa diversité ethnique, extrapolable à la population générale malienne.

Nos sujets d'étude étaient des célibataires dans 97% des cas et mariés dans 3% des cas.

La notion de consanguinité a été rapportée par nos sujets d'étude entre le père et la mère dans 16% des cas. Ce taux de mariage consanguin entre premiers cousins est similaire à celui rapporté dans les pays d'Afrique du Nord tels que l'Égypte, l'Algérie et le Maroc mais reste inférieur à celui des pays du golfe (20%-30%). [35] Le taux de consanguinité varie d'une population à une autre en fonction de la religion, de la culture et de la géographie. [35] L'enclavement, la vie en milieu urbain ou rural, et les relations (l'hostilité ou la paix) avec les populations avoisinantes sont des facteurs influençant ce comportement social.

Les sujets de notre étude qui avaient zéro copie de *SMN2* représentaient 24%; 46% avaient une copie ; 28% avaient deux copies ; 1,9% avaient trois copies et plus. D'après la littérature le nombre de copies de *SMN2* varie entre zéro et trois dans la population générale en Europe, en Asie et aux Etats-Unis, avec approximativement 10-15% de sujets normaux ayant zéro copie de *SMN2*. [36] [36] Comparée aux données de distribution du nombre de copies de *SMN1* dans la population malienne, notre étude révèle une distribution inverse du nombre de copies de *SMN2* par rapport à *SMN1*. Cette tendance est retrouvée dans les pays à faible nombre de copies de *SMN1* qui se retrouvent avec des nombres de copies de *SMN2* élevés. [4] [5] Le rôle de *SMN2* dans la pathogénicité des maladies reste litigieux. Certains pensent que la délétion ou la mutation de *SMN2* ne cause aucune maladie. . Cependant, les chercheurs sont unanimes sur le fait que *SMN2* est un modificateur du phénotype de la SMA. Le nombre bas de copies de *SMN2* dans la population malienne pourrait s'expliquer par le fait que l'absence ou le taux faible de SMA aurait conduit à une extinction progressive sur plusieurs centaines d'années du gène, puisque n'ayant aucun rôle. Une autre explication pourrait être la similarité entre *SMN1* et *SMN2* qui ne diffère que par un seul nucléotide C>T. un phénomène complexe appelé conversion de gène par méthylation du site C>T pourrait conduire à une transformation de *SMN2* en *SMN1*, expliquant la variabilité de leur nombre de copies chez le même sujet.

**Tableau XII : Nombre de copies de SMN2 dans la population générale(Afrique).**

Copies <i>SMN2</i>	Yoruba(Nigéria)		Luhya (Kenya)		Mali (n=523)	
	n=120		n=120			
<b>0</b>	33	27,5%	23	19%	125	24%
<b>1</b>	66	55%	53	44%	241	46%
<b>2</b>	21	17,5%	38	32%	147	28%
<b>≥3</b>	-		6	5%	10	2%

Selon une récente étude réalisée au NIH sur des échantillons de sang de 120 Yoruba(Nigéria) et de 120 Luhya(Kenya), on constate que la grande majorité de ces populations (100% pour les yoruba, 95% pour les Luhya) ont un nombre de copies de *SMN2* compris entre zéro et deux copies, ce qui se rapproche de nos résultats( 98%) malgré la différence de tailles d'échantillons.

**Tableau XIII : Nombre de copies de SMN2 dans la population générale(Europe).**

Copies <i>SMN2</i>	Allemagne (n=100)		Pologne (n=240)		Mali (n=523)	
	Feldkotter et al(2002)		Maria et al(2009)			
<b>0</b>	9	9%	-		125	23,9%
<b>1</b>	38	38%	4	1,7%	241	46,1%
<b>2</b>	48	48%	50	20,8%	147	28,1%
<b>3et plus</b>	5	5%	186	77,5%	10	1,9%

On constate une similarité avec l'étude réalisée en Allemagne où la quasi-totalité des sujets(95%) ont un nombre de copies de *SMN2* compris entre zéro et deux, contrairement aux résultats obtenus en Pologne avec Maria et al [5] où plus de la moitié des sujets(77,5%) ont un nombre de copies supérieur ou égal à trois.

