

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET
DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO (U.S.T.T-B)



FACULTÉ DE MÉDECINE ET
D'ODONTOSTOMATOLOGIE (FMOS)

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2020 – 2021

N :/

TITRE

**ASPECTS CLINIQUES ET GENETIQUES DES
AMYOTROPHIES SPINALES PROGRESSIVES
DANS LE SERVICE DE NEUROLOGIE DU CHU
POINT "G"**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le .../.../ 2022 devant la

Faculté de Médecine et d'odontostomatologie par

Mlle AISSATA S TOURE

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

JURY

PRESIDENT : Professeur Cheick Oumar GUINTO

MEMBRE : Docteur Lassana CISSE

CO-DIRECTEUR : Docteur Guida LANDOURE

DIRECTEUR : Professeur Boubacar TOGO

DEDICACES

DEDICACES

Au nom d'Allah

Je rends grâce et dédie ce travail à **Allah** le tout puissant, le tout miséricordieux, le très miséricordieux, le tout clément, l'omniprésent, le seigneur de l'univers de m'avoir prêté longue vie et de m'avoir donné la chance et le courage d'arriver au bout de ce travail. Que ton nom soit glorifié !

Je dédie cette thèse

A la mémoire de ma mère **Nènè Diarra** « Nè », à mon père **Siaka Touré** dont le mérite, les sacrifices et les qualités humaines m'ont permis de vivre ce jour.

A toi mère « **Nè** » qui a souffert pour nous donner la meilleure des éducations, cette dédicace ne signifie en rien au vu de ce que je ressens au plus profond de mon cœur. Malgré les difficultés rencontrées tu as fait preuve d'amour et de tolérance envers nous. Je tiens à te remercier pour le combat mené pour notre avenir. Ce travail est le tien. Reçois ici l'expression de ma profonde gratitude. Qu'Allah le tout puissant t'accueille dans son paradis. Amen !

A toi cher père, **Siaka Touré**. Aucune dédicace ne saurait exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Merci pour les efforts fournis nuit et jour pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Trouve ici l'expression de ma très haute considération. Puisse Allah t'accorder santé, bonheur, quiétude d'esprit, et longévité pour qu'on puisse profiter de ta présence aussi longtemps que possible. Amen !

A mes chers(e) frères et sœur Issa Doumbia, Cheick Oumar Touré et Fatoumata Touré, aucune dédicace ne peut exprimer profondeur des sentiments fraternels et d'attachement que j'éprouve à votre égard. Je vous dédis ce travail en témoignage de mon amour et de ma profonde affection pour vous. Qu'Allah fortifie d'avantage le lien sacré qui nous unis.

A mon oncle **Sory Touré** « Babba » cher oncle je ne cesserai jamais de remercier pour ta générosité et ta bienfaisance, je te dédis ce travail avec tous mes vœux de bonheur, santé et longévité. Tu as toujours été présent pour me soutenir à chaque moment des difficultés. Ton soutien sur tous les plans ne m'a jamais manqué. Je ne saurai quel mot utilisé pour exprimer ma satisfaction en ton égard. Ce travail est le résultat de ton précieux soutien. Que le tout puissant te garde aussi longtemps auprès de nous.

A ma grand-mère feu **Lala Traoré** c'est avec beaucoup d'émotions que je me souviens de ces merveilleux moments que nous avons vécus ensemble. Sans nul doute tu as pleinement joué ton rôle de grand-mère et même au-delà ; tu as toujours été là pour moi, tu m'as toujours priorisé ; hélas tu es partie sans voir ce jour, repose en paix grand-mère. Qu'Allah t'accueille dans son paradis. Amen !

A mon grand-père **Drissa Diarra** cher grand-père, je tiens à te remercier pour ton conseil d'encouragement, ta bénédiction, tes propos apaisants et tous les soutiens que tu m'as apportés au cours de mes études.

A mes tantes Maïmouna Touré, Fatoumata Touré, Diko Touré, feu Awa Diarra, Oumou Diarra, Maimouna Diarra, kadiatou Diarra, Adame Cissé, Adjara Cissé, Mariame Cissé, Assétou Diakité, Geneviève Ky, Adjara Konaté. Très chères tantes je vous remercie infiniment pour avoir balisé le terrain à travers vos bénédictions. Ce travail est également le fruit de vos conseils. Recevez ici l'expression de ma gratitude. Puisse Allah vous prêter une longue vie.

A mes cousins et mes cousines : Thaïfouré Touré, Zoubairou Touré, Seydou Touré, Ousmane Touré, Idrissa Touré, Habibatou Touré, Fatoumata Touré, Alhassane Touré, Aicha Touré, Assétou Touré, Mami Sylla, Mami Bah, Mohamed Bah, Awa et Adame Camara sans oublier les autres. Chers(e) cousins et cousines. Merci pour votre accompagnement permanent et votre aide dont j'ai toujours bénéficié. Que le tout puissant vous préserve de tout mal, vous prête longue vie dans la bonne santé

REMERCIEMENT

REMERCIEMENT

A l'issu de ce modeste travail, je remercie Dieu pour m'avoir donné la force et la patience pour mener à terme ce travail.

Mes remerciements :

Au Pr. Cheick Oumar Guinto : notre illustre maître, plus que des leçons de neurologie et de médecine, ce sont des leçons de la vie que vous nous avez prodiguées. Merci pour votre façon exceptionnelle de transmettre le savoir, qu'Allah vous accorde une très longue carrière et une plus longue vie.

A Dr. Guida Landouré : votre modestie, votre sagesse, votre sens élevé du devoir, votre ouverture d'esprit et votre spiritualité font de vous un mentor exceptionnel. Merci Cher maître de m'avoir accepté parmi vos élèves, de m'avoir offert l'opportunité de découvrir l'immense domaine qui est la Neurogénétique. Qu'Allah vous récompense et vous garde longtemps parmi nous afin que nous puissions profiter de votre lumière.

A Dr. Bocoum Abdoulaye : En plus d'être un encadreur tu as été un grand frère exemplaire pour moi, Merci de ta disponibilité sans faille qui n'a jamais fait défaut, tes conseils, encouragements et tes mots dissipant mes maux et stress, ta bienveillance, ta générosité à mon égard. Je te souhaite plein de succès dans tout ce que tu entreprend. Trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Dr. Yalcouye Abdoulaye : Ton apport combien précieux à la réalisation de ce travail. Sans ton aide, ce travail n'aurait certainement pas vu le jour. Merci de ta disponibilité et de m'avoir prêté ton ordinateur quand j'en avais le plus besoin. Qu'Allah te rétribue avec la meilleure des retributions.

Aux Dr. Oumou Traoré et Dr. Alassane Baneye Maïga : Soyez remerciés pour toute aide que m'avez apportée au cours de la réalisation de ce travail.

A Mahamadou Kotiombé dit « Kotch » : Depuis la deuxième année médecine où nous nous connaissons pour la première fois au staff de notre responsable de classe Modibo Keita dit « Vanero », jusqu'en Neurologie, en passant par APS/IFMSA où tu étais membre du bureau de SCORA, tu as toujours répondu présent face à ton devoir j'ai toujours été impressionné par ton dévouement dans ton travail. Nous nous sommes entre-aidés dans l'intérêt des patients en posant souvent des diagnostics qu'on n'imaginait pas être capable et surmonté beaucoup de difficultés ensemble. Merci de m'avoir fait découvrir les astuces de l'informatique facilitant la rédaction de ce travail Je te souhaite plein de succès dans ta carrière.

A toute l'équipe de Neurogénétique : Pr Guinto Cheick Oumar, Pr Mahamadou Traore, Pr Souleymane Coulibaly, Dr Guida Landouré, Dr Samassékou Oumar, Dr Seybou H Diallo, Dr Coulibaly Thomas, Dr Sango Hammadoun A, Dr Coulibaly Souleymane dit Papa, Dr Diallo

Salimata, Dr Cissé Lassana, Dr Diarra Salimata, Dr Taméga Abdoulaye, Dr Yalcouyé Abdoulaye, Dr. Bocoum Abdoulaye, Dr Dembélé Mohamed Emile, Dr Alassane Baneye Maïga, Dr Oumou Traoré, Dr Cheick Abdel Kader Cissé, Dr Cheick Oumar Sidibé, Allaye Abary Bocoum, Kadidiatou Diallo, Salia Bamba, Issouf Ballo: avec vous, j'ai saisi tout le sens du travail en équipe. Merci pour votre soutien. Notre collaboration a été riche d'enseignements et d'expériences.

A mes encadreurs au service de Neurologie et du laboratoire Neurogénétique du CHU Point G : Dr Zaynab Koné, Dr Karambé Mamadou, Dr. Sissoko Adama, Dr. Coulibaly Thomas, Dr. Coulibaly Toumany, Dr Samba Dijmdé, Vous êtes des maitres exemplaires. Votre rigueur dans le travail, votre sens d'orateurs et votre synergie dans le travail font de vous deux affluents qui se jettent dans le même fleuve. Chers maitres veuillez recevoir toute ma reconnaissance. Merci de m'avoir accueilli à bras ouvert dans la grande famille de la Neurologie et d'avoir fait de mon séjour l'un des plus marquants, ce travail est tout aussi le vôtre.

A tous mes ainés médecins en spécialisation de Neurologie (DES). En plus des leçons de la neurologie, à côté de vous, j'ai appris celles de la vie. Merci pour les conseils et critiques qui n'étaient prodigués que dans les seuls buts de m'améliorer. Qu'Allah vous assistes dans vos différentes carrières. Amine !

A mes collègues doctorants au service de Neurologie : Moussa Ziguimé, Mahamadou Kotiombé Moussa Ali Sangaré, Ibrahim Guindo, Samuel Ephrata, Aly Souleymanou, Linda Fotsa, et Sounkalo Koné. Merci pour cette convivialité dont vous avez fait preuve. Chacun m'en a apporté à sa façon. Bonne chance à vous pour le reste à venir.

A mes amis et connaissances

Aminata Touré, Fatoumata Coulibaly, Aiccha Fomba, Niagali Sgara, Nafisatou Drabo, Odile, Fatoumata Doumbia, Nehemi Ackpaki, Soumaila Maiga, fily sissoko, Assitan Coulibaly, Zaynab Touré, Fatoumata Doumbia, Aissata Sanogo, Adaou Walet Abidine, Mariam Traoré, Koudeidja Camara, Aissata Sangaré dite « **Ina** », Ely Togo, Boissé Traoré, Fouseyni Kané, Aboubakar Sadik Koné. Que de bons souvenirs. Merci pour votre soutien, votre compréhension et votre amitié certaine. Il me serait difficile de vous citer tous, vous êtes dans mon cœur, affectueusement

A tous mes cadets et externes

A tout le personnel du service de neurologie du CHU du point G : infirmiers, aides-soignants et techniciens de surface, merci d'avoir fait de cet environnement de travail commun une famille où l'on se sent comme chez soi.

A tout le personnel du CHU Point-G.

A mes enseignants du premier cycle et du second cycle Jean Jacques Rousseau, du lycée Notre Dame du Niger et de la FMOS : Ce travail est aussi le vôtre. Merci pour la qualité de l'enseignement que j'ai reçu de votre part. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance.

A L'association Amicale pour la Promotion de la Santé au Mali (APS-Mali)

A tous les UNESCOSIENS de la FMOS/FAPH

A l'Association Santé Plus Commune VI de Bamako

A la 11ème Promotion du numerus clausus section Médecine « Feu Gangaly Diallo »

Aux patients sans qui nous ne serions pas là aujourd'hui ainsi qu'à leurs familles.

A ceux qui luttent tous les jours contre la maladie. La guérison est rarement celle que l'on attend.

A tous ceux dont j'ai croisé la route pendant mon cycle, petits et grands. C'est votre contact qui m'a façonné et me façonne encore.

A tous ceux dont les noms n'ont pas été cités mais qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY :

Professeur Cheick Oumar Guinto

- **Professeur titulaire de Neurologie à la FMOS ;**
- **Vice président de la ligue malienne contre l'épilepsie ;**
- **Président de la Société Malienne de Neurologie ;**
- **Membre de la société Africaine de neurologie**
- **Membre fondateur de la Société Malienne de Neurosciences ;**
- **Membre du Consortium Human Heredity and Health in Africa;**
- **Ex responsable de l'enseignement de la neurologie à la FMOS ;**
- **Ex coordinateur du DES de Neurologie ;**
- **Ancien Chef du Service de Neurologie au CHU du Point "G";**

Cher Maitre,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider ce jury de these. Nous avons été fascinés par votre rigueur scientifique, vos qualités humaine et pédagogique qui font de vous un enseignant modèle. Merci de nous avoir acceptés parmi vos élèves, plus qu'un maître vous avez su être un père. Vous êtes un modèle de maître que tout élève aspire avoir. Merci pour la confiance que vous avez placée en nous en nous acceptant dans le service de Neurologie et particulièrement dans l'équipe de neurogénétique.

Recevez ici cher maître nos sincères remerciements et notre profonde admiration.

A NOTRE MAITRE ET JUGE :

Docteur Lassana Cissé

- **Neurologue Epileptologue**
- **Praticien hospitalier à l'hôpital Nianankoro Fomba de Segou**
- **Ancien Interne des hôpitaux**

Cher maitre nous avons été emus par votre humilité, votre simplicité et votre disponibilité.

Votre esprit d'équipe et votre aimabilité font de vous un neurologue modele. Facile d'accès et d'abord, nous avons très vite apprécié vos qualités hautement Humaines.

Cher maitre, veuillez recevoir nos sinceres remerciements.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE :

Docteur Guida Landouré

- **Spécialiste en Neurogénétique (MD, PhD) ;**
- **Praticien hospitalier au CHU du Point "G"**
- **Maitre-assistant à la FMOS ;**
- **Investigateur principal de l'étude sur les pathologies neurologiques Héréditaires au Mali ;**
- **Secrétaire général de la Société Malienne de Génétique Humaine ;**
- **Membre de la Société Malienne de Neurologie ;**
- **Membre de la Société Malienne de Neurosciences ;**
- **Membre de la Société Africaine de Génétique Humaine ;**
- **Membre de la Société Américaine de Génétique Humaine ;**
- **Membre du consortium Human Hereditary and Health in Africa;**
- **Membre du Réseau International des Maladies Rares ;**

Cher Maitre,

nous avons été impressionnés par votre abord facile, votre disponibilité. Votre passion pour la recherche, pour la neurologie et tout simplement pour la neurogénétique font de vous un chercheur modèle. Votre modestie, votre générosité, votre esprit d'équipe, votre attachement à la recherche scientifique et la transmission de vos connaissances ont construit autour de vous l'estime et l'admiration de tous. Vous êtes l'un des rares médecins qu'on rencontre après 18 heures à l'hôpital. Merci pour la confiance que vous avez placée en nous en nous acceptant dans l'équipe de neurogénétique.

Cher maître, veuillez croire, en notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE :

Professeur Boubacar Togo

- **Professeur titulaire de pédiatrie à la FMOS**
- **Chef du Département de Pédiatrie du CHU Gabriel Touré**
- **Spécialiste en Hémato-oncologie-Pédiatrie**
- **Membre de l'association malienne de Pédiatrie (AMAPED)**
- **Membre du GFAPO**

Cher maître

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury malgré vos multiples occupations. Votre immense expérience, votre esprit méthodique, vos qualités de pédagogue, votre rigueur scientifique font de vous un maître de référence. Trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Liste des abréviations :

ADN : acide désoxyribo Nucléique

SMA : spinal muscular atrophy

ARNm : acide ribonucléique messenger

SMN : Survival Motor neuron

SMN1 : Survival Motor neuron 1

SMN2 : Survival Motor neuron 2

SMNt : télomérique

SMNc : Centromérique

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

CB : Cajal Bodie

snRNA: Small nuclear Ribo Nuclear Acide

snoRNA: Small nucléolaire Ribo Nuclear Acide

snRNP : Small nuclear ribonucleoproteins

SnRNA : Small nuclear Ribo Nuclear Acide

PRMT5 : Protéine arginine méthyltransférase 5

NAIP : Neuronal Apoptosis Inhibitory Protéine

KDa : Kilodalton

CNV : Copie Number Variation

CPK : Créatine PhosphoKinase

EMG : Electromyogramme

PCR : polymerase Chain Reaction

BiPAP : Bilevel Posive Aiway Pressure

VEPTR : Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib

NIH : National Institut of Heath

UCL: University College of London

CHU Point G : Centre Hospitalier Universitaire Point G

H3Africa : Human Hereditary and Health in Africa

USTTB : Université des Sciences Techniques et Technologies de Bamak

Table des matières

1. Introduction :	1
2. Objectifs	3
2.1. Objectif général:	4
2.2. Objectifs spécifiques:	4
3. Généralités :	5
3.1. Définition :	6
3.2. Historique	6
3.3. Intérêt :	6
3.3.1. Epidémiologique :	6
3.3.2. Diagnostic :	7
3.3.3. Thérapeutique:	7
3.4. Rappels anatomiques du système nerveux:	7
3.4.1. Le système nerveux central :	9
3.4.2. Le système nerveux périphérique:	16
3.4.3. Rappels génétiques :	21
3.5. Physiopathologie de la SMA :	22
3.6. Classification :	30
3.7. Diagnostic positif :	34
3.8. Diagnostic différentiel :	41
3.9. Evolution :	46
3.10. Prise en charge :	47
4. Méthodologie	53
4.1. Cadre de l'étude :	54
4.2. Type et période d'étude :	54
4.3. Population d'étude :	55
4.4. Procédure d'enrôlement	55
4.5. Evaluation clinique et génétique :	55
4.5.1. Examen Clinique :	55
4.5.2. Examen paraclinique	56
4.5.2.1. Test génétique :	56
4.6. Variables	61
4.7. Traitement et analyse des données:	61
4.8. Contraintes de l'étude :	61
4.9. Considérations éthiques	61
4.10. Source de financement	62
4.11. Conflit d'intérêt :	62
5. Résultats :	63
5.1. Epidémiologie	64
5.1.1. Fréquence du phénotype SMA	64
5.1.2. Age des patients au moment du diagnostic	64
5.1.3. Age de début des symptômes	65
5.1.4. Type de SMA:	65

5.1.5. SEXE	66
5.1.8. Notion de cas familiaux :.....	67
5.1.9. Notion de consanguinité :	67
5.1.10. Mode de transmission héréditaire selon le pedigree :.....	67
5.2. Evaluation clinique :	68
5.2.1. Motif de consultation :	68
5.2.2. Signes de début	68
5.2.3. Signes cliniques :	69
5.3. Aspect para clinique	69
5.3.1. Créatine Kinase.....	69
5.3.2. L'électromyographie (ENMG):.....	70
5.3.4. Résultats génétiques :	73
5.4. Traitement :	74
5.5. Evolution :	74
5.6.1 Observation 1:.....	78
5.6.2. Observation 2:.....	80
5.6.3 Observation 3 :	81
6. Discussions :.....	84
7. Conclusion:.....	87
8. Recommandions:	88
9. Référence :.....	90
Annexe 2 : Fiche technique	99
Fiche signalétique :.....	101
Résumé :	101
SERMENT D'HIPPOCRATE	104

Table figures :

Figure 1 : Organisation du système nerveux	8
Figure 2 : Coupe sagittale du Système Nerveux Central	9
Figure 3 : Coupe sagittale du tronc	10
Figure 4 : Vue antérieure du tronc	11
Figure 5: Système nerveux central et nerfs	13
Figure 6: Coupe transversale et vue antérieure de la moelle spinale	14
Figure 7: Coupe transversale de la moelle spinale.....	15
Figure 8: Substance blanche de la moelle épinière	15
Figure 9: Schéma représentatif d'un neurone	17
Figure 10: Schéma d'un motoneurone inférieur et supérieur.....	19
Figure 11: Organisation du système nerveux périphérique.....	20
Figure 12: Anatomie d'un nerf périphérique.....	21
Figure 13: Schéma représentant l'organisation génétique du corps humain.....	22
Figure 14: Organisation génomique du locus SMA.....	23
Figure 15: Structure des gènes SMN.....	24
Figure 16: Schéma de la structure du gène SMN1 et SMN2	25
Figure 17: Cause génétique de l'amyotrophie spinale.....	26
Figure 18: Corrélation phénotype-génotype de l'amyotrophie spinale	26
Figure 19: Formes cliniques de la SMA.....	27
Figure 20 : localisation de la protéine SMN dans le cytoplasme	29
Figure 21: Fonction de SMN dans la biogenèse des snRNP	30
Figure 22: Hypotonie axiale avec perte de la tenue de la tête.....	32
Figure 23: attitude d'un nourrisson hypotonique	36
Figure 24: Attitude en grenouille chez un nourrisson	37
Figure 25 : Electromyogramme	39
Figure 26: Aspect du muscle d'un patient atteint, aspect d'un muscle normal.....	40
Figure 27: Algorithme du diagnostic de la SMA lié à SMN15q.....	40
Figure 28: Unité motrice et principales maladies neuromusculaires	42
Figure 29 : Approches thérapeutiques et mécanismes d'action moléculaire:.....	48
Figure 30: Mode de transmission de l'amyotrophie spinale	52
Figure 31: Etapes de la PCR	59
Figure 32:Résultat de la PCR	59
Figure 33: Electrophorèse d'ADN sur gel d'agarose.....	60
Figure 34: Répartition des familles selon le type de pathologie héréditaire	64

Figure 35: Répartition des patients selon l'âge au moment du diagnostic.....	64
Figure 36: Répartition des patients selon l'âge de début des symptômes.....	65
Figure 37: Représentation des patients selon le type de SMA.....	65
Figure 38: Répartition des patients selon le sexe	66
Figure 39: Représentation des patients selon la notion de cas similaires dans la famille	67
Figure 40: Représentation des familles selon la notion de consanguinité.....	67
Figure 41: Répartition selon le motif de consultation (tous types confondus).....	68
Figure 42: Représentation des patients selon les signes de début.....	68
Figure 43: Tracé ENMG des patients de la famille n°5.....	72
Figure 44: Pedigree de la famille 5	78
Figure 45: Image du patient atteint de SMA	79
Figure 46: Pedigree de la famille 59	80
Figure 47: Pedigree de la famille 67	81

Table des tableaux :

Tableau I: Spectre des phénotypes SMA et les caractéristiques cliniques.....	31
Tableau II: Illustration de l'état actuel du développement de médicaments spécifiques	49
Tableau III: Traitement de soutien des manifestations	50
Tableau IV: Représentation des patients selon les intervalles d'âge.....	66
Tableau V: Répartition du s igne de début selon le type.....	69
Tableau VI: Représentation selon les signes retrouvés à l'examen	69
Tableau VII: Resultats de l'ENMG.....	70
Tableau VIII: Représentation des familles en fonction des résultats de l'analyse génétique ..	73
Tableau IX: Représentation des patients en fonction du nombre de copies des gènes	74
Tableau X: Représentation selon le traitement symptomatique institué	74
Tableau XI: tableau récapitulatif de nos patients et leurs différents résultats.....	75

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION :

L'amyotrophie spinale (SMA) est un groupe de pathologies neurodégénératives qui atteignent le motoneurone inférieur. Ce sont des maladies rares dont la prévalence globale varie d'une région à une autre, allant de 1 -2 personnes pour 100,000 et une incidence d'un cas pour 10 000 naissances vivantes pour le type I (1). La SMA est caractérisée sur le plan clinique par une faiblesse musculaire symétrique et une atrophie des muscles proximaux d'aggravation progressive. Ces symptômes sont causés par la dégénérescence des motoneurons alpha de la moelle épinière. Le début de la faiblesse musculaire peut être avant la naissance ou plus tard à l'âge adulte et il existe cinq sous-types classés du type 0 au type IV (2). Le type I est le plus fréquent et représente environ 60% de l'ensemble des SMA (1). La SMA est principalement due à une mutation du gène *SMN1* codant pour la protéine de survie des neurones moteurs (SMN) localisé sur le chromosome 5 et qui est responsable de 95% des cas des maladies. Il s'agit de la deuxième cause de mortalité infantile liée à une maladie héréditaire autosomique récessive après la fibrose kystique (3). La fréquence de porteurs sains varie de 2 à 5% dans la population générale et serait plus élevée dans les populations Caucasiennes et Asiatiques que dans les populations d'Afrique Sub-Saharienne(4). Ce sont des pathologies graves dont il n'existe pas encore de thérapeutiques accessibles, plus spécifiquement dans les pays à ressources limitées. Néanmoins, certains sous-types ont récemment connu un traitement très prometteurs et d'autres en cours de développement. En Afrique sub-saharienne, peu d'études ont été réalisées sur les SMA. Cependant, de rares études dans certaines populations Africaines semblent démontrer une particularité du profil génotypique. Au Mali et dans d'autres pays au sud du Sahara, il semble avoir plus de copies du gène *SMN1* et moins de copies du gène *SMN2* par individu comparés aux européens et aux asiatiques (5).

A ce jour, aucune étude n'a été menée sur les aspects cliniques et génétiques des patients atteints de la SMA au Mali. Ainsi, nous avons entrepris cette étude dans le but d'étudier ces aspects dans la population Malienne.

OBJECTIFS

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général:

Etudier les aspects cliniques et génétiques de la SMA dans le Service de Neurologie du CHU Point "G"

2.2. Objectifs spécifiques:

- Déterminer la fréquence de la SMA dans le Service de Neurologie CHU Point "G"
- Décrire les caractéristiques cliniques et paracliniques de la SMA
- Identifier et décrire les anomalies génétiques sous-jacentes

GENERALITES

3. GENERALITES :

3.1. Définition :

Les amyotrophies spinales progressives sont un groupe de maladies rares d'origine génétique qui atteignent le motoneurone inférieur et qui entraînent une dégénérescence des cellules nerveuses de la corne antérieure de la moelle épinière et du tronc cérébral.

3.2. Historique

En 1891, Guido Werdnig rapporte les deux premiers cas d'amyotrophie musculaire progressive, maladie familiale à laquelle il donne alors son nom (6). Entre 1893 et 1900, Johann Hoffmann décrit quatre autres cas d'« atrophie musculaire progressive » et établit l'origine médullaire de la maladie et rattache son nom à cette maladie et appelée depuis la maladie de Werdnig Hoffmann (7).

En 1899, Sevestre décrit un cas de paralysie flasque chez un nouveau-né (8).

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 (9).

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 (10).

Plus tard, Kugelberg en 1945, Wohlfart, Fex et Eliasson en 1955, Kugelberg et Welander en 1954 et 1956 respectivement 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. La première monographie consacrée à la maladie de Werdnig-Hoffmann est apparue en 1950. Il détermine le caractère autosomique récessif de la maladie (3). 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(11).

3.3. Intérêt :

Très peu d'études ont été menées sur les SMA en Afrique ce qui fait d'elle une maladie méconnue du corps médical et de la population générale.

3.3.1. Epidémiologique :

La prévalence de la SMA est très variable selon les études. Les études épidémiologiques sur les amyotrophies spinales sont rares en Afrique subsaharienne notamment au Mali. La prévalence et l'incidence de cette maladie au Mali n'ont pas été étudiées. Cependant la population des personnes atteintes d'amyotrophie spinale reste inconnue. Sa prévalence mondiale est estimée de 1 à 2/100 000 habitants pour tous les types avec une fréquence de 60% pour le type I(1). La

prévalence pour les types (I, II, III) aux Etats-Unis est de 8,5 à 10,3/100 000habitants (12). Elle est de 0,01-2,43/100 000 en Europe (13). La fréquence des porteurs sains est rapportée entre 1/30 et 1/60 dans la littérature (14). Une étude réalisée au Mali a rapporté un taux de portage asymptomatique du gène de 1/209 (5). La consanguinité est un facteur favorisant surtout dans les pays méditerranéens et moyens orientaux où la prévalence est parfois très élevée (9).

3.3.2. Diagnostic :

La SMA est une maladie dont l'évolution, la gravité des signes et les manifestations sont très variables selon le type. Leurs diagnostics nécessitent la présence des arguments cliniques, paracliniques et génétiques. Les signes cliniques associés à une histoire familiale oriente facilement vers le diagnostic. La réalisation du test génétique permet d'affirmer sans ambiguïté la confirmation.

3.3.3. Thérapeutique:

En 2016, le premier traitement de la SMA a été approuvé aux États-Unis, un oligonucléotide antisens qui augmente le produit protéique complet dérivé de la *SMN2* (15). Il existe plusieurs autres thérapies prometteuses à différents stades de développement, basées sur des approches telles que la neuroprotection ou la thérapie génique (14).

3.4. Rappels anatomiques du système nerveux:

Le système nerveux se divise en 2 grandes parties : le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP) dont l'unité fondamentale est appelée cellule nerveuse ou neurone.

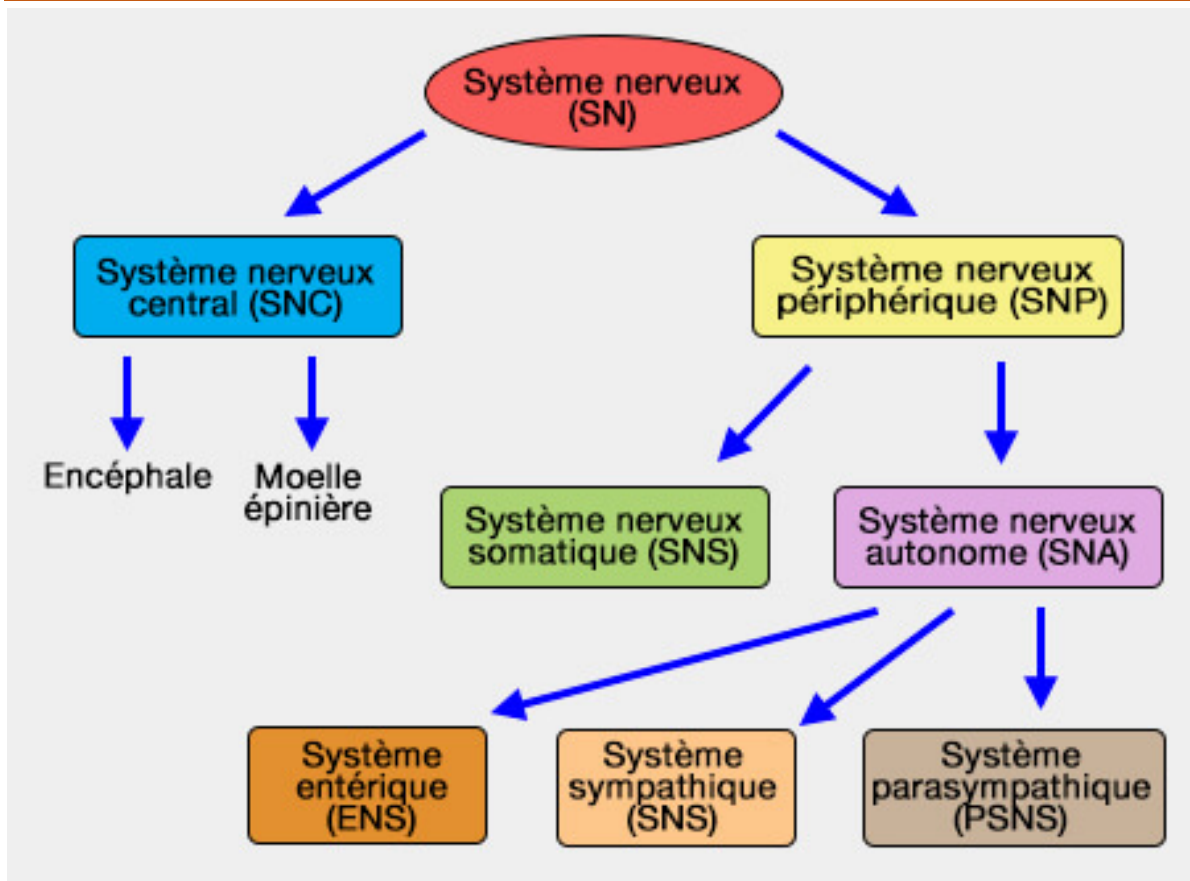


Figure 1 : Organisation du système nerveux

(<http://vetopsy.fr/anatomie/systeme-nerveux/systeme-nerveux.php>)

3.4.1. Le système nerveux central :

Le SNC comprend l'encéphale (le cerveau, le cervelet, le tronc cérébral) et la moelle épinière.

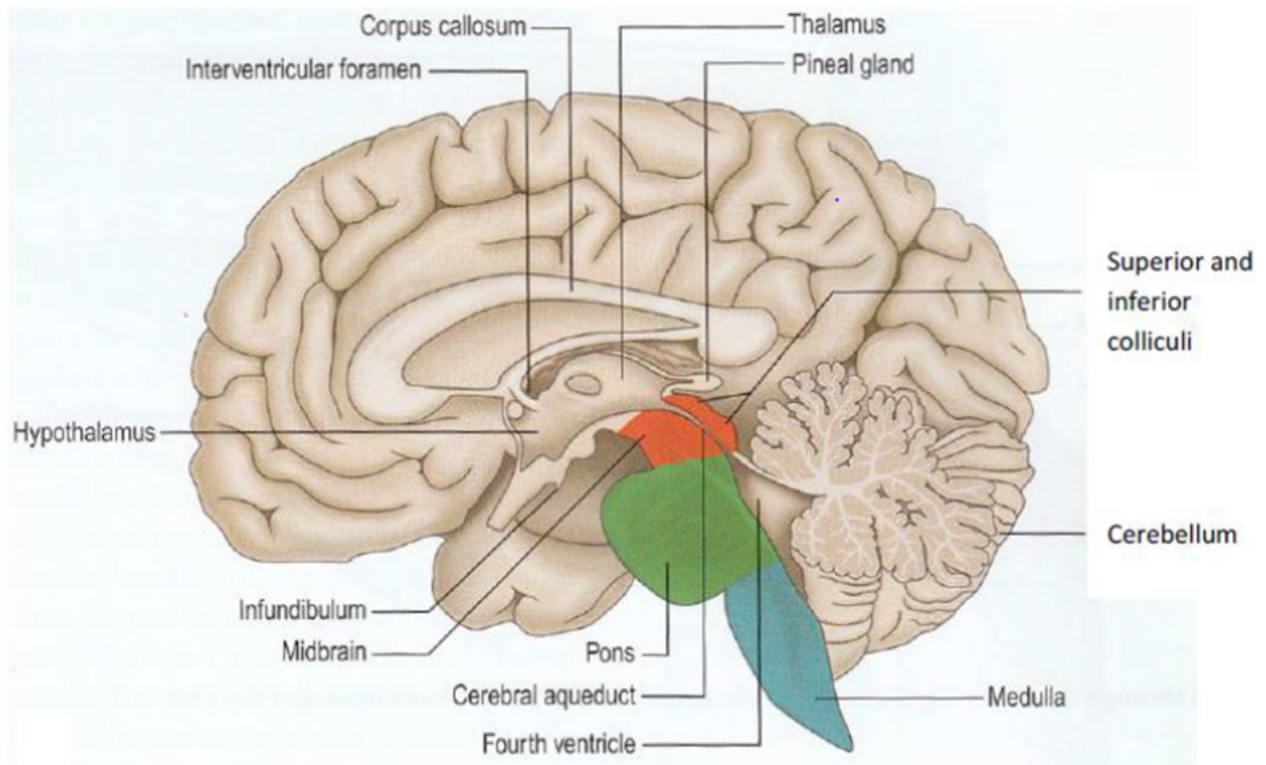


Figure 2: Coupe sagittale du Système Nerveux Central

3.4.1.1. Le cerveau

Il est constitué de deux hémisphères cérébraux, droit et gauche réunis par le corps calleux ayant chacun 5 lobes (frontal, pariétal, temporal, insulaire, occipital). Son organisation interne est systématiquement divisée en substance grise (les noyaux des neurones) et en substance blanche (les axones). Les deux hémisphères cérébraux sont constitués d'une écorce de substance grise constituant le cortex recouvre la substance blanche et des amas de substance grise (les noyaux gris centraux).

Les noyaux gris centraux qui sont les centres de la motricité. Le plus volumineux des noyaux gris centraux est le thalamus qui est le centre de la sensibilité).

3.4.1.2 Cervelet :

Situé à la face postérieure du tronc cérébral le cervelet représente 10% volume de l'encéphale et 50% des neurones, c'est l'organe de coordination, de l'équilibre et du tonus musculaire. Le cervelet contient une portion médiane appelée vermis cérébelleux, deux lobes latéraux et les 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. Le vermis cérébelleux contrôle la plupart du temps la posture et les hémisphères cérébelleux contrôlent l'équilibre.

3.4.1.3 Tronc cérébral :

C'est le segment du névraxe (SNC) qui est placé au-dessus de la moelle (**figure3**), sous le cerveau est en avant du cervelet, au centre de la fosse crânienne postérieure. Le présente à décrire 3 parties qui sont, de bas en haut : la moelle allongée (bulbe rachidien), le pont (protubérance annulaire), le mésencéphale (pédoncules cérébraux). En arrière entre le tronc cérébral et le cervelet de trouve le 4ème ventricule. Les nerfs crâniens naissent presque tous du tronc cérébral(**figure4**), 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 numéroté de I à XII.