Nos résultats analytiques ont porté sur l'influence de la variation de *SMN1* sur *SMN2* selon le genre, dans l'ethnie et dans la consanguinité .Nous avons constaté que:

l'impact du gène *SMN1* sur le gène *SMN2* est plus marqué chez les hommes que chez les femmes  $P < 0,0001$  et que l'influence de la variabilité de *SMN1* sur *SMN2* dans l'ethnicité est beaucoup plus accentuée chez les Bamanan avec un  $p < 0,0001$  suivis des dogons et des sénoufos avec  $p < 0,05$ .

Quant aux ethnies Peulh, Sarakolé, Sonrhäi, Bobo et autres ethnies (Tamacheq,Bozo, Mossi,Gbandjé,Koyaka) ,la variation du nombre de copies de *SMN1* par rapport à *SMN2* est probablement semblable ( $P > 0,05$ ).

La variabilité de *SMN1* par rapport à *SMN2* en absence de consanguinité entre père et mère est plus significative ( $P < 0,0001$ ) qu'en présence de consanguinité entre père et mère.

#### **Contraintes de notre étude :**

Les difficultés rencontrées au cours de notre étude furent de plusieurs ordres :

Difficulté d'ordre financière consistant en un retard de déblocage des fonds.

Difficulté d'ordre technique consistant d'une part à la rupture de matériel aux labos et sur les lieux du prélèvement ralentissant ainsi le travail, d'autre part à la perte de certains échantillons soit par perte de sticker soit par extraction blanche (suite à une insuffisance de la quantité de sang prélevé).

## **7. CONCLUSION :**

Nous avons réalisé une étude transversale descriptive à la FMOS/FAPH dans le but de déterminer le nombre de copies de *SMN2* aussi bien que sa distribution dans la population estudiantine de la FMOS et de la FAPH.

Les points saillants qui ressortent de notre étude sont que :

La consanguinité entre le père et la mère représentait 16%.

Les bambaras ont constitué le groupe ethnique le mieux représenté avec 36,5%.

Les nombres élevés de copies de *SMN2* ont été rencontrés à Kayes (5%), Ségou (4%), Sikasso (3%) et Mopti (2%).

A travers nos résultats analytiques, nous avons constaté une corrélation entre les gènes *SMN1* et *SMN2* comparée au genre, à la consanguinité et l'ethnie (bamanan, dogon, senoufo)  $P < 0,0001$ .

Cette étude descriptive observationnelle au-delà de son originalité a révélé des différences dans la distribution du nombre de *SMN2* dans la population et dans la variabilité de *SMN2* par rapport *SMN1* comparée aux autres populations étudiées. Des études analytiques biocliniques plus poussées permettront de mieux comprendre ces nouvelles découvertes et leur implication dans la physiopathologie de la SMA et son traitement.

## **8. RECOMMANDATIONS :**

### **Aux autorités politiques et sanitaires:**

- Développer l'axe de coopération bilatéral et multilatéral entre les instituts de recherche du Mali et les partenaires étrangers.
- Intensifier la recherche sur les pathologies neurogénétiques en renforçant la collaboration entre le Ministère de l'enseignement supérieur et celui de la santé.
- Créer un centre de recherche de dépistage de diagnostic et de suivi des maladies neurogénétiques.
- Mettre en place un système d'IEC pour le dépistage prénuptial à la recherche d'exposition probable à des pathologies génétiques récessives.

### **Aux chercheurs**

Conduire une étude à grande échelle sur le nombre de copies *SMN2* afin de mieux cerner les raisons de la faiblesse du nombre de copies de *SMN2* dans la population malienne (facteurs génétiques modifiants).