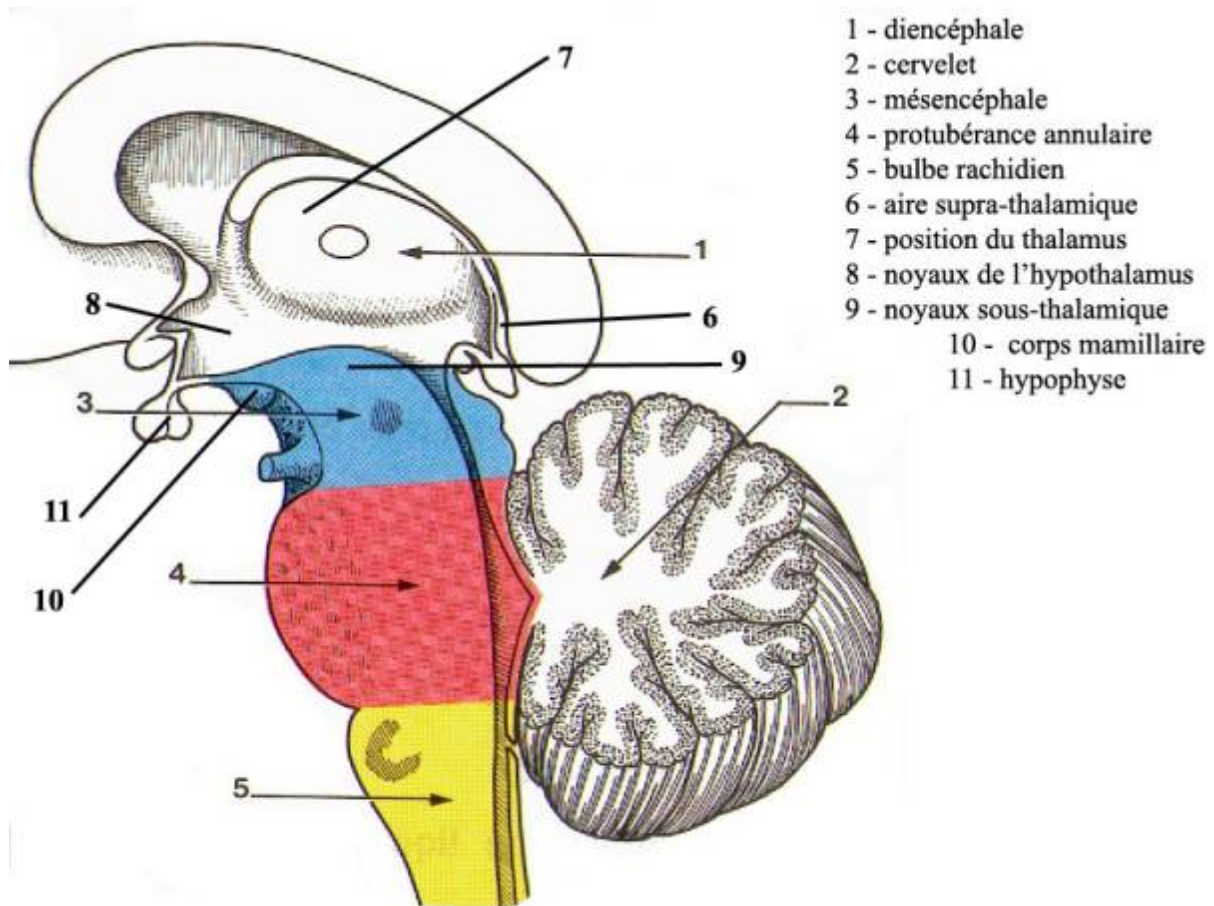


Figure 3: Coupe sagittale du tronc

(<https://quizlet.com/ch/408996124/tronc-cerebral-structure-et-fonction-diagram/>)

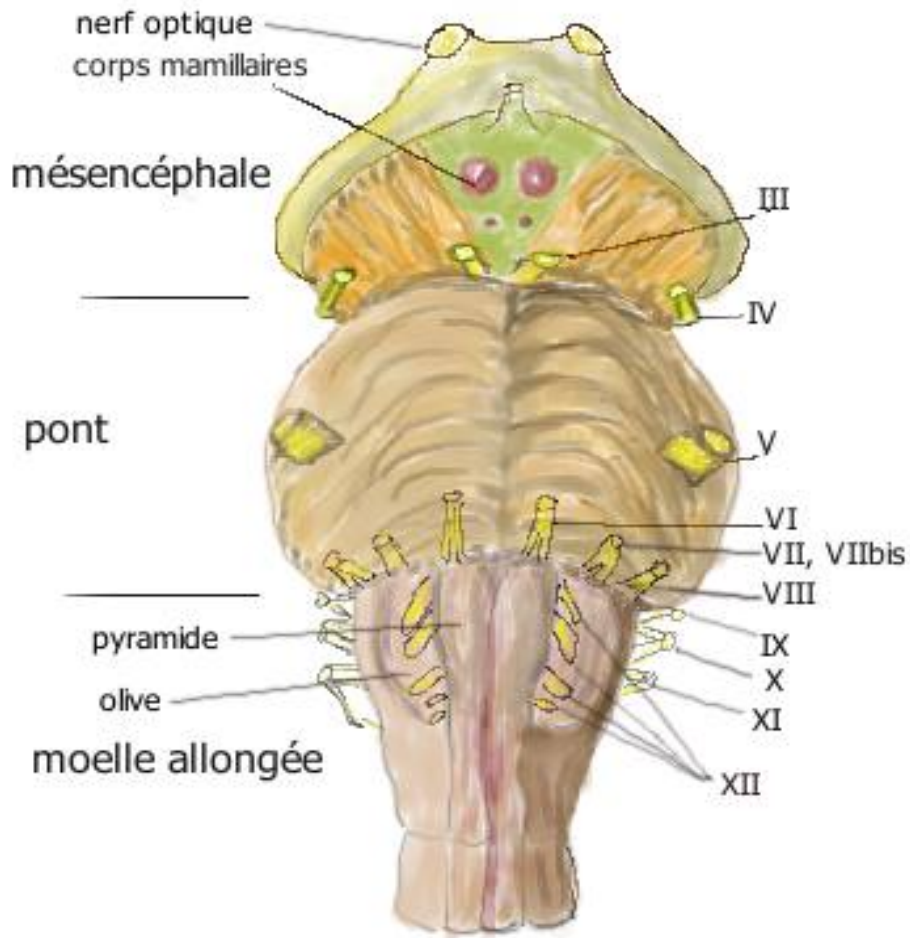


Figure 4: vue antérieur du tronc

(<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e9/Tronc-cerebral-ventrale.jpg>)

3.4.1.4. Moelle épinière :

C'est un long cordon cylindrique de tissu nerveux aplati d'avant en arrière situé dans le canal vertébral qui la soutienne et la protège. Elle est faite de neurone et de cellules gliales. Son rôle est la propagation du message nerveux entre le cerveau et le reste du corps. 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. De haut en bas on note une région cervicale, thoracique, lombaire, sacrée et coccygienne. La moelle présente deux renflements : un renflement cervical avec comme segment médullaire C5 à T1 est le point d'entrée et de sortie des neurones sensoriels et des motoneurones 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). Entre ces deux intumescences (renflements) se trouve la moelle thoracique contenant moins de neurones et donc de diamètre plus réduit. L'épicon (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. 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. 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.

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).

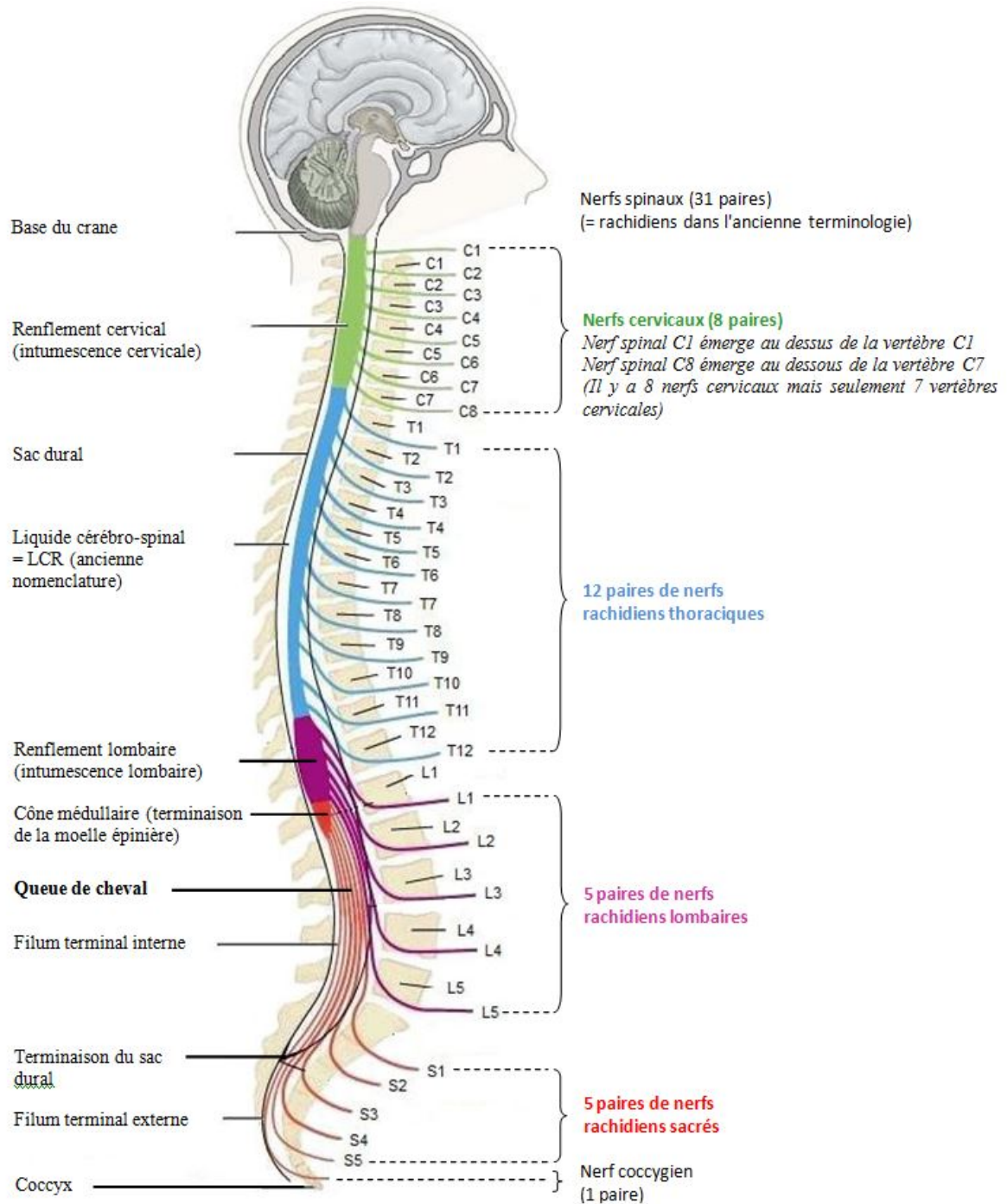


Figure 5: le système nerveux central et les nerfs

(//aces.ens-lyon.fr/aces/thematiques/neurosciences/fiches-pedagogiques-profs/images-de-la-fiche-pedago-prof-sur-les-aniaux-de-zoopeda/schema-cv-et-nerfs-rachidiens.jpg/image_view_fullscreen)

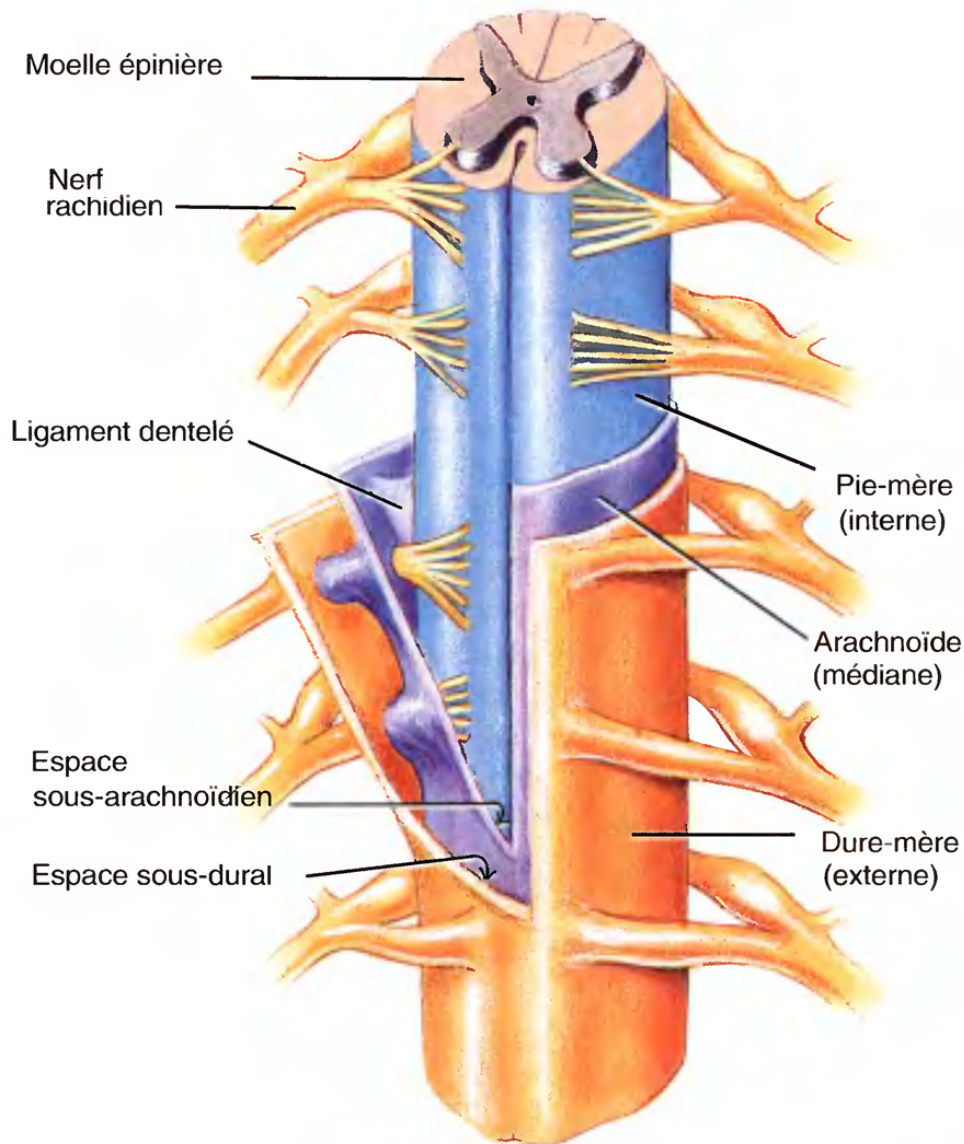


Figure 6: Coupe transversale et vue antérieure de la moelle spinale

(<https://www.pinterest.com/pin/815221970021152846/visualsearch/?x=16&y=16&w=530&h=668&cropSource=6>)

- **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.

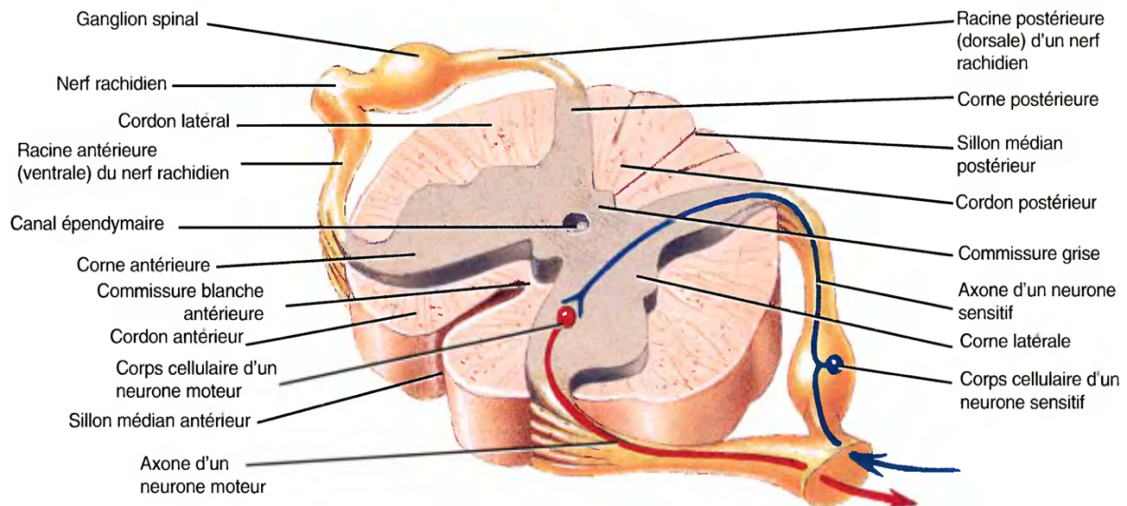


Figure 7: Coupe transversale de la moelle spinale

(<https://www.casimages.com/i/14013001255717173511941695.png.html>)

- **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. 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.

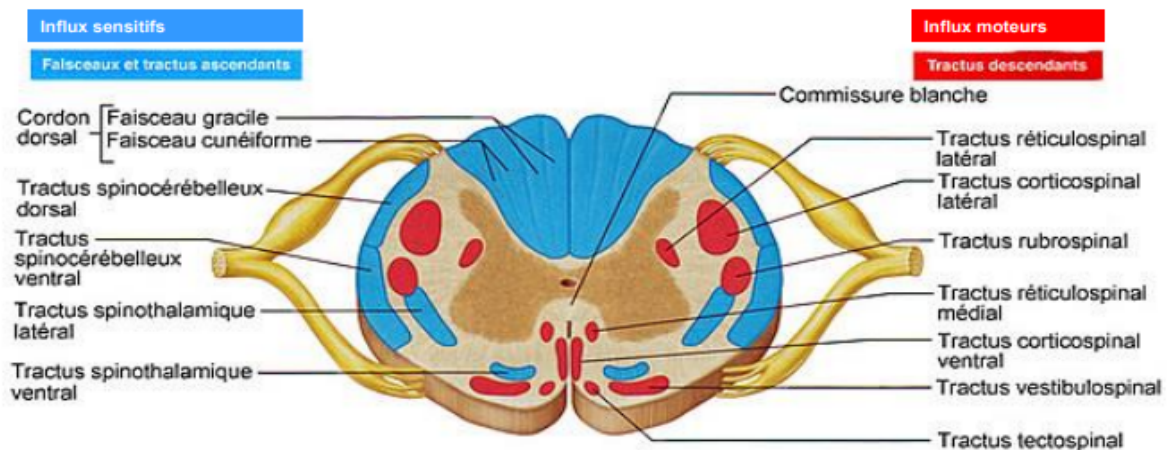


Figure 8: Substance blanche de la moelle épinière faisceaux ascendants et descendants

(<http://www.ifsidijon.info/v2/wp-content/uploads/2017/09/NeuronesSN-MZ-IFSI-Dijon-sept-2016-n108.pdf>)

3.4.2. Le système nerveux périphérique:

Le système nerveux périphérique est constitué de nerfs crâniens et spinaux. Le nerf périphérique est un ensemble de faisceaux constitués par le prolongement des neurones (**figure11,12**), ils assurent la transmission de l'information d'un endroit du corps à un autre. Il est responsable de la propagation et de la réception et du traitement des influx nerveux. Tous les muscles et les organes du corps dépendent de ces influx pour bien fonctionner. Au niveau de la moelle épinière, les cellules sensitives (cellules en T) ramènent le message nerveux de nature végétative ou motrice transmis par les capteurs sensoriels sensibles à la pression, à la température, au toucher, à la douleur ou à l'étirement (fuseau neuromusculaire); le corps de cette cellule nerveuse situé dans le ganglion spinal de la racine postérieure de la moelle va jusqu'à la moelle pour constituer la principale afférence de stimuli sensoriels. Ces stimuli informent le cerveau de façon consciente de ce qui se passe dans le corps ou dans notre environnement en vue d'une image conceptuelle, d'une mémorisation, d'un jugement ou d'une réponse volontaire ou en attente d'une régulation réflexe adéquate en parcourant les voies ascendantes dont les voies interoceptives conscientes, inconscientes et extéroceptives. Ceux-ci subissent ensuite le contrôle du système nerveux par l'intermédiaire d'inter-neurones et des voies pyramidales ou extra pyramidales descendantes pour ensuite partir des cornes antérieures de la moelle épinière sous forme de fibres efferentes afin d'innover les organes vitaux ou les muscles. Finalement, le système nerveux agit souvent conjointement avec le système hormonal pour une très grande plasticité non pas selon la phrénologie mais selon le type de fibres afferentes associatives en aires sensorielles et motrices. Il est chargé de l'innervation du milieu intérieur concernant les viscères, les glandes exocrines et endocrines et la vasomotricité. Au plan moteur il innerve toutes les fibres musculaires lisses et 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.

Le Neurone :

Le neurone est une cellule excitable qui constitue l'unité fonctionnelle du système nerveux. Ils assurent la transmission d'un signal appelé l'influx nerveux (IN), on estime que le système nerveux comprend environ 100 milliards de neurones. Le neurone est composé :

D'un corps cellulaire ou soma, de forme étoilée en général, il contient le noyau et le cytoplasme dans lequel on trouve le réticule endoplasmique rugueux ou corps de Nissl, appareils de Golgi, des mitochondries et des neurofibrilles.