.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Z.Souirti, et al., *Amyotrophies Spinales Progressives*. Amether, 2009. **1**(1): p. 21.
2. Zaldivar, T., et al., *Evidence of reduced frequency of spinal muscular atrophy type I in the Cuban population*. Neurology, 2005. **65**(4): p. 636-8.
3. Lumaka, A., et al., *Werdnig-Hoffmann disease: report of the first case clinically identified and genetically confirmed in central Africa (Kinshasa-Congo)*. Genet Couns, 2009. **20**(4): p. 349-58.
4. Feldkotter, M., et al., *Quantitative Analyses of SMN1 and SMN2 Based on Real-Time LightCycler PCR: Fast and Highly Reliable Carrier Testing and Prediction of Severity of Spinal Muscular Atrophy* Am. J. Hum., 2002. **70**: p. 368.
5. Jedrzejowska, M., et al., *Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease*. Acta Biochim Pol, 2009. **56**(1): p. 103-8.
6. Professeur, O., *Neuroanatomie fonctionnelle*. 2007: p. 82.
7. Cailloce, D. *Anatomie physiologie du système nerveux*. 2011; Available from: <http://docsamu.info/doc/ifasn2011.pdf>.
8. Hasboun, D. *Neuroanatomie*. 2006-2007; Available from: [Http://www.chups.jussieu.fr/polys/eia\\_neuro/morpho.pdf](Http://www.chups.jussieu.fr/polys/eia_neuro/morpho.pdf).
9. I, L. *Le système nerveux: anatomie*. Available from: <http://www.infirmiers.com/pdf/anatomie-systeme-nerveux.pdf>.
10. *Anatomie du système nerveux*. [cited 2012 20 avril]; Available from: <http://www.winsos.net/~ninie/fichiers/neuro/anat.pdf>.
11. WERDNIG, G., *Two early infantile hereditary cases of progressive muscular atrophy simulating dystrophy, but on a neural basis* Arch. psychiatr. , 1891. **22**: p. 481.

12. HOFFMANN, J., *Über progressive neurotische Muskelatrophie* Arch. Psychiatr. Nervenkr, 1889. **20**: p. 673.
  13. SEVESTRE, M., *Paralysie flasque des quatre membres et des muscles du tronc (sauf le diaphragme) chez un nouveau-né* Bull. Soc. Pédiatr, 1899. **1**: p. 13.
  14. J, C. and W.S.A. K., *Amyotonia congenita* Brain, 1908. **31**(1).
  15. 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**: p. 108.
  16. WOHLFART, G., J. FEX, and L. ELIASSON *Hereditary proximal spinal muscular atrophy : a clinical entity simulating progressive muscular dystrophy.* Acta Psychiatr. Neurol, 1955. **30**: p. 406.
  17. KUGELBERG, E. and L. WELANDER, *Familial neurogenic (spinal) muscular atrophy simulating ordinary proximal dystrophy* Acta Psychiatr. Scand, 1954. **29**(42).
  18. Brandt, S., *Werdnig-Hoffmann's infantile progressive muscular atrophy : clinical aspects, pathology, heredity and relation to Oppenheim's amyotonia congenita and other morbid conditions with laxity of joints or muscles in infants ».* Ejnar Munksgaard, Copenhagen.
  19. ZERRES, K. and S.S. RUDNIK, *Spinal muscular atrophies.* Emery and Rimoin's principales and practice of medical genetics, 1996. **2**(113): p. 2403.
  20. Munsat , T. *International SMA Collaboration in Neur. Dis. .* 1991.
  21. MILADI, L., *Amyotrophies spinales infantiles. Etude clinique, pronostic, indications thérapeutiques et résultats : à propos de 77 cas dont 25 ont subi une arthrodèse rachidienne étendue* in, Paris V. 1986. p. 95
  22. Moosa, A. and A. Dawood, *Spinal muscular atrophy in african children.* Neuropediatrics, 1990. **21** p. 31
  23. PEARN , J., M.D. GARDNER, and J. WILSON *A clinical study of chronic childhood spinal muscular atrophy. A review of 141 cases.* J. Neurol. Sci, 1978
- 38**: p. 37.

24. ABMM, *Amyotrophie spinale*. 2005: Belgique.
25. Corcia, P., *Génétique des maladies du motoneurone*. revue neurol, 2008. **164**: p. 130.
26. Bouhouche, A., et al., *High incidence of SMN1 gene deletion in Moroccan adult-onset spinal muscular atrophy patients*. J Neurol, 2003. **250**(10): p. 1209-13.
27. Lefebvre, S., et al., *Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene*. Cell, 1995. **80**(1): p. 155-65.
28. TAYLOR, J., et al., *Correlation of SMNt and SMNc gene copy number with age of onset and survival in spinal muscular atrophy* Eur. J. Hum. Genet, 1998. **6**: p. 74.
29. Vaslasco , E., et al., *Molecular analysis of the SMN and NAIP genes in spanish spinal muscular atrophy (SMA) families and correlation between number of copies of cBCD541 and SMA phenotype* Hum. Mol. Genet, 1996. **2**(5): p. 263.
30. Chkhartishvili, D. and G. Natriashvili, *The role of electromyography in children with spinal muscular atrophy phenotype*. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine / Clinical Neurophysiology  
2008. **119**: p. 65.
31. SERRATRICE, G., J. PELISSIER, and J. POUGET, *Les maladies neuromusculaires*. Masson ed. 1994, Paris. 232
32. Darlise, D., C. Stephanie, and K. Eric B, *Genetic conversion of an SMN2 gene to SMN1: A novel approach to the treatment of spinal muscular atrophy*. Experimental cell research, 2008. **314**: p. 886.
33. Anhuf, D., et al., *Determination of SMN1 and SMN2 copy number using TaqMan technology*. Hum Mutat, 2003. **22**(1): p. 74-8.
34. Abbaszadegan, M.R., et al., *Gene dosage analysis of proximal spinal muscular atrophy carriers using real-time PCR*. Arch Iran Med, 2011. **14**(3): p. 188-91.
35. Tadmouri, G.O., et al., *Consanguinity and reproductive health among Arabs*. Reprod Health, 2009. **6**: p. 17.