Des dendrites, qui sont en moyenne 7000 par neurone sont les prolongements du corps cellulaire plus courts, nombreux et très ramifiées servant à recevoir et conduire l'influx nerveux provenant d'autres cellules nerveuses, vers le corps cellulaire du neurone.

L'axone ou cylindraxe, le plus souvent long et unique se termine par des arborisations terminales, c'est le prolongement du neurone il conduit l'influx nerveux du corps cellulaire vers les zones synaptiques entouré de gaine de myéline espacées par les nœuds de Ranvier. La gaine de myéline est synthétisée par les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique et par les oligodendrocytes dans le système nerveux central. Elle améliore les propriétés électriques de l'axone et permet une vitesse de conduction plus élevée de l'influx nerveux. Les axones se regroupent en faisceaux au sein du système nerveux central et forment les nerfs dans le système nerveux périphérique.

Les propriétés physiologiques des neurones sont **l'excitabilité**, C'est la capacité de répondre à un stimulus et de le convertir en influx nerveux qui est le potentiel d'action se déplaçant sur un axone après la stimulation d'un neurone et **la conductivité**, C'est la capacité de transmettre cet influx nerveux à d'autres neurones, à des muscles ou à des glandes.

Les cellules gliales sont le second composant du tissu nerveux qui assurent le soutien et la nutrition des neurones et facilite l'établissement de nouvelle connexion.

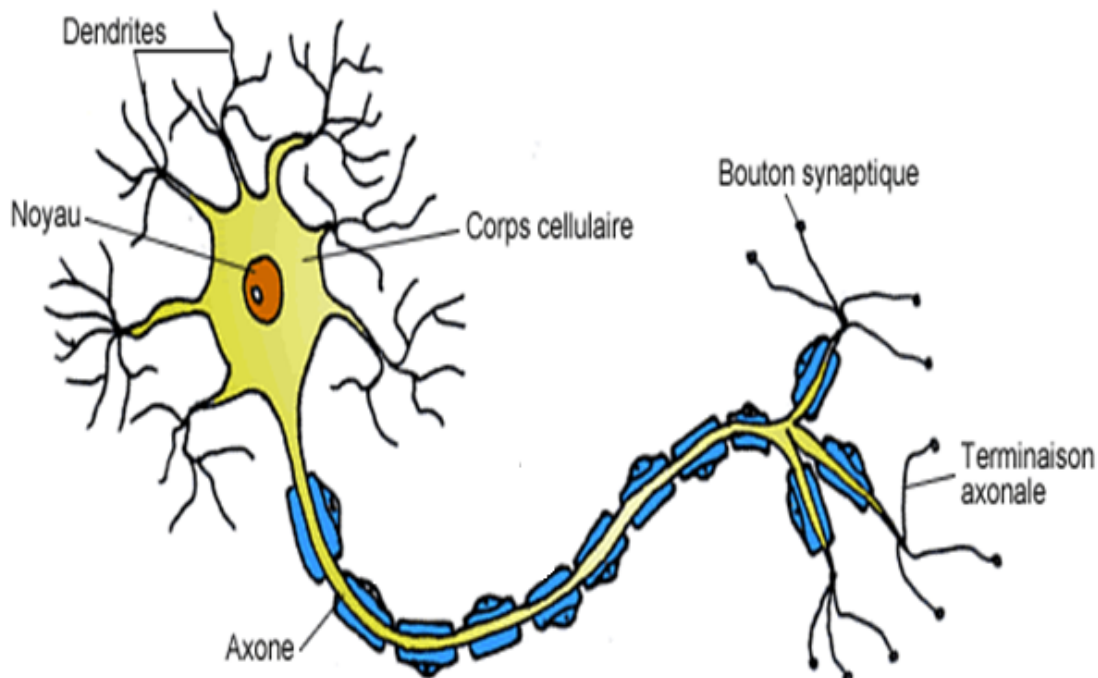


Figure 9: Schéma représentatif d'un neurone

(<https://sites.google.com/site/pouvezvousmentir/home/time-tracker/les-nerfs-et-les-neurones-1>)

➤ **Classification morphologique des neurones:**

Selon le nombre de prolongements qui émergent du corps cellulaire, on distingue :

Les neurones unipolaires : (ou pseudo-unipolaires). Présentent un seul prolongement, très court, qui émerge du corps cellulaire à partir duquel vont se former un prolongement périphérique dirigé vers les récepteurs sensoriels et un prolongement central pénétrant dans le système nerveux central. Ces deux prolongements constituent l'axone ils existent dans les ganglions spinaux et sont les corps cellulaires des premiers neurones sensitifs leur prolongement périphérique se termine par une arborescence dendritique et la terminaison du prolongement central constitue la terminaison axonale. Ces neurones constituent les voies afférentes du système nerveux périphérique.

Les neurones bipolaires : présentent deux prolongements. Un des prolongements se termine par une arborescence dendritique et le second représente l'axone. Ces neurones sont les moins nombreux et sont présents essentiellement au niveau de certains organes des sens (rétine et muqueuse olfactive).

Les neurones multipolaires : présentent de nombreux prolongements dendritiques et un prolongement axonal. Ils constituent la majorité des neurones dans le cerveau et comprennent les neurones moteurs et inter neurones.

➤ **Classification fonctionnelle:**

Selon le sens de la propagation de l'influx nerveux par rapport au système nerveux central.

Les neurones sensitifs, qui transmettent l'influx nerveux de la périphérie vers le système nerveux central.

Les inter-neurones ou neurones d'associations, se trouvent au sein du système nerveux central et ils transmettent l'influx nerveux entre deux autres neurones.

Les neurones moteurs (motoneurone) transmettent l'information (l'influx nerveux) depuis le système nerveux central jusqu'au muscles et glandes. Ils sont situés au niveau de la moelle et la terminaison de l'axone au niveau de la plaque motrice du muscle qu'ils innervent.

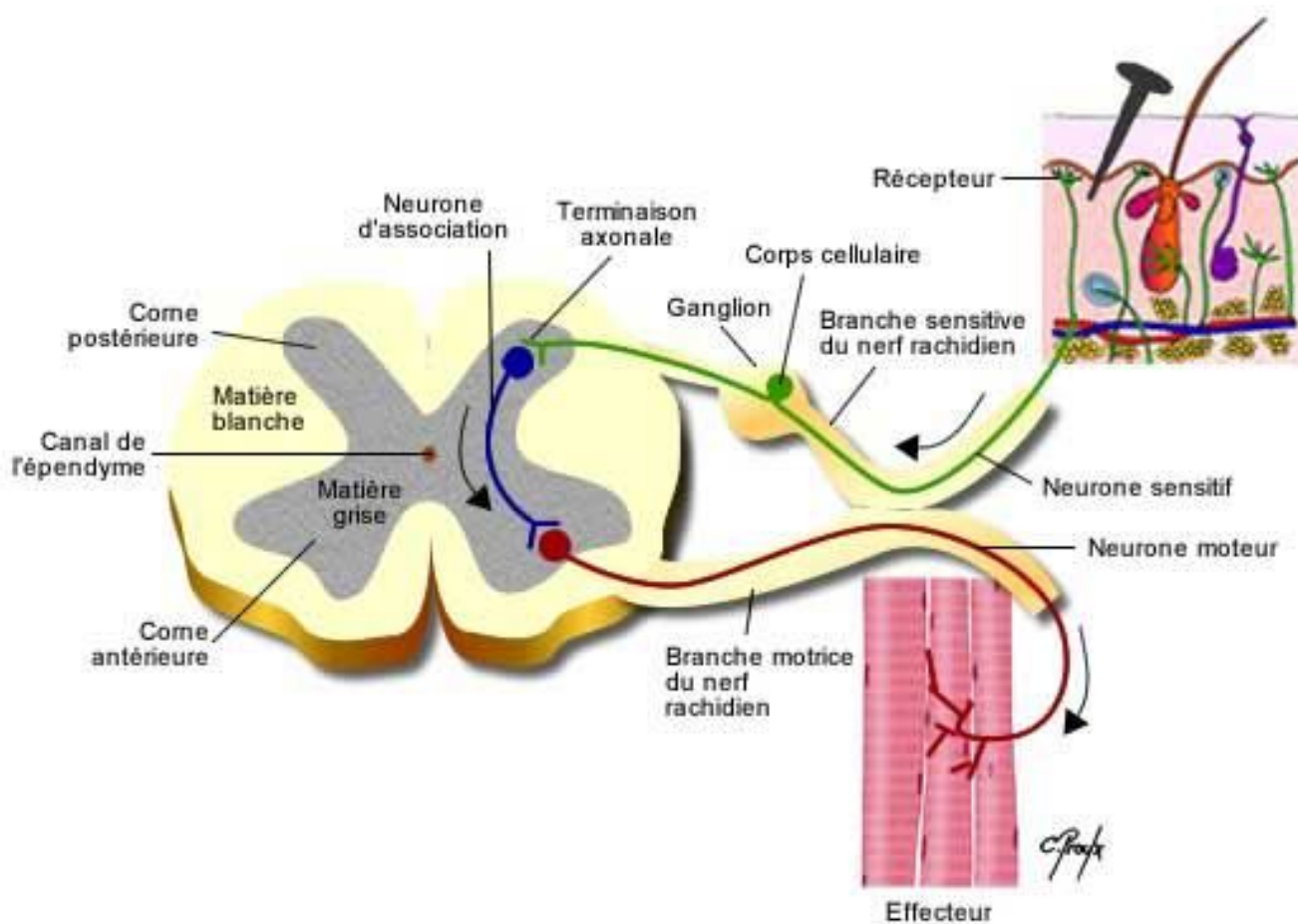


Figure 10: Schéma d'un motoneurone inférieur et supérieur

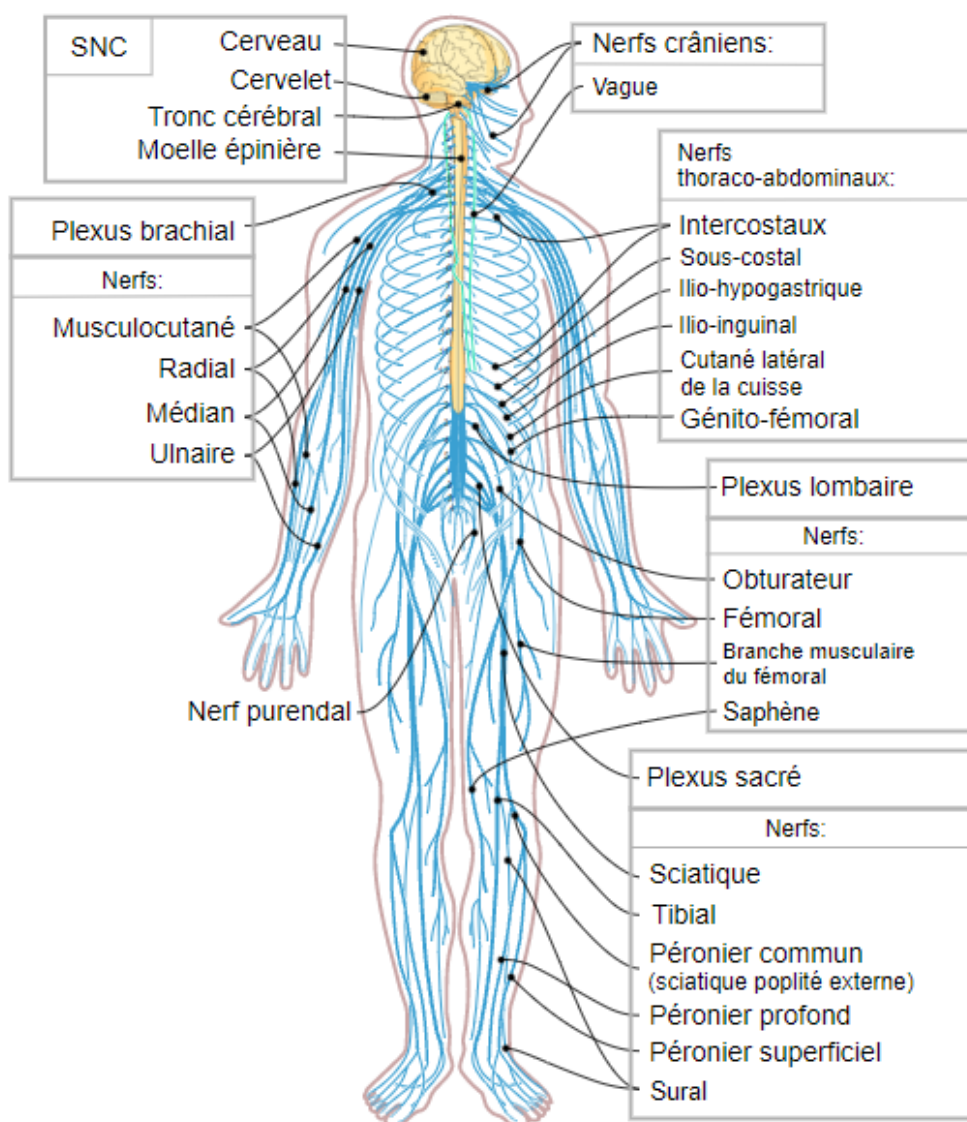


Figure 11: Organisation du système nerveux périphérique

(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nervous_system_diagram-fr.svg)

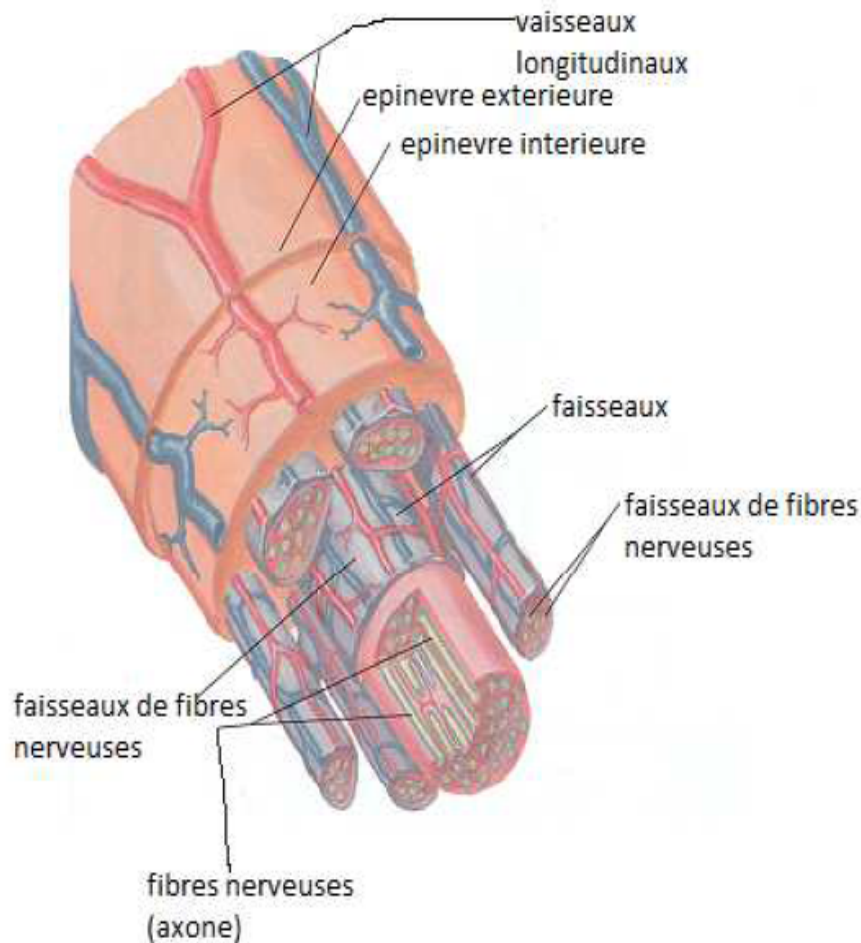


Figure 12: Anatomie d'un nerf périphérique

3.4.3. Rappels génétiques :

Le corps humain est constitué de milliards de cellules, chaque cellule contient en son centre un noyau, localisés à l'intérieur des noyaux, les chromosomes portent l'information génétique propre à chaque individu. Chaque cellule contient normalement 46 chromosomes qui sont au nombre de 23 paires homologues dont 22 non sexuels appelés « autosomes » et une paire de chromosomes sexuels. Chaque chromosome est constitué de la chromatine qui est formée à son tour d'une protéine appelée « histone » et une molécule d'ADN formée de chaînes de quatre éléments appelés base à savoir A (adénine), T (thymine), G (guanine) et C (cytosine) (**figure 14**). Une cellule contient environ 22000 gènes, dont la plupart code pour une protéine. L'ensemble de ce patrimoine génétique d'un individu, comptant 3 milliards de bases est appelé génome. Les parties du génome qui contiennent l'information génétique sont appelées exons. On parle d'exomes pour désigner l'ensemble des exons du génome. Le rôle de chaque gène

n'est pas encore connu, mais une variation de la séquence, une variation du nombre de copies ou de la cartographie d'un ou plusieurs de ces gènes peut être à l'origine d'une maladie génétique. Cette variation génétique peut survenir pour la première fois chez une personne ou être héritée d'un parent ou des deux.

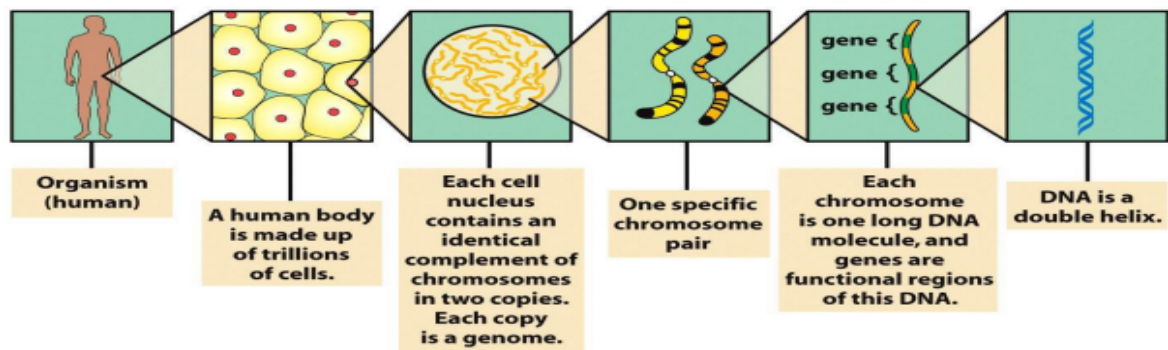


Figure 13: Schéma représentant l'organisation génétique du corps humain (2008 W.H Freeman and company).

3.5. Physiopathologie de la SMA :

Sur le plan physiopathologique, l'amyotrophie spinale ou encore SMA (spinal muscular atrophie) est due à une anomalie (mutation) dans le gène *SMN1* localisé sur le bras long du chromosome 5q13, le gène *SMN1* code pour la protéine de survie du neurone moteur SMN (survival motor neurone). D'autres gènes comme le gène de la protéine inhibitrice neuronale (*NAIP*) (3), le gène de la *p44* (sous-unité du facteur de transcription basal TFIIH) et le gène *H4F5*, de fonction inconnue ont été envisagés comme des gènes impliqués dans cette affection (16). Ces quatre gènes sont dupliqués et possèdent une copie télomérique et une copie centromérique (**figure 14**). Les délétions plus étendues sont plus fréquentes dans les formes aiguës de SMA (type I). En effet, de larges délétions emportant SMN et les deux gènes télomériques qui lui sont proches (*NAIP* et *p44*) sont observées chez 68% des patients atteints de formes sévères (17).