36. Sugarman, E.A., et al., *Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens*. Eur J Hum Genet, 2012. **20**(1): p. 27-32.

# ANNEXES

## ANNEXE I

### Questionnaire

Etude des sujets porteurs sains de l'amyotrophie spinale à la FMPOS, Université de Bamako & Instituts nationaux de la santé des Etats- Unis d'Amérique (NIH) /NINDS/NGB

Nom et qualification de l'investigateur associé:

Date:

Sticker:

Numéro d'identification :

#### 1- Informations personnelles:

Q1. Date de naissance:

Q2. Age:

Q3. Sexe:

Q4. Ethnie:

Q5. Statut matrimonial:

1) Célibataire  oui  non

2) Marié (e)  oui  non

3) Divorcé (e)  oui  non

Q6. Classe fréquentée à la FMPOS: S'il vous plait, encerclez le numéro correspondant

Medicine I    II    III    IV    V    VI

Pharmacy I    II    III    IV    V    VI

Q7. Région administrative d'origine: S'il vous plait, encerclez le numéro correspondant

I II III IV V VI VII VIII

**Q8. Village ou ville natal (e):**

**Q9. Numéro de téléphone à domicile:**

**Q10. Numéro de téléphone portable:**

**Q11. Avez-vous eu des enfants?**  oui  non *Si oui, combien:*

**Q12. Consanguinité entre le père et la mère:**  oui  non

**Q13. Consanguinité entre le grand-père maternel et la grand-mère maternelle:**  oui   
non

**Q14. Consanguinité entre le grand-père paternel et la grand-mère paternelle :**  oui   
non

**2- Antécédents médicaux:**

**Q15. Maladie cardiaque**  oui  non *Si oui, préciser:*

**Q16. Hypertension artérielle**  oui  non

**Q17. Diabète**  oui  non *Si oui, préciser:*

a= Type1                      b= Type2                      c= Je ne sais pas

**Q18. Maladie thyroïdienne**  oui  non *Si oui, préciser:*

a= Hypothyroïdie              b= Hyperthyroïdie              c= Je ne sais pas

**Q19. Accès palustre grave et compliqué**  oui  non *Si oui, nombre de crises par an:*

**Q20. Accès palustre simple**  oui  non *Si oui, nombre de crises par an:*

**Q21. Hyperthermie maligne**  oui  non *Si oui, préciser:*

**Q22. Trait drépanocytaire**  oui  non

Q23. Cancer  oui  non *Si oui, préciser:*

Q24. Anémie non hémorragique  oui  non

Q25. Fausses couches  oui  non

Q26. Migraine  oui  non

Q27. Epilepsie  oui  non

**3- Antécédents médicaux familiaux:**

Q28. Diabète  oui  non

Q29. Maladie thyroïdienne  oui  non *Si oui, préciser:*

Q30. Accès palustre grave et compliqué  oui  non

Q31. Hyperthermie maligne  oui  non *Si oui, préciser:*

Q32. Cancer  oui  non *Si oui, préciser:*

Q33. Trait drépanocytaire  oui  non

Q34. Anémie non hémorragique  oui  non

Q35. Maladie cardiaque  oui  non *Si oui, préciser:*

Q36. Hypertension artérielle  oui  non

Q37. Fausses couches  oui  non

Q38. Epilepsie  oui  non

Q39. Migraine  oui  non

Q40. Maladie de Parkinson  oui  non

Q41. Ataxie (problème de coordination des mouvements volontaires)  oui  non

Q42. Troubles mentaux  oui  non *Si oui, préciser:*

Q43. Troubles visuels  oui  non *Si oui, préciser:*

a=Cécité crépusculaire      b= glaucome      c= autres

Q44. Surdité  oui  non *Si oui, préciser:*

#### 4- Autres informations utiles:

Q45. Avez-vous des frères et sœurs? /\_/\_/

Q46. Avez-vous eu des enfants mort-nés?  oui  non *Si oui, préciser:*

Q47. Avez-vous eu un enfant décédé avant l'âge de trois (3) ans?  oui  non *Si oui, préciser:*