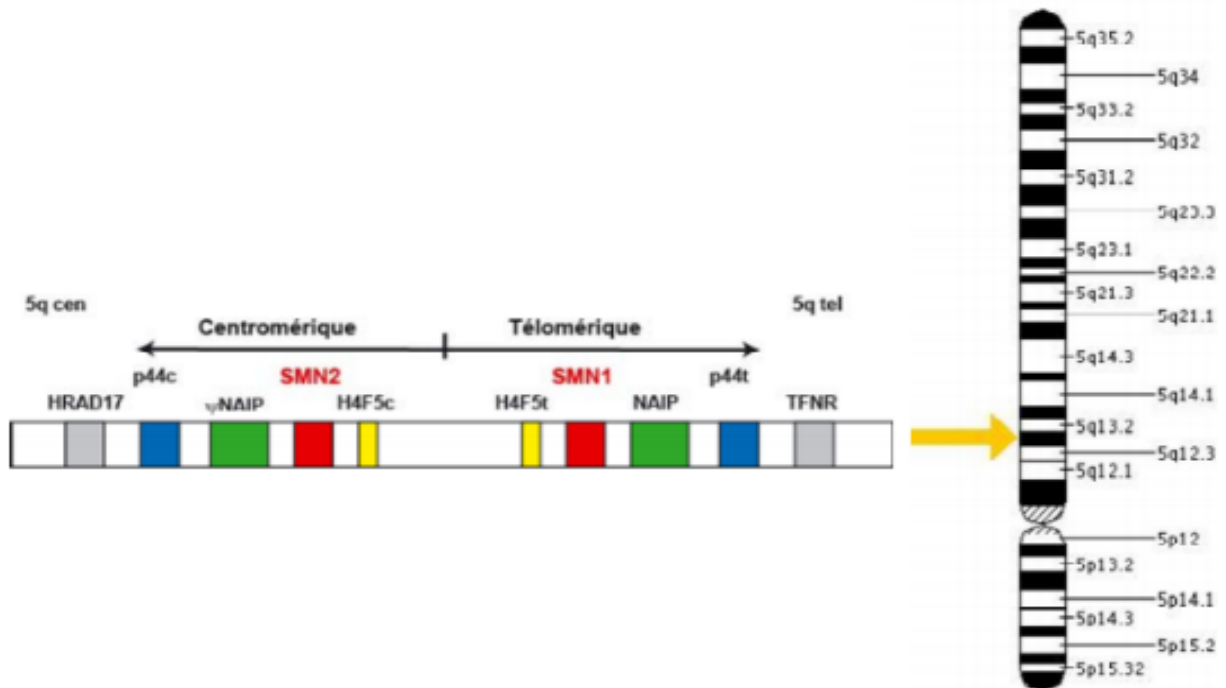


Figure 14: Organisation génomique du locus SMA

Les trois gènes *SMN*, *NAIP* et *P44* sont dupliqués en miroir du côté centromérique du chromosome.

Le locus SMA est situé à l'extrémité centromérique du bras long du chromosome 5 en position 5q11.2-13.3. Le locus SMA contient les gènes *SMN1* et *SMN2* dans une région dupliquée centromérique et télomérique. Cette région contient également trois autres gènes : *p44*, *NAIP* et *H4F5* (3). Environ 95 à 98% des cas de SMA sont causées par des délétions homozygotes de l'exon 7 du gène *SMN1* et moins fréquemment des mutations ponctuelles du gène *SMN1* (2 à 5% hétérozygote) (18, 19).

Ces mutations causant la maladie inhibent la production de protéine SMN fonctionnelle (20). La région 5q du SMN contient une répétition inversée de 500 kb et une copie du gène se trouve dans chacune de ces répétitions.

Le gène *SMN1*(**SMNt**) situé dans la région télomérique possède un gène copie centromérique *SMN2*(**SMNc**), les deux gènes SMN sont identiques à l'exception de 5 changements de base silencieux, ils sont également constitués de neuf exons (Exons 1, 2a, 2b, 3, 4, 5, 6, 7 et 8) (**figure15**) et qui code pour 294 acides aminés par protéine de 32 kDa (21).

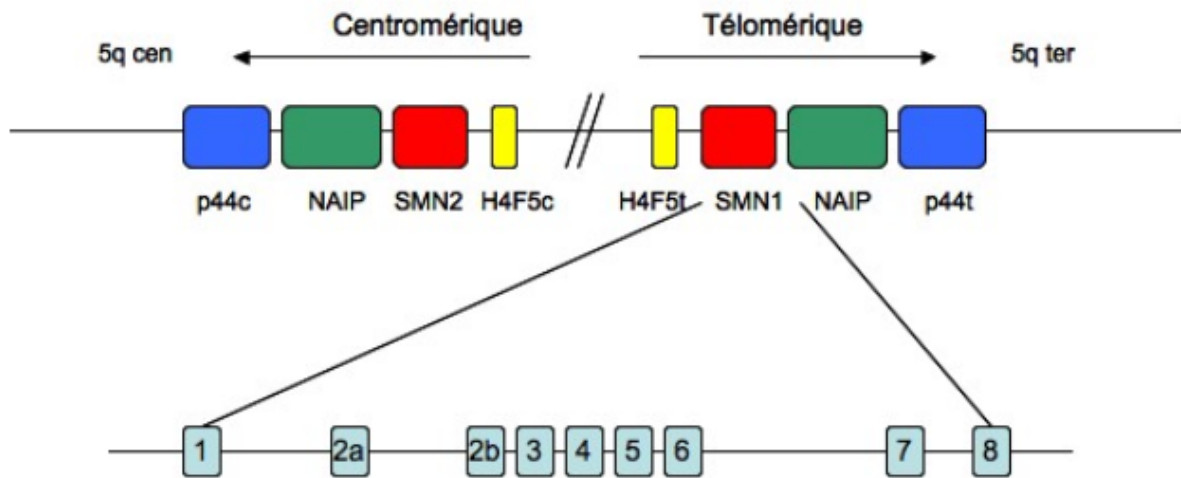


Figure 15: Structure des gènes SMN

(<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00707724/document>)

SMN comporte 9 exons répartis sur 20 000 paires de bases. La délétion ou la mutation porte sur les exons 6 et 7 *SMNt* (ou *SMN1*) diffère de *SMNc* (ou *SMN2*) par cinq bases dont une est située sur l'exon 7.

Le gène *SMN1* produit une protéine de survie des motoneurones (SMN) nécessaire au fonctionnement normal du motoneurone périphérique. Chez les individus normaux, la majeure partie de la protéine SMN complète est codée par le gène *SMN1*. Les gènes *SMN1* et *SMN2* ont une homologie de séquence très élevée mais diffèrent par cinq bases, elles sont toutes localisées à l'intérieur de l'extrémité 3' du gène (18). Mais seule une substitution de base cytosine (C) contre la thymine (T) (c.840C>T) C >T dans l'exon 7 localisée au sein de la région codante (**figure 16**) entraîne l'exclusion de l'exon 7 lors de la transcription du gène *SMN2* ce qui conduit à la formation d'environ 75 à 90% d'une protéine tronquée (SMN Δ 7) non fonctionnelle et rapidement dégradée (18, 19, 22). Cependant, environ 10 à 15 % des transcrits *SMN2* conservent l'exon 7 et produisent une protéine SMN complète (23, 24), cela n'est pas suffisant pour empêcher la dégénérescence progressive du motoneurone lorsque le gène *SMN1* est absent. Le gène *SMN2* peut être présent en plusieurs copies chez l'homme, des études ont montré une forte corrélation inverse entre le nombre de copie du gène *SMN2* et la sévérité de la maladie (25, 26). (Plus le nombre de copie du gène *SMN2* est élevé plus la production de protéine SMN fonctionnelle est importante et moins le phénotype est grave. Ainsi la sévérité de la présentation clinique dans la SMA est inversement corrélée au nombre de copies du gène *SMN2*. (**figures 17, 18**). Les gènes *SMN1* *SMN2* sont localisés dans une variation du nombre de copies (CNV) sur le chromosome 5q13.2. Chaque segment de la Variation comprend environ

500 kb qui est dupliquée et inversée et comprend autres gènes que *SMN1* *SMN2* (18). Les cartes physiques et génétiques de la région, récemment, le séquençage de nouvelle génération ont montré que cette région est hautement polymorphe. Les différentes unités varient non seulement en nombre (de zéro à quatre par chromosome) mais aussi dans leur orientation. (27, 28), Ce qui se traduit par nombre différent de *SMN1* et *SMN2* par génome. La majorité des individus sains sont porteurs de deux gènes *SMN1* et de deux gènes *SMN2* par génome ; cependant, le nombre de gènes *SMN1* et *SMN2* peuvent varier de zéro à quatre copies par chromosome. Cette région hautement homologue est sujette à des recombinaisons inégales et à des conversions géniques entre *SMN1* et *SMN2* par fusion de l'exon 8 de *SMN1* avec l'exon 7 de *SMN2* (gène hybride), convertissant ainsi le *SMN1* en *SMN2* ou vice versa. Par conséquent, seulement une délétion de l'exon 7 de *SMN1* confirme la SMA 5q. Ces recombinaisons inégales et conversions géniques entraînent fréquemment des mutations de novo. Ainsi 2% des cas de SMA présentent une mutation de novo, qui résulte le plus souvent d'une recombinaison inégale et qu'à des conversions géniques (29, 30).

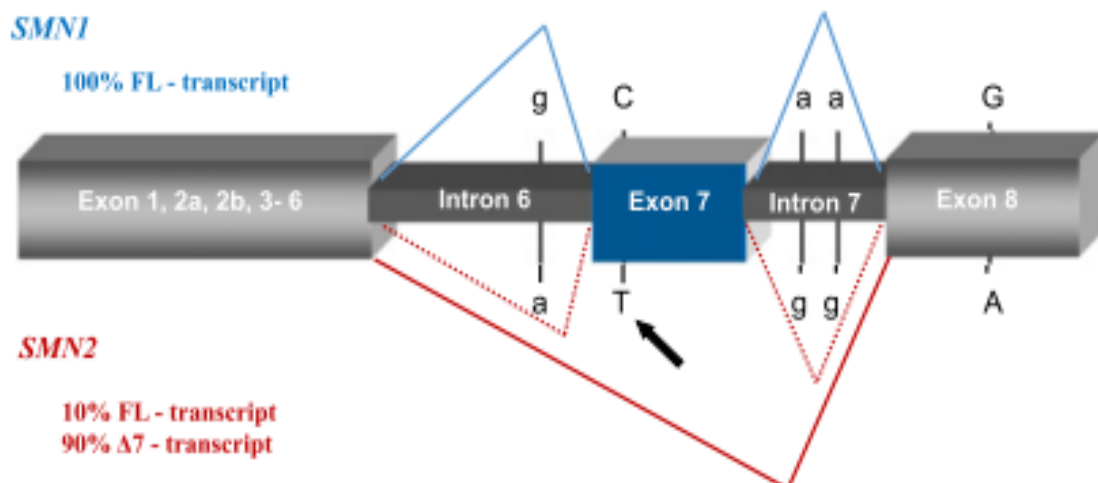


Figure 16: schéma de la structure du gène *SMN1* et *SMN2* (24)

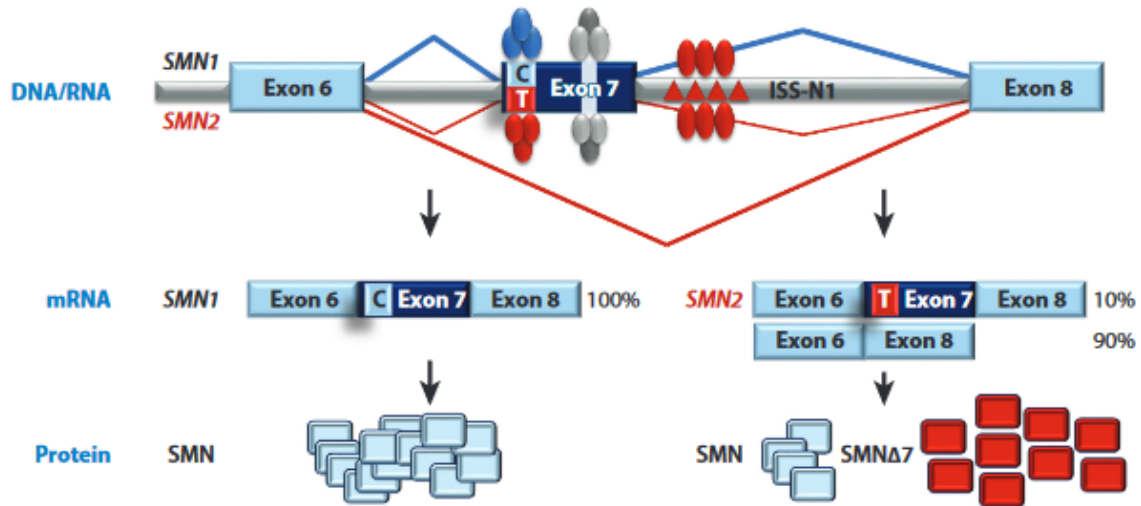


Figure 17: Cause génétique de l'amyotrophie spinale (SMA).(26)

Chez les individus normaux, le gène *SMN1* produit 100 % de la protéine SMN pleine longueur. Le gène homologue (*SMN2*) produit moins de 20 % de la protéine SMN complète car l'échange de la cytosine contre la thymine dans l'exon 7 a créé un site suppresseur d'épissage du pré-ARNm qui saute l'exon 7, ce qui donne une protéine tronquée et rapidement dégradable

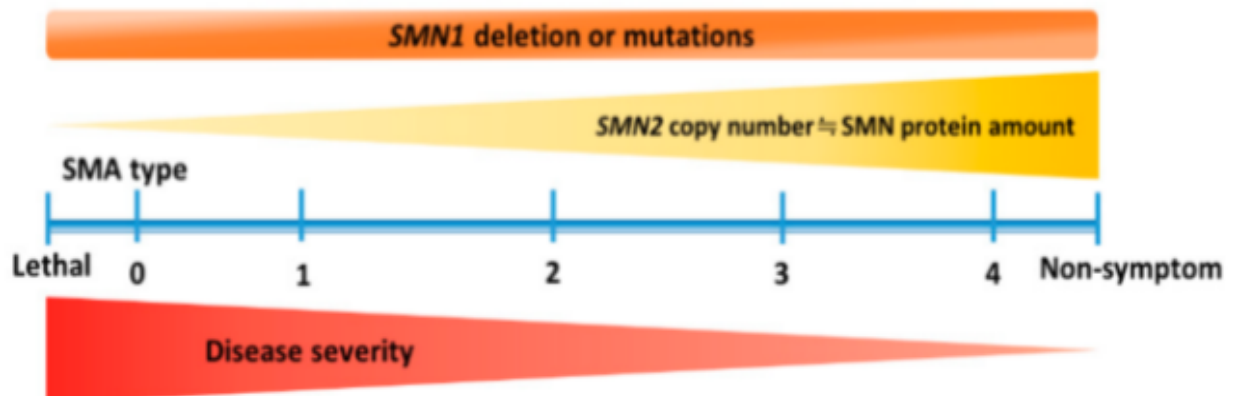


Figure 18: corrélation phénotype-génotype de l'amyotrophie spinale

(<https://images.app.goo.gl/GE8caeRDqpUEwGwVA>)

Un spectre continu de phénotypes dans la SMA. Même avec une confirmation génétique de l'absence ou des mutations de *SMN1* chez tous les patients, la présentation de l'amyotrophie spinale va des nouveau-nés très compromis (type0) aux adultes avec des manifestations minimales (type4) en fonction des nombres de *SMN2* et du protéine SMN pleine longueur produits par chaque patient et modulés par la maladie potentielle modificateurs qui influencent le phénotype final.

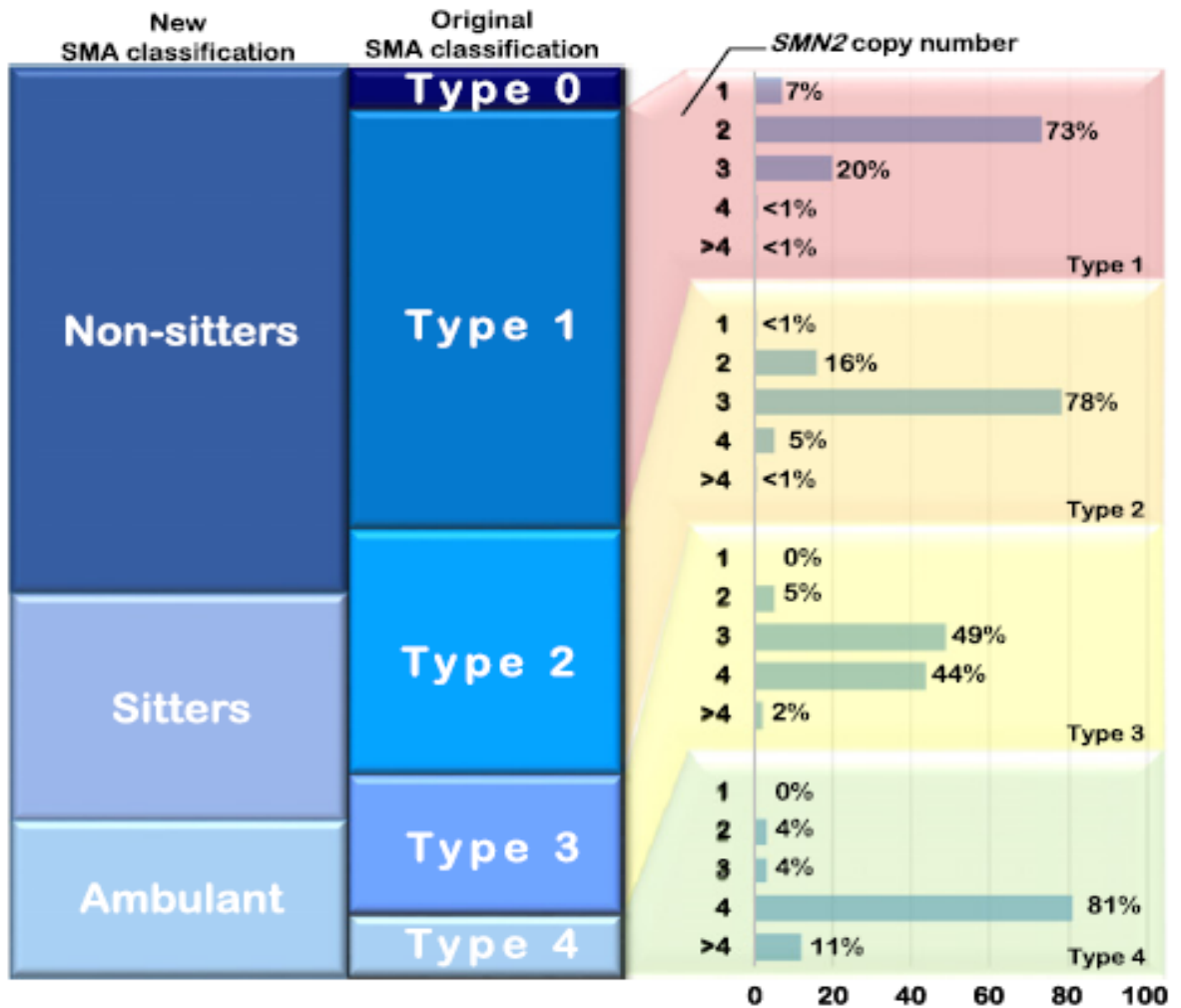


Figure 19: formes cliniques de la SMA selon la nouvelle et l'ancienne classification et leurs corrélations avec la copie SMN2 (24)

3.5.1. Le NAIP: le gène *NAIP* (Neuronal Apoptosis Inhibitory Protéine) code une protéine à forte homologie avec une protéine prévenant l'apoptose chez les insectes. En raison de sa position adjacente à celle de *SMN*, le gène *NAIP* pourrait être intéressé par les grandes délétions observées chez les patients atteints de SMA type I. Le gène *NAIP*, voisin de *SMN1*, est également dupliqué en miroir du côté centromérique du chromosome (17). On trouve des délétions de la copie centromérique *NAIP* situées dans les exons 5 et 6 chez 2% de la population, il est muté de manière homozygote chez 45% à 50% des patients atteints de SMA type I (17). L'absence du *NAIP* entraîne la survenue précoce de la mort des neurones moteurs, contribue donc à l'augmentation de la sévérité de la maladie (31). Il existe une corrélation avec la copie du gène *NAIP* et le phénotype de la SMA. Les patients ayant un faible nombre de copie de *NAIP* ont des phénotypes plus sévères que les patients ayant un plus grand nombre de copie (32). Le *NAIP* est plus fréquemment muté chez les patients atteints de SMA type I (45-67%), que chez les patients de type II et III (20 à 42%) (33). Le gène *NAIP* présente une homologie avec les

IAP Baculoviraux (Inhibitor of apoptosis protein family) qui fonctionne comme un inhibiteur de l'apoptose (34). En effet, la protéine *NAIP* protège les neurones de la mort cellulaire induite par le calcium en interagissant avec l'hippocalcine et peut également inhiber les casases 3 et 7 (35).