*Note: De Q48   Q65, tu seras demandé(e)   fournir des informations sur tes parents et grands-parents.*

**Mère**

**Père**

Q48. Langue maternelle:

Q57. Langue maternelle:

Q49. Ethnie:

Q58. Ethnie:

Q50. Village ou ville natal (e):

Q59. Village ou ville natal (e):

**Grand-mère maternelle**

**Grand-mère paternelle**

Q51. Langue maternelle:

Q60. Langue maternelle:

Q52. Ethnie:

Q61. Ethnie:

Q53. Village ou ville natal (e):

Q62. Village ou ville natal (e):

**Grand-père maternel**

**Grand-père paternel**

Q54. Langue maternelle:

Q63. Langue maternelle:

Q55. Ethnie:

Q64. Ethnie:

**Q56.** Village ou ville natal (e):

**Q65.** Village ou ville natal (e):

*Note: S'il vous plait, ne répondez pas si vous ne connaissez pas la réponse aux questions Q66 à Q69 dans la section 5*

**5- Paramètres mesurables:**

**Q66.** Taille:

**Q67.** Poids:

**Q68.** Indice de masse corporelle:

**Q69.** Tension artérielle:

*Note: S'il vous plait, ne répondez à aucune question de Q70 à Q73 dans la section 6.*

**6. Résultats des tests génétiques:**

**Q70.** Test des sujets porteurs sains de SMA :  oui  non

**Q71.** Test des sujets porteurs du trait de la drépanocytose  oui  non

**Q72.** Nombre de copies du gène *SMN1* /\_/\_/

**Q73.** Nombre de copies du gène *SMN 2* /\_/\_/

Signature du ou de la participant (e) \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Signature du témoin \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Signature de l'investigateur principal \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

## ANNEXE III

### Liste des tableaux

<b>Tableau I :</b> Distribution des étudiants inscrits aux facultés de médecine, d'odontostomatologie et de pharmacie en fonction de leurs nationalités en 2010.....	28
<b>Tableau II:</b> La répartition de la population d'étude en fonction de la consanguinité entre le père et la mère .....	41
<b>Tableau III:</b> La répartition de la population d'étude en fonction de la consanguinité entre GPM et GMM .....	41
<b>Tableau IV :</b> La répartition de la population d'étude en fonction de la consanguinité entre GPP et GMP .....	42
<b>Tableau V :</b> La répartition de la population d'étude en fonction du nombre de copies de <i>SMN2</i> .....	42
<b>Tableau VI :</b> La distribution du nombre de copies de <i>SMN2</i> en fonction, du sexe, de l'ethnie, de la consanguinité entre le père et la mère, entre le grand père maternel.....	44
<b>Tableau VII :</b> La variabilité des nombres de copies de <i>SMN1</i> et <i>SMN2</i> en fonction du genre. ....	47
<b>Tableau VIII :</b> La variabilité des nombres de copies de <i>SMN1</i> et <i>SMN2</i> en fonction de l'ethnie.....	48
<b>Tableau IX :</b> La variabilité des nombres de copies de <i>SMN1</i> et <i>SMN2</i> en fonction de la consanguinité entre le père et la mère. ....	49
<b>Tableau X :</b> La variabilité des nombres de copies de <i>SMN1</i> et <i>SMN2</i> en fonction de la consanguinité entre les grands parents maternels.....	49
<b>Tableau XI :</b> La variabilité des nombres de copies de <i>SMN1</i> et <i>SMN2</i> en fonction de la consanguinité entre les grands parents paternels.....	50
<b>Tableau XII :</b> Nombre de copies de <i>SMN2</i> dans la population générale(Afrique). ....	53
<b>Tableau XIII :</b> Nombre de copies de <i>SMN2</i> dans la population générale(Europe). ....	53