3.5.2. Le P44 :

Le gène *p44* est voisin de *NAIP* en position télomérique. Il code l'une des sous-unités du complexe général TFIIH(36). Il joue un rôle dans la transcription, le contrôle du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN (37). Près de 27% des patients atteints de forme sévère présentent des délétions de petite taille emportant uniquement le gène *SMN*, ou bien encore uniquement des mutations intra-géniques. Ces données suggèrent que les altérations de *NAIP* et de *p44* seules ne sont pas impliquées dans la survenue d'une SMA, mais que leur association avec une mutation du gène *SMN* pourrait aggraver la maladie(38)

3.5.3. La protéine SMN :

La protéine SMN est exprimée de manière ubiquitaire, dans les cellules neuronales et non neuronales, présente dans le cytoplasme et le noyau des cellules SMN est une protéine composée de 294 acides aminés et d'environ 38kDa. Elle est à la fois codée par le gène *SMN1* et sa copie centromérique inversée *SMN2* (39). Dans le noyau des cellules, la protéine SMN forme des structures appelées les « gems » pour gemini des corps de Cajal (CBs) (40). Les « gems » constituent un site de stockage pour les éléments du complexe d'épissage. Les gems et les CBs sont des structures étroitement liées jouant un rôle important dans le métabolisme complexe des ARNs (42). Les CB sont des structures nucléaires plus complexes dans lesquelles se localise également SMN (**figure 1**), et la présence de SMN dans ces corps nucléaires augmente au cours de la différenciation neuronale (41). Les CB ont un niveau élevé de petits ARN nucléaires (snRNA) et de petits ARN nucléolaires (snoRNA), et sont essentiels à la biogenèse du complexe des petites ribonucléoprotéines nucléaires (snRNP) (40). SMN joue un rôle dans la biogenèse de la petite protéine ribonucléaire épissée snRNP (ou Small nuclear ribonucleoproteins) (**figure18**) qui sont importantes dans l'épissage du pré-ARNm, la régulation post-transcriptionnelle des gènes, le transport axonal de l'ARNm, l'homéostasie de l'ubiquitination, le maintien et la différenciation neuronale des cellules souches embryonnaires et le développement des organes embryonnaires (42). L'épissage des ARN pré-messagers est réalisé dans les noyaux, par les petites protéines ribonucléaires (snRNP). Ceux-ci sont formés d'au moins une séquence simple brin riche en uridine, appelé Small nuclear RNA (snRNA), de protéines Sm et de polypeptides spécifiques (43). Les snRNA riches en Uridine sont transcrits dans le noyau et en suite transportés vers le Cytoplasme où ils se rassemblent avec des protéines Sm pour former les particules snRNPAinsi, après modification du m⁷ G-cap en m³ G-cap et

maturation, ces particules sont de nouveau transportées dans le noyau (44). Afin de catalyser ce processus, les protéines Sm sont liées, dans un premier temps, au pICln, un composant du complexe PRMT5, qui réalise une diméthylation symétrique d'un sous-ensemble des protéines Sm. Dans un deuxième temps, les protéines Sm méthylées sont transférées sur le complexe SMN, qui favorise leur transfert sur les snRNA (45). Les études ont montré qu'une déficience en protéines SMN réduirait la disponibilité des snRNP entraînant une altération de l'épissage et des dommages aux motoneurones (46). En plus de la dégénérescence neuronale, l'immaturité des parties proximales des axones, des cellules de Schwann, des racines dorsales et de la jonction neuromusculaire, ainsi que la diminution de l'activité musculaire, ainsi qu'une diminution de la fusion des fibres musculaires et l'atrophie des muscles squelettiques doivent être pris en compte (47). Plusieurs axes de recherche sur la pathogenèse de la SMA se sont concentrés sur les interactions entre ces différentes structures et cellules différentes et les différentes fonctions de la protéine SMN afin d'élucider les raisons de la vulnérabilité du motoneurone spinal (49).

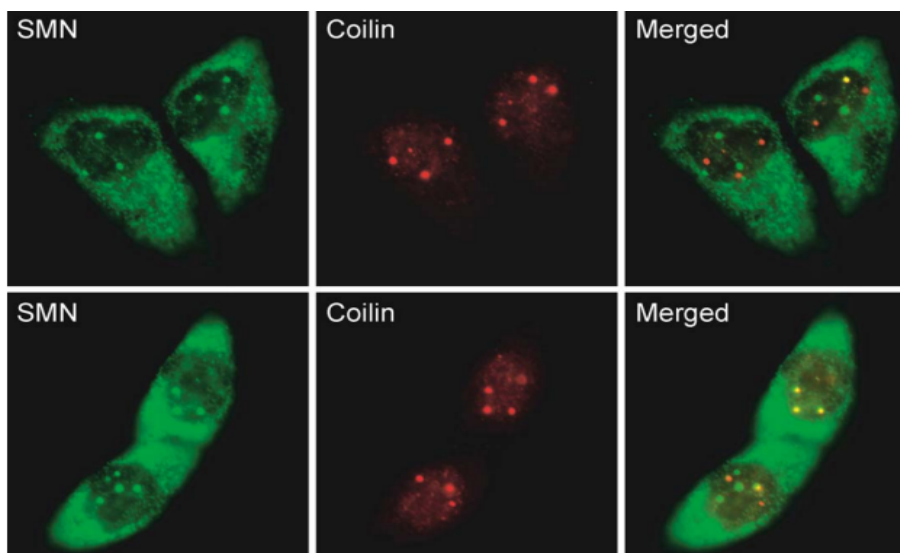


Figure 20 : localisation de la protéine SMN dans le cytoplasme

La SMN se trouve dans le cytoplasme et est enrichie dans les gemmes nucléaires. Microscopie d'immunofluorescence à double marquage utilisant des anticorps anti-SMN (2B1; 1:500; panneaux de gauche) et des anticorps anti-p80-coiline (R288, 1:1000; panneaux du milieu) sur des cellules PV HeLa. La colocalisation se traduit par un signal jaune (les images superposées sont présentées dans les panneaux de droite). Notez que les gemmes et les corps de Cajal sont souvent entièrement séparés. (18).

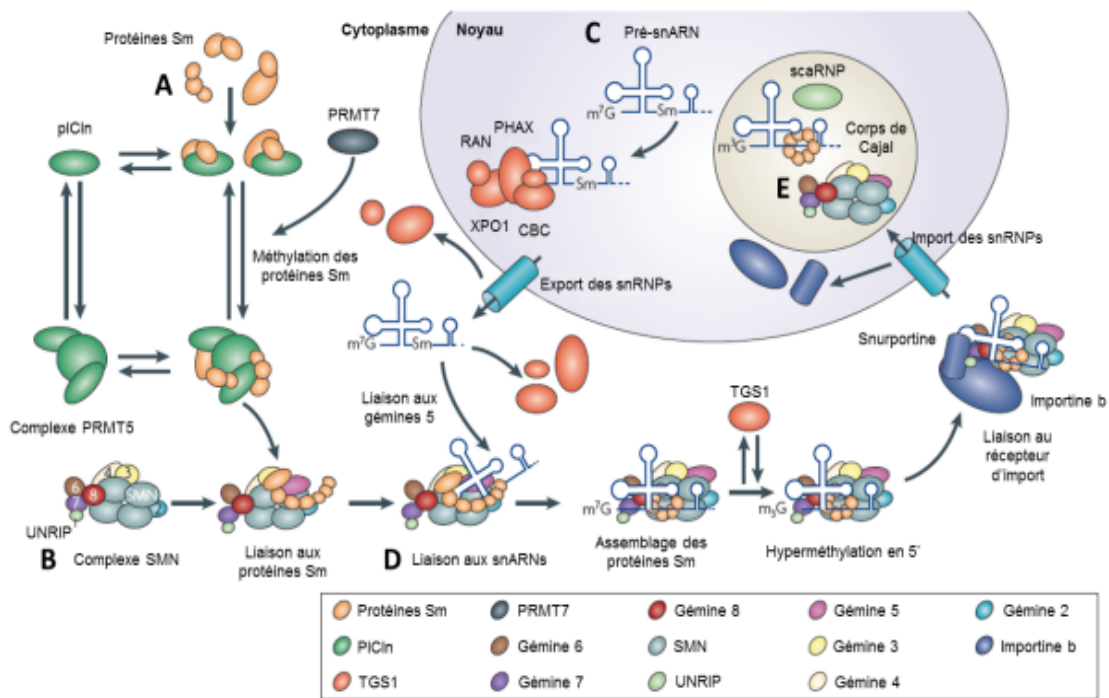


Figure 21: Fonction de SMN dans la biogenèse des snRNP

(Burghes et Beattie, Nat Rev Neurosci, 2009)

3.6. Classification :

Plusieurs types de SMA sont maintenant identifiés basés sur le plus haut niveau de la fonction motrice et l'âge du début de la maladie. Au début, les diagnostics de SMA se sont composés de trois types, présentés au consortium international sur l'amyotrophie spinale en 1991. Le troisième type plus tard a été modifié pour contenir deux sous-types, alors qu'un quatrième type était ajouté ainsi qu'un type 0 pour la plupart des cas sévères commençant dans la durée prénatale et par un début invariablement fatal. (48)

Tableau I: Spectre des phénotypes SMA et les caractéristiques cliniques

Phénotype	Âge d'apparition	Durée de vie	Fonction motrice maximale	Autres constatations
Type 0	Prénatal	Quelques semaines, <6 mois	Aucun atteint	-Hypotonie néonatale sévère -Faiblesse sévère -Aréflexie -Insuffisance respiratoire à la naissance -Diplégie faciale -mouvements fœtaux ↓ -Défauts septaux auriculaires -Arthrogrypose
Type I	<6 mois	Survie médiane 8-10 mois	Incapable de s'asseoir sans aide	-Perte de contrôle de la tête -Contractures articulaires légères -Faiblesse faciale normale ou minime -Difficultés variables de succion et déglutition
Type II	6-18 mois	70% vivant à 25 ans	S'assoie indépendamment	-Retard de développement avec perte de motricité -↓ ou absence de réflexes tendineux profonds -Faiblesse musculaire proximale -Tremblement postural des doigts
Type III	>18 mois	Normal	Capable de marcher sans aide	-Faiblesse musculaire proximale (difficulté avec les escaliers, course à pied) -Perte de motricité -Fatigue -Tremblement postural des doigts -Perte des réflexes rotuliens
Type IV	L'âge adulte	Normal	Normal	-Fatigue -Faiblesse musculaire ---proximale

Type 0 : Débute in utero et se caractérise par des mouvements fœtaux limités, une hypotonie et une faiblesse sévère responsable d'une insuffisance respiratoire à la naissance, de contractures articulaires et de communication intraauriculaire. Les nourrissons atteints d' SMA de type 0 survivent rarement au-delà de six mois avec des soins de soutien uniquement (49).

Ttype1 : ou encore la maladie de **Werdnig-Hoffman** est la forme la plus sévère, représente 60% des patients diagnostiqués avec SMA I, débutant avant l'âge de 6 mois caractériser par

l'absence de l'acquisition de la station assise avec une évolution spontanée par le décès avant l'âge de 2ans (50). Les patients atteints du type I présentent une faiblesse proximale symétrique marquée, une paralysie flasque, un manque de développement moteur avec régression de la fonction motrice. Les nourrissons peuvent acquérir le contrôle de la tête et la capacité de rouler, mais perdent rapidement ces capacités. Les principales manifestations cliniques sont une réduction ou abolition des réflexes ostéo tendineux profonds et une hypotonie sans trouble de la sensibilité. Les muscles du visage sont épargnés lors de la présentation initiale. On note souvent des contractures légères aux genoux et, rarement aux coudes. Une faiblesse bulbaire est présente pendant la période néonatale ou au cours des premiers mois. On observe la fasciculation de la langue dans la plupart des cas et fréquemment des troubles de la déglutition ou de succion, entraînant un retard de croissance et une aspiration récurrente. La faiblesse des muscles respiratoires intercostaux avec une relative préservation des muscles du diaphragme ce qui entraîne une respiration thoracique "en cloche" caractéristique et à une respiration paradoxale (respiration abdominale). Le diaphragme n'est impliqué que tardivement au cours de la maladie (48, 51). La fonction cognitive est normale. Une bradycardie symptomatique sévère a été notée dans une étude de la survie à long terme des individus dépendants du ventilateur avec SMA I (52). L'avènement de nouveaux traitements prometteurs modifient l'histoire naturelle de la SMA I, en particulier lorsqu'il est initié avant l'apparition des symptômes (**Tableau 2**).



Figure 22: Hypotonie axiale avec perte de la tenue de la tête.

Type2 : (maladie de **Dubowitz** ou type **intermédiaire**) se caractérise par l'apparition des signes clinique entre l'âge de 6 et 18 mois (50) . Se manifeste par un faible tonus musculaire à la naissance ou au cours des premiers mois de la vie. Les patients acquièrent la capacité de s'asseoir sans soutien. Ils présentent un lent déclin de la fonction motrice et perdent en moyenne la capacité de s'asseoir de manière autonome vers le milieu de l'adolescence et quelques-uns

d'entre eux peuvent acquérir la position debout, mais n'acquièrent pas la capacité de marcher de façon indépendante (48, 53) . Le tableau clinique est celui d'une paraplégie ou d'une tétraplégie plus ou moins complète, une réduction ou l'abolition des réflexes tendineux profonds les tremblements des mains sont fréquents. Les contractures articulaires et la cyphoscoliose sont fréquentes avec la progression de la maladie. La fonction cognitive est normale. Il est peu probable que des anomalies cardiaques se développent (54). La faiblesse progressive des muscles respiratoires entraîne une maladie pulmonaire restrictive qui est associée à la morbidité et à la mortalité chez ces personnes. La capacité à se tenir debout est directement corrélée à une meilleure fonction pulmonaire et à une survie à long terme. Avec des soins de soutien uniquement, l'espérance de vie de ces patients n'est pas connue avec certitude. En Allemagne et en Pologne examen de l'espérance de vie de 240 personnes atteintes de SMA II a révélé que 68 % des patients vivaient à l'âge de 25 ans (48) .

Type3 : ou maladie de **Kugelberg–Welander** est la forme modérée de SMA, survient généralement après l'âge de 18 mois (50) et se caractérise par une atrophie et une faiblesse musculaire lentement progressive, symétrique, prédominant aux racines des membres inférieure .Aux membres supérieurs, l'atteinte des bras et des avant-bras apparaît plusieurs années après l'atteinte des muscles des jambes. La musculature abdominale et spinale est affaiblie, mais la stabilité du tronc en position assise n'est pas affectée. Les muscles du cou, fléchisseurs et extenseurs, peuvent être également atteints. Les muscles de la face, de la langue, du voile, du pharynx et du larynx sont rarement atteints. Parfois, c'est le ptosis (paralysie du releveur de la paupière supérieure par atteinte du III) et la voie nasonnée (paralysie du voile du palais par atteinte du X) qui attirent l'attention de l'entourage. L'examen met en évidence les signes cliniques cardinaux de la maladie notamment une difficulté à se relever du sol (signe de Gowers), une démarche dandinante (Hyperlordose, protrusion abdominale, élargissement d polygone de sustentation), un déficit moteur et une amyotrophie qui prédominent au niveau des racines des membres inférieurs. Les réflexes ostéotendineux restent conservés aux membres supérieurs. Le tremblement au niveau des mains est fréquent. Les fasciculations de la langue sont rares. Au niveau des articulations, particulièrement celles des mains et des pieds, on peut noter une hyper laxité articulaire. La scoliose moins fréquente, est de survenue tardive. Elle est liée à l'atteinte du tronc et à l'âge du malade Un meilleur pronostic est observé dans les formes débutant après l'âge de 3 ans (51, 55, 56). La faiblesse musculaire peut entraîner des chutes plus fréquentes ou des difficultés à monter et descendre les escaliers. La fatigue peut nuire considérablement à la qualité de vie et au fonctionnement.

En général, les patients traités uniquement avec des soins de soutien atteignent toutes les grandes étapes du développement moteur, ainsi que la marche indépendante jusqu'à l'âge de six

ans environ, puis subissent une diminution progressive de la fonction motrice jusqu'à la puberté. Qui peut être associée à une régression plus rapide de la fonction chez les adolescents atteints de SMA III, l'âge adulte est alors associé à une autre régression fonctionnelle beaucoup plus lente(48). L'espérance de vie, généralement peu affectée, dépend de la fonction respiratoire, elle n'est pas significativement différente de celle la population générale. Si les symptômes apparaissent avant l'âge de trois ans, la perte de la marche survient généralement au cours de la deuxième décennie. Cependant, si l'apparition des symptômes se situe entre l'âge de trois et 12 ans, la perte de la marche peut survenir au cours de la quatrième décennie .Les fonctions cardiaques et cognitives sont normales (48).

Type4 : (ou type adulte)

Débute au cours de la deuxième ou de la troisième décennie de la vie. Se manifeste par une faiblesse musculaire et une gêne motrice proximale. La faiblesse affecte de manière disproportionnée les muscles deltoïdes, les triceps et les quadriceps. Il peut y avoir une perte des réflexes rotuliens, avec épargne des réflexes tendineux profonds des membres supérieurs et d'Achille, un tremblement de la main (48). Il peut y avoir une atteinte respiratoire, mais c'est assez rare, Habituellement, la progression de la maladie est assez rapide après le début des symptômes, jusqu'à une phase de stabilisation (51, 55). Le fonctionnement cardiaque et cognitif est normal. Avec des soins de soutien uniquement, les résultats sont similaires mais moins sévères que ceux décrits pour le type III, et si la perte de la marche se produit, cela peut être après la cinquième décennie, l'espérance de vie est normale. Le IV est la forme la moins courante et affecte moins de 5 % des personnes atteintes (48).

3.7. Diagnostic positif :

Le diagnostic, pour la SMA de types I et II, est généralement évoqué devant la présentation clinique et l'analyse moléculaire qui permet une confirmation rapide du diagnostic. Pour les types III et IV, le recours à des examens neurophysiologiques est souvent nécessaire.

3.7.1. Interrogatoire :

C'est une étape capitale dans l'orientation diagnostique de la SMA, portant sur l'âge de début des premiers symptômes, symptômes souvent passés inaperçus ou apparus précocement. Les capacités fonctionnelles (la capacité de s'asseoir, de tenir la tête, de marcher), antécédent de difficulté motrice avec perte d'habileté, le degré de handicap physique, la gravité de la maladie, les antécédents personnels pouvant orienter vers une étiologie autre qu'héréditaire, les antécédents familiaux du malade à la recherche d'autres cas similaires qui orientent fortement vers une neuropathie périphérique héréditaire, la notion de consanguinité parentale. Le pédigrée sera construit, avec des parents ou les accompagnants dont l'intérêt est double d'abord

de déterminer le mode de transmission et qui guidera le choix dans la recherche des anomalies génétiques.

3.7.2 Signes cliniques :

Hypotonie :

Elle est généralisée, symétrique, donnant l'aspect d'un enfant mou (**figure19 et 20**). Constante dans le type I (57).

Tonus de repos :

À l'inspection l'enfant est inerte sur la table d'examen, cuisse en abduction et rotation externe, jambes fléchies, la tête repose sur le côté, les membres supérieurs soit étendus le long du corps sont soit fléchis et reposent sur leur face postérieure (57).

Tonus passif :

À l'examen physique, c'est la sensation en « poupée de chiffon » qui est souvent ressentis. A l'épreuve du tiré assise, la tête du nourrisson reste pendante en arrière, sans aucune amorce de flexion de la nuque. A l'inverse en position assise, il n'existe aucun réflexe de redressement de la tête qui « dodeline » latéralement. On ne note aucun redressement de la tête qui reste posée latéralement sur le lit lorsque l'enfant est décubitus ventral. Les segments de membres soulevés au-dessus de l'enfant peuvent retomber inertes sur celui-ci (57)

Pour confirmer l'hypotonie Il faut rechercher deux signes qui sont :

Ballant musculaire :

Se recherche surtout au niveau des extrémités : mains et pieds, mais aussi au niveau de la jambe et de l'avant-bras. On secoue doucement l'avant-bras ou la jambe en observant l'amplitude des mouvements de la main ou du pied. Un relâchement musculaire complet est nécessaire mais est souvent difficile à obtenir chez ces patients (58).

Tonus actif:

On observe souvent des nouveau-nés qui crient peu, qui boivent avec lenteur. La même hypoactivité motrice et le manque d'initiative motrice sont notés Chez le nourrisson et le grand enfant(57).



Figure 23: attitude d'un nourrisson hypotonique

Faiblesse musculaire : (59)

La faiblesse musculaire résulte d'un déficit de type périphérique, moteur pur, d'installation brutale ou progressive, d'évolution rapide ou progressive, réalisant le tableau de paralysie flasque. Au début, il s'agit d'une réduction des mouvements spontanés et/ou d'un retard ou d'une régression du développement moteur du nourrisson. Puis, s'installe plus ou moins rapidement une faiblesse musculaire bilatérale et symétrique. L'atteinte commence habituellement au niveau proximal par les muscles du bassin, des lombes et des cuisses, puis s'étend à ceux du tronc (muscles para-vertébraux et muscles respiratoires), de la ceinture scapulaire, de la nuque et du cou, des bras, des avant-bras, des jambes, des mains et des pieds. L'atteinte de la ceinture pelvienne est le plus souvent inaugurale de la maladie, mais le début peut aussi affecter les muscles de la nuque avant de s'étendre au tronc et aux membres. Les muscles innervés par les nerfs crâniens peuvent aussi être touchés.

Atteinte du tronc : (59)

Les muscles intercostaux, abdominaux et spinaux sont atteints d'emblée. Le diaphragme est respecté au début mais peut être touché secondairement. La paralysie des muscles intercostaux entraîne à l'inspiration une dépression de la cage thoracique, un creusement des espaces intercostaux et un évasement de la base du thorax. À chaque mouvement inspiratoire, l'abdomen se gonfle comme un ballon, réalisant cette respiration dite paradoxale très évocatrice. Les muscles intercostaux se rétractent progressivement. Le syndrome restrictif s'aggrave, majorant ainsi le retard de croissance thoraco-pulmonaire et alvéolaire. L'atteinte des muscles abdominaux et spinaux entraîne, lorsqu'elle est massive, une grande hypotonie du tronc. La paralysie des muscles abdominaux se traduit par une faiblesse de la toux et du cri.

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

Atteinte des membres : (59)

Le déficit est proximal, bilatéral et symétrique. Il est plus marqué aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs. Il réalise dans son expression maximale un tableau de tétraplégie flasque. L'enfant est couché sur le dos, membres inférieurs reposant sur le plan du lit, cuisses en flexion-abduction-rotation externe, genoux en flexion, pied en équin, bras en rotation interne, coudes en flexion, avant-bras en pronation. Cette attitude dite en « grenouille » ou en « batracien » est très caractéristique de la maladie (**figure 21**). L'atteinte des muscles distaux est plus modérée, ce qui permet à l'enfant de bouger les pieds et surtout les mains.



Figure 24: Attitude en grenouille chez un nourrisson

(https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fdocplayer.fr%2F80841134-Swr%40-lbqr%40-l-y%4031.html&psig=AOvVaw38UQh_T1S7BsthfXah1eR&ust=1636211485031000&source=images&cd=vfe&ved=0CAsQjRxqFwoTCKjdjYnBgfQC FQAAAAAdAAAAABAD)

Amyotrophie: (59)

L'amyotrophie, symétrique, d'intensité variable, prédomine au niveau des racines des quatre membres et des cuisses, parfois difficile à mettre en évidence en raison de l'importance de la panicule adipeuse sous-cutanée. Sa répartition est superposable à celle de la faiblesse musculaire : ceinture pelvienne, cuisses, épaules, bras. L'atrophie des avant-bras se développe plus tard ; elle est habituellement plus prononcée sur les fléchisseurs que sur les extenseurs. À un stade plus tardif, on peut noter une atrophie prononcée des muscles thénariens et hypothénariens. Contrastant avec une atrophie frappante au niveau des racines des quatre membres et des cuisses, l'hypertrophie musculaire peut faire égarer le diagnostic.

Elle est localisée, comme dans la dystrophie musculaire de Duchenne, au niveau des mollets et/ou plus rarement des fessiers

Réflexes ostéo-tendineux :

Les réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs sont précocement abolis ou diminués dans la majorité des cas, les réflexes rotuliens sont les premiers à disparaître puis l'aréflexie s'étend progressivement aux membres supérieurs. Les réflexes idiomusculaires sont conservés(1). Dans quelques rares cas, les réflexes ostéo-tendineux sont vifs et les cutanés plantaires en extension malgré une faiblesse musculaire très accentuée(60).

Rétractions musculo-tendineuses : (59)

Les rétractions musculotendineuses sont dues à la paralysie et de l'hypotonie, favorisée par la pesanteur et l'absence de prise en charge, Elles siègent au niveau du muscle ou du groupe musculaire le moins faible et le moins hypotonique .Aux membres inférieurs, les rétractions intéressent les fléchisseurs de hanche et de genou entraînant un flexum au niveau de ces articulations. Aux pieds, les fléchisseurs plantaires se rétractent et, aidés par la pesanteur, entraînent la cheville en varus équin. Parfois la cheville est déformée en valgus équin. Au thorax, ce sont les muscles intercostaux qui se rétractent et brident l'expansion thoracique. Les articulations costo-vertébrales et sterno-costales s'enraidissent. La cage thoracique devient rigide et se déforme. Au rachis, les rétractions, volontiers asymétriques, intéressent les muscles para vertébraux. Conjuguées à celles des muscles de la hanche, ces rétractions entraînent un déséquilibre de la statique rachidienne et une bascule du bassin. Aux membres supérieurs, les fléchisseurs des poignets et les pronateurs des avant-bras se rétractent, et fixent les mains en flexion-adduction. La déformation des membres supérieurs en «nageoires de phoque » est très caractéristique de la maladie.

Fasciculations :

Les fasciculations signent le caractère neurogène de la maladie, C'est un argument de diagnostic différentiel décisif avec les dystrophies musculaires, en particulier la dystrophie musculaire de Duchenne. Elles sont observées sur les muscles des épaules et des hanches

3.7.3. Examen complémentaires

3.7.3.1. Créatine phosphokinase (CPK) :

Le dosage des enzymes sériques met en évidence un taux des CPK souvent normal ou modérément augmenté. Cependant des taux très élevés permettent d'écarter le diagnostic et évoquer les pathologies musculaires (61).

3.7.3.2. Electromyogramme (EMG) : (59)

L'EMG permet d'identifier l'origine neurogène de l'atrophie musculaire et d'affirmer l'atteinte du motoneurone de la corne antérieure devant une vitesse de conduction nerveuse normale. Depuis l'avènement du diagnostic génétique, la place de l'EMG est discutable.

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

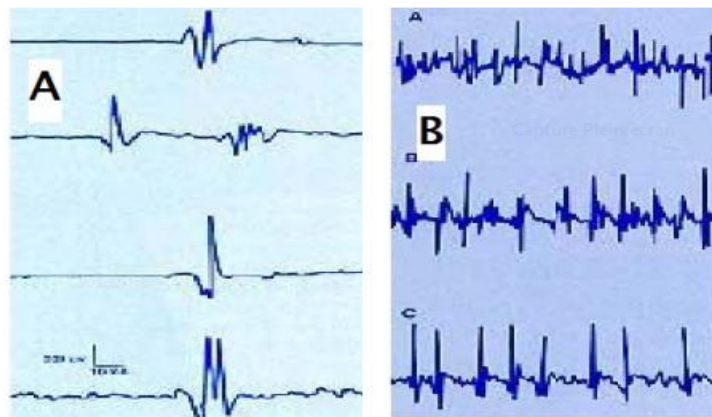


Figure 25:(A) Electromyogramme d'un patient atteint de SMA (B) EMG normal

3.7.3.3. Biopsie musculaire :

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

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

- un bloc est fixé au formol puis inclus en paraffine pour étude histologique.
- le deuxième bloc est congelé sans fixation et permet les études histoenzymologiques complétées éventuellement par des études biochimiques et immuno-cytochimiques.

- le troisième bloc fixé au glutaraldéhyde, est destiné à l'étude en microscopie Électronique si nécessaire. C'est un examen peu douloureux, habituellement pratiqué sous anesthésie locale. Certaines équipes pratiquent la biopsie à l'aiguille. Les résultats sont délicats à interpréter en raison de l'immaturation du système musculaire chez le jeune enfant. Elle montre des lésions typiques de dénervation: faisceaux de fibres atrophiées avoisinant des fibres musculaires hypertrophiques 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 1 et 2. Cet aspect est nettement différent de celui trouvé dans le type 3 qui se caractérise par une nette prédominance des fibres de type 2. La biopsie montre parfois une atrophie diffuse des fibres. Parfois, la biopsie est normale au début de la maladie (59).

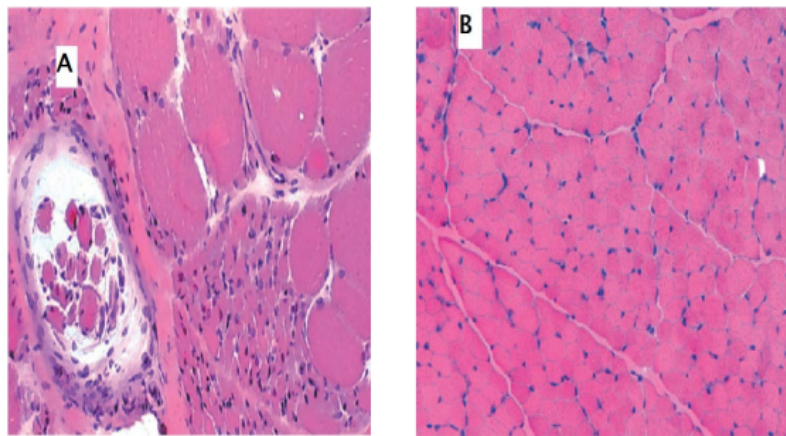


Figure 26: (A) aspect du muscle d'un patient suivi pour SMA, (B) aspect d'un muscle normal

3.7.3.4. Test Génétique

Le diagnostic de SMA étant avant tout clinique, l'étude génétique reste le moyen le plus sûr pour le diagnostic de certitude. Il est indiqué chez tout enfant ou adulte présentant le phénotype de la maladie.

Le gène SMN étant connu et cloné, le diagnostic consiste à mettre en évidence la lésion moléculaire grâce à l'étude de l'ADN extrait des leucocytes ou d'un simple prélèvement salivaire. Il est ainsi possible de confirmer le diagnostic clinique, en évitant la biopsie musculaire et les examens électriques et d'accéder plus facilement, plus rapidement et plus sûrement au diagnostic et à une prise en charge adaptée et au conseil génétique adéquat. Le diagnostic est confirmé lorsqu'on observe dans le gène SMN1 une délétion homozygote SMN1. Une délétion hétérozygote SMN1 n'élimine pas le diagnostic et nécessite la recherche d'une mutation ponctuelle.

Les différentes étapes conduisant au diagnostic de SMA

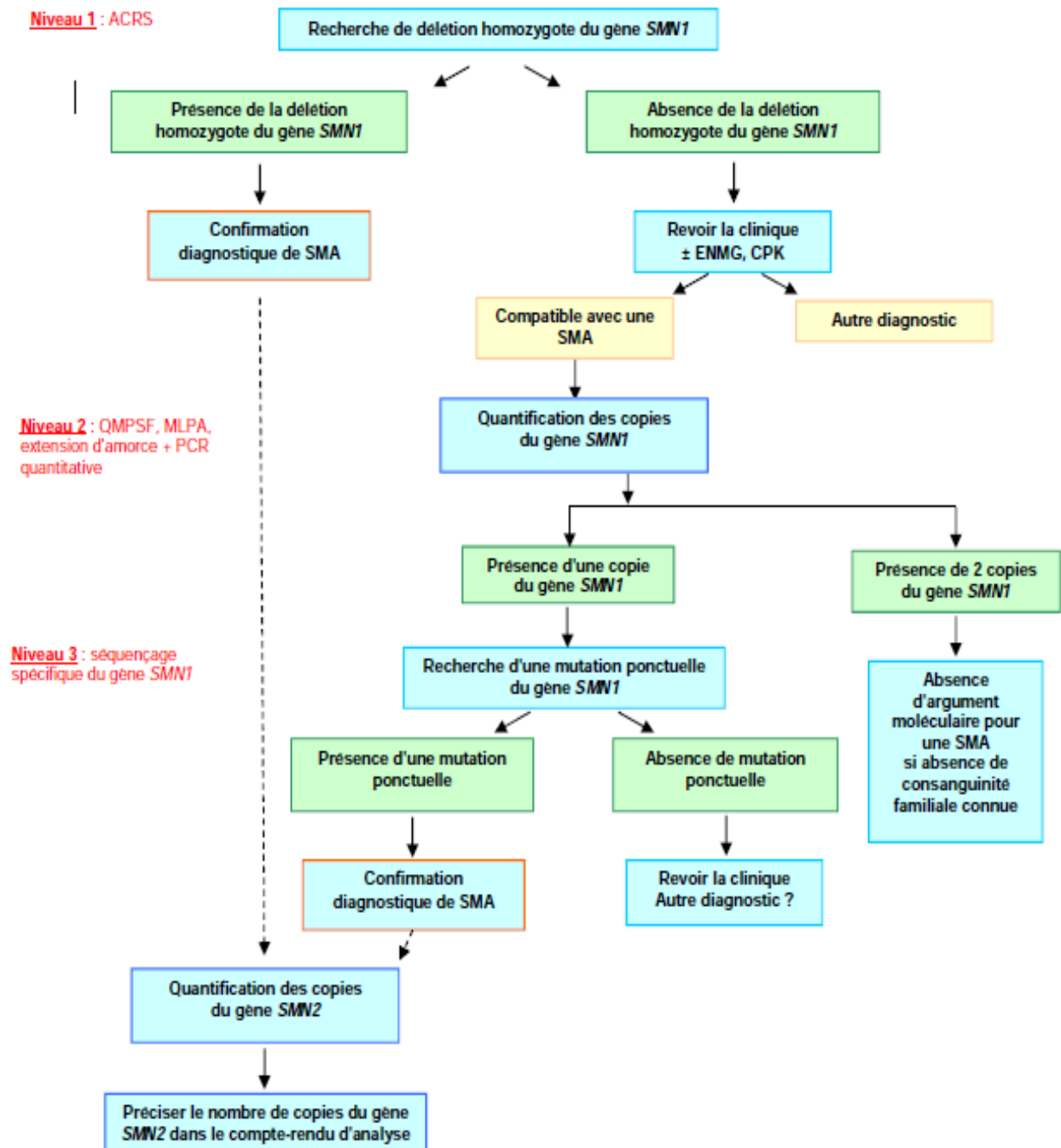


Figure 27: Algorithme du diagnostic de la SMA lié à SMN15q

3.8. Diagnostic différentiel :

L'examen clinique étant typique, la maladie est le plus souvent reconnue au premier coup d'œil chez les nouveau-nés et les nourrissons. Des examens complémentaires, en particulier le test génétique est nécessaire, pour distinguer une SMA précoce de toute autre hypotonie néonatale. (Figure 25.)

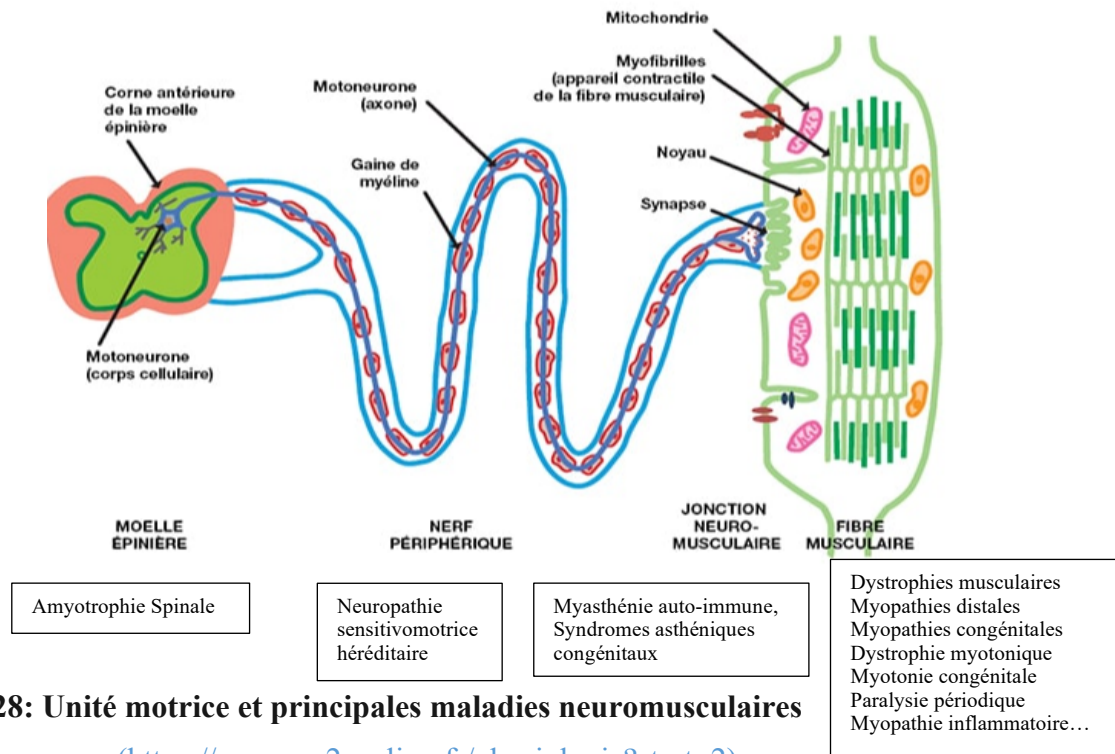


Figure 28: Unité motrice et principales maladies neuromusculaires

(<https://www.vo2cycling.fr/physiologie?start=2>)

3.8.1. Atrophie musculaire spinale infantile liée au chromosome X ou (XL-SMA) : (48)

Elle se caractérise par une hypotonie et une aréflexie sévères avec perte des cellules de la corne antérieure de la moelle épinières et Par une faiblesse d'origine prénatale qui est progressive, se manifestant par un poly hydramnios et un manque de mouvement in utero qui entraîne des contractures congénitales. Certains nouveau-nés atteints de XL-SMA naissent avec des fractures pouvant être liées à un mauvais mouvement fœtal et à une fragilité osseuse ultérieure. Autres caractéristiques sont présentes de manière variable comme la micrognathie légère, la cyphose, la Scoliose, la Cryptorchidie. La plupart des enfants atteints de XL-SMA ont des problèmes gastro-intestinaux dus aux mauvaises réactions de succion et de déglutition nécessitant la mise en place d'une sonde de gastrostomie, de graves problèmes respiratoires dus à la faiblesse des muscles du système respiratoire. Les infections des voies respiratoires supérieures ou de pneumonie sont fréquentes. L'évolution de la maladie est similaire à celle des formes les plus sévères de la SMA autosomique récessive classique (lorsque seuls des soins de soutien sont prodigués) causées par des variants pathogènes bialéliques du *SMN1* : (SMA Type 0 et type I). Les enfants atteints de XL-SMA meurent généralement d'une insuffisance respiratoire avant l'âge de 2 ans.