## ANNEXE IV

### Liste des figures

<b>Figure 1:</b> La répartition du système nerveux [4].....	3
<b>Figure 2:</b> Le neurone [5] .....	5
<b>Figure 3:</b> La répartition fonctionnelle du neurone [5] .....	6
<b>Figure 4:</b> La jonction entre deux neurones[5].....	7
<b>Figure 5 :</b> Le système nerveux central [5] .....	9
<b>Figure 6:</b> Le cerveau [5].....	10
<b>Figure 7:</b> La coupe frontale du cerveau [5].....	11
<b>Figure 8:</b> La coupe sagittale du cerveau [5].....	13
<b>Figure 9:</b> La coupe horizontale de la moelle[9] .....	15
<b>Figure 10:</b> Le schema représentatif des méninges.[7] .....	16
<b>Figure 11:</b> vue antérieure du tronc cérébrale [6].....	18
<b>Figure 12 :</b> Transmission génétique de la SMA .....	22
<b>Figure 13 :</b> Le site d'étude (source IGM) .....	27
<b>Figure 14 :</b> Détermination du nombre de copies de <i>SMN 2</i> au NIH.....	34
<b>Figure 15 :</b> Détermination du nombre de copies de <i>SMN 2</i> au NIH.....	35
<b>Figure 16:</b> La répartition de la population d'étude selon la catégorie d'âge.....	38
<b>Figure 17:</b> La répartition de la population d'étude selon le genre. ....	39
<b>Figure 18 :</b> La répartition de la population d'étude selon l'ethnie.....	39
<b>Figure 19:</b> La répartition de la population d'étude selon le statut matrimonial.....	40
<b>Figure 20:</b> La répartition de la population d'étude selon la région administrative d'origine .	40
<b>Figure 21 :</b> La répartition de la population d'étude en fonction des nombres de copies de <i>SMN1</i> et de <i>SMN2</i> .....	43
<b>Figure 22 :</b> La répartition du nombre de copies de <i>SMN2</i> en fonction de la région administrative d'origine des sujets d'étude.....	46

## **Fiche signalétique**

---

**Nom :** BAGAYOKO

**Prénom :** KOUMBA

**Titre de la thèse :** DISTRIBUTION DU NOMBRE DE COPIES DU GENE DE LA SURVIE DU MOTONEURONE (SMN) 2 DANS LA POPULATION MALIENNE.

**Année :** 2012-2013

**Ville / Pays de soutenance :** Bamako / MALI

**E-mail:** [koumbabaga@yahoo.fr](mailto:koumbabaga@yahoo.fr) ; Tel : (223)76037331, (223)63666850

**Nationalité :** MALIENNE

**Lieu dépôt :** Bibliothèque faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS)

**Secteur d'intérêt :** NEUROGENETIQUE, SANTE PUBLIQUE

### **Résumé :**

Nous avons réalisé une étude transversale descriptive sur la distribution du nombre de copies de *SMN2* chez 660 étudiants de la FMOS et de la FAPH qui s'est déroulée de Juillet 2010 à Juillet 2011 à la FMOS/FAPH.

Les sujets de notre étude avaient zero a deux copies de *SMN2* dans 98% des cas et trois copies de *SMN2* dans les 2% des cas restants. Parmi les 12 groupes ethniques répertoriés, les Bamanans ont été majoritairement représenté avec 36,5%. Toutes les régions administratives ont été représentées avec une classe modale en faveur de Sikasso soit 31,8%. La notion de consanguinité a été rapportée par nos sujets d'étude entre leur père et leur mère dans 16% des cas. Nous avons constaté que l'impact du gène *SMN1* sur le gène *SMN2* était plus marqué chez les hommes que chez les femmes ( $P < 0,0001$ ) et que l'influence de la variabilité de *SMN1* sur *SMN2* dans l'ethnicité est beaucoup plus accentuée chez les Bamanans avec un  $p < 0,0001$  suivis des dogons et des sénoufos avec  $p < 0,05$ .

Cette étude descriptive observationnelle au-delà de son originalité, permettra la réalisation d'études analytiques cliniques pour mieux caractériser les maladies neurogénétiques.

**Mots clés :** Distribution, Gène *SMN2*, Nombre de copies, Consanguinité, Ethnie.

## **Serment d'Hippocrate**

En présence des maîtres de cette faculté et de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

***JE LE JURE***