Les femmes porteuses de XL-SMA ne sont généralement pas affectées.

Devant une hypotonie du nouveau-né ou du petit nourrisson: (59)

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

3.8.2. Les myopathies congénitales :

Le nouveau-né présente une hypotonie et une faiblesse musculaire sévères avec parfois atteinte de la face (ptosis, ophtalmologie), du tronc et particulièrement des muscles respiratoires. Des déformations squelettiques (pieds bots, luxation de hanche, arthrogrypose) sont parfois présentes dès la naissance. Tous les types de transmission sont possibles: autosomique dominante, autosomique récessive, récessive liée à l'X.

3.8.3. Les dystrophies musculaires congénitales :

L'enfant atteint de dystrophie musculaire congénitale de type I (déficit complet en mérosine) présente une hypotonie et une faiblesse musculaire néonatale, des raideurs articulaires voir arthrogrypose. L'étude immunocytochimique musculaire met en évidence le déficit en mérosine qui est spécifique de la maladie.

3.8.4. La dystrophie myotonique congénitale:

La dystrophie myotonique congénitale est évoquée devant une hypotonie néonatale avec pieds bots, voire une arthrogrypose, un aspect caractéristique du visage (faciès amimique allongé, avec une lèvre supérieure en V renversé donnant à la bouche une forme triangulaire). Le diagnostic repose sur les données cliniques et génétiques de l'enfant et de la mère (recherche de la mutation en cause sur le chromosome 19).

3.8.5. Les myopathies métaboliques:

Le déficit en alpha1, 4-glucosidase acide (maltase acide) ou glycogénose type II dans sa forme infantile (maladie de Pompe) peut atteindre le nouveau-né dans les premières semaines de la vie. Elle réalise une hypotonie et une faiblesse musculaire généralisée s'accompagnent d'une cardiomyopathie, d'une hépatomégalie et d'un microglossaire. Le diagnostic repose sur la constatation d'un taux de carnitine diminué dans le sang, le muscle le foie et les reins.

3.8.6. Les cytopathies mitochondriales :

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

Les maladies de la jonction neuromusculaire :(59)

3.8.7. La myasthénie néonatale :

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

3.8.8. Les syndromes myasthéniques congénitaux :

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

3.8.9. Les neuropathies héréditaires sensitivo-motrices congénitales :

Les neuropathies héréditaires sensitivo-motrices congénitales (NHSMC) entraînent une hypotonie néonatale marquée, un déficit de la force musculaire, une aréflexie, une amyotrophie distale, des troubles de la déglutition. L'atteinte respiratoire est rare. Le diagnostic repose sur les données de l'EMG, de la ponction lombaire, de la biopsie et de la biopsie nerveuse. Une étude génétique dans un contexte familial peut mettre en évidence une anomalie génétique connue.

3.8.10. L'hypotonie centrale :

L'étiologie de cette maladie due à des lésions cérébrales « fixées », organiques, irréversibles, survenant le plus souvent dans la période anténatale ou périnatale est inconnue.

3.8.11. Le syndrome de Prader-Willi :

Déficiência mentale congénitale, le syndrome de Prader-Willi se caractérise par une hypotonie néonatale sévère avec difficultés alimentaires et troubles de la déglutition nécessitant la mise en place d'une sonde gastrique. Le cri est faible. L'aspect du faciès est très caractéristique. Le diagnostic est difficile car l'étiologie reste inconnue. Une délétion au niveau du bras court du chromosome 15 est retrouvée chez 50% des malades atteints du syndrome de Prader-Willi

3.8.12. Les neuropathies motrices distales :

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

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

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

3.8.14. L'hypotonie congénitale bénigne :

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

**Devant des paralysies extensives d'installation rapide chez un enfant de moins de 2 ans:
(59)**

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

3.8.15. La polyradiculonévrite aiguë de Guillain-Barré:

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

3.8.16. La dystrophie neuro-axonale infantile :

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

3.8.17. La myélopathie aiguë :

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

3.8.18. La myosite virale :

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

3.8.19. La poliomyélite antérieure aiguë:

Exceptionnelle grâce à la vaccination.

Devant des troubles de la marche chez un enfant ou un adolescent: (59)

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

3.8.20. Les dystrophies musculaires progressives :

Toutes les dystrophies musculaires progressives peuvent donner le change avec la maladie de Kugelberg-Welander. La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) affecte les garçons au cours des trois premières années de la vie et débute habituellement après l'acquisition de la marche. À l'examen, on note une démarche dandinant, une hyperlordose, une faiblesse musculaire prédominant au niveau des ceintures et aux racines des membres. Certains groupes musculaires sont hypertrophiés: jumeaux et parfois quadriceps, deltoïdes et triceps brachiaux. Il n'y a ni fasciculations ni troubles sensitifs. Les réflexes ostéo-tendineux peuvent être présents au début. L'atteinte cardiaque est quasi-constante. Un retard intellectuel modéré et non évolutif est quelquefois retrouvé. L'évolution se fait inexorablement vers la perte de l'autonomie locomotrice vers l'âge de 12 ans. Le décès survient au cours de la troisième décennie de la vie.

Les CK sériques sont très élevées et peuvent atteindre jusqu'à 50 fois la valeur normale. L'électromyogramme est de type myogène. Les vitesses de conduction nerveuse motrice et sensitive sont normales. La biopsie musculaire montre des aspects de nécrose-régénération. L'absence de dystrophine à l'immunofluorescence en signe le diagnostic. La dystrophie musculaire de Becker (BMD) affecte également les garçons et débute plus tardivement (vers 12 ans en moyenne). La sémiologie clinique est comparable à celle de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). La dystrophie musculaire des ceintures anciennement décrite sous le terme d'adalinopathie ou de SCARMD (severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy), affecte aussi bien les garçons que les filles entre 3 et 16 ans. Cliniquement, elle est très proche de la dystrophie de Duchenne et de Becker.

3.8.21. Les neuropathies héréditaires sensitivomotrices (maladies de Charcot Marie-Tooth) :

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

3.8.22. La sclérose latérale amyotrophique juvénile :

La maladie de Kugelberg-Welander peut se discuter avec une sclérose latérale amyotrophique juvénile qui débute également dans l'enfance ou l'adolescence par des troubles de la marche. Le tableau clinique associe des signes périphériques et des signes centraux.

3.8.23. Le syndrome de Stark-Kaeser :

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

3.8.24. L'amyotrophie spinos-bulbaire liée à l'X :

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

3.9. Evolution :

L'amyotrophie spinale est une maladie chronique, qui a une tendance à l'aggravation, en cas d'absence de prise en charge adéquate, l'évolution n'est pas prévisible. Des complications respiratoires, digestives et ostéoarticulaires peuvent survenir et imposent une surveillance prolongée.

3.10. Prise en charge :

Actuellement, il n'y a pas de remède pour la SMA. Deux options de traitement ciblées sur le mécanisme sous-jacent qui conduit à l'AS sont devenues disponibles et il a été démontré qu'elles ont un effet positif sur la progression de la maladie (**voir le tableau 2**). Ces traitements sont susceptibles d'avoir également un impact positif sur l'histoire naturelle de la SMA (I, II, III, IV), en particulier si le traitement est initié avant l'apparition des symptômes. La décision d'initier un traitement ciblé après la détection d'une personne affectée par le dépistage néonatal repose sur le génotype et la présence de symptômes (5).

Après le test génétique de confirmation *SMN1* :

Un traitement ciblé est recommandé pour toutes les personnes qui ont deux ou trois copies de *SMN2*, que les symptômes soient présents ou non.

Pour les personnes qui ont une copie de *SMN2*, le traitement ciblé est laissé à la discrétion du médecin traitant, en tenant compte de la gravité des symptômes présents avant la naissance ou à la naissance ; Pour les personnes ayant quatre copies ou plus de *SMN2*, le traitement ciblé peut être différé jusqu'à l'apparition des symptômes, bien qu'une surveillance attentive du développement des symptômes par un expert neuromusculaire soit recommandée.

Les développements thérapeutiques actuels sont des thérapies visant à modifier l'épissage du gène *SMN2*, à remplacer le gène *SMN1* ou à réguler la croissance musculaire (20).

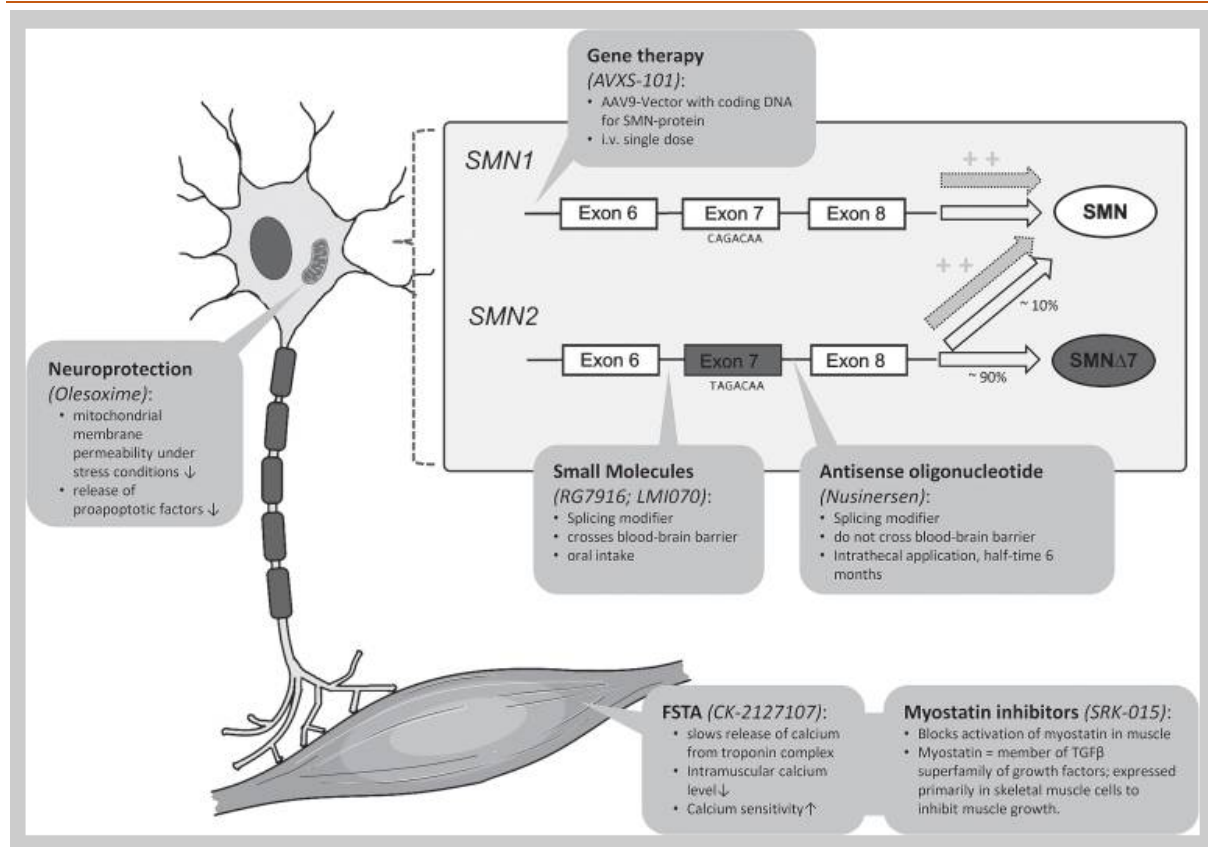


Figure 29 : Résumé des approches thérapeutiques abordées et mécanismes d'action moléculaires respectifs:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7029319/>

Tableau II: Tableaux illustrant l'état actuel du développement de médicaments spécifiques du traitement ciblé de l'amyotrophie spinale

Sous-type SMA	Traitement	Dosage	Mécanisme
Tous les sous-types de SMA(I,II,II,V)	Nusinersen (Spinraza®)	<p>Schéma thérapeutique:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dose de charge intrathécale de 12 mg (dose équivalente; 4-5 ml selon l'âge) tous les 14 jours pour un total de 3 doses de charge 2. 4ème dose de charge 30 jours après la 3ème dose 3. Ensuite, doses d'entretien tous les 4 mois 	Oligonucléotide anti sens
SMA type I	Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma; anciennement AVXS-101) ®	Injection intraveineuse unique	Thérapie de remplacement génique avec administration virale de SMN1
SMA Type(I,II,III)	Risdiplam (Evrysdi® ou RO7034067)	Prise par voie orale ou par sonde d'alimentation une fois par jour (à domicile)	Module la maturation de l'ARN messenger de SMN2 pour réintégrer l'exon 7 manquant.

Le traitement de soutien des enfants atteints de SMA est guidé par le sous-type sous-jacent, mais doit être individualisé en fonction de la personne touchée et de son état fonctionnel actuel (3).

Evolution :

La proportion de personnes touchées qui développent une complication donnée et la gravité de la complication dépendent du sous-type de SMA impliqué et si un traitement ciblé est initié avant ou après l'apparition des symptômes (7)

Tableau III: Traitement de soutien des manifestations chez les personnes atteintes d'amyotrophie spinale

Complications	Traitement	Considérations/Autres
Dysfonctionnement bulbaire conduisant à une mauvaise prise de poids	Mise en place d'un tube de gastrostomie et Supplémentation nutritionnelle	La plupart des personnes avec SMA I ont un tube de gastrostomie à l'âge de 12 mois. 1 Seuil bas pour l'évaluation clinique de l'alimentation et / ou l'étude radiographique de déglutition si les signes cliniques ou les symptômes de dysphagie et / ou de dysfonctionnement bulbaire
Obésité	Évaluations nutritionnelles régulières	Pour les personnes non ambulatoires avec SMA II et III
Reflux gastro-œsophagien	Reflux gastro-œsophagien	Reflux gastro-œsophagien
Dysfonctionnement intestinal	Émollients fécaux, prokinétiques, agents osmotiques ou laxatifs au besoin	Pour la constipation
Insuffisance respiratoire/ options d'échec	Soins palliatifs et/ou absence d'assistance respiratoire	Peut-être une option en fonction des préférences de la famille
	Techniques de dégagement des voies respiratoires et gestion des sécrétions	-Y compris l'in-exsufflateur mécanique en conjonction avec aspiration et physiothérapie thoracique, en particulier pendant une maladie aiguë -L'utilisation de l'in-exsufflation mécanique dans le traitement des enfants avec des maladies neuromusculaires (y compris celles avec SMA) semble réduire les complications pulmonaires.
	Ventilation non invasive, tels que BiPAP	-Pour l'hypoventilation démontrée par ↓ saturation en oxygène par oxymétrie de pouls ou par apnée obstructive du sommeil -Il a été démontré qu'il améliore les paramètres de respiration du sommeil dans ceux w / SMA I & II BiPAP peut améliorer la paroi thoracique et le développement des poumons, ce qui peut réduire les infections pulmonaires et la comorbidité pulmonaire.

Aspects cliniques et génétiques des amyotrophies spinales progressives du CHU Point "G"

	Trachéotomie avec ventilation mécanique permanente	Les questions éthiques relatives à l'utilisation de la ventilation invasive chez les nourrissons gravement touchés doivent être abordées.
Scoliose progressive	Intervention chirurgicale standard par orthopédiste	L'utilisation d'orthèses rachidiennes pour les courbures >20° avant l'intervention chirurgicale est courante. Considération importante en chirurgie de la colonne vertébrale: laisser une fenêtre pour la possibilité d'administration intrathécale de futurs traitements.
	Considérez la nervure de titane prothétique extensible verticale (VEPTR).	Pour la scoliose sévère
	Considérez les tiges de croissance à commande magnétique (MGR).	Pour les distractions ambulatoires progressives contrôlées par un appareil distant externe Mais ↓ besoin d'une chirurgie répétée
Luxation de la hanche	Envisagez une intervention chirurgicale pour ceux qui ont de la douleur.	Pas de chirurgie pour ceux qui sont asymptomatiques
Acidose métabolique au cours d'une maladie intercurrente	Soins de soutien avec liquides intraveineux précoces et glucose	
Famille/Communauté	Assurer une participation appropriée du travail social pour connecter les familles avec les ressources locales, le répit et le soutien.	Évaluation continue du besoin de participation aux soins palliatifs et/ou de soins infirmiers à domicile
	Coordonner les soins pour gérer plusieurs rendez-vous de surspécialité, l'équipement, les médicaments et les fournitures.	

3.10.1. Conseil génétique :

La consultation de conseil génétique permet d'évaluer et de présenter au couple le risque de récurrence de l'amyotrophie spinale dans la famille. La transmission de la SMA obéissant aux règles de l'hérédité mendélienne, ce risque génétique est de 25 % pour les germains (frères et sœurs) d'un enfant atteint, Il est beaucoup plus faible pour les enfants neveux ou cousins germains de sujets atteints de la maladie, Le conseil génétique peut conduire à proposer un diagnostic prénatal afin de déterminer le statut génétique de l'enfant à naître par analyse directe de l'ADN fœtal pour rechercher l'anomalie du gène SMN.

La SMA se transmet sur le mode autosomique récessif. Chaque grossesse d'un couple ayant eu un enfant atteint de SMA a environ 25 % de chances de produire un enfant atteint, environ 50 % de chances de produire un porteur asymptomatique et environ 25 % de chances de produire un enfant non atteint qui n'est pas un transporteur. Ces risques de récurrence s'écartent légèrement de la norme pour la transmission autosomique récessive car environ 2% des individus affectés ont un variant de novo *SMN1* sur un allèle; dans ces cas, un seul parent porteur d'un *SMN1* variante, et donc les frères et sœurs ne sont pas à risque accru de SMA. Le dépistage des porteurs pour les parents à risque et le dépistage prénatal pour les grossesses à risque accru sont possibles si le diagnostic de SMA a été confirmé par des tests génétiques moléculaires chez un membre de la famille affectée (2) .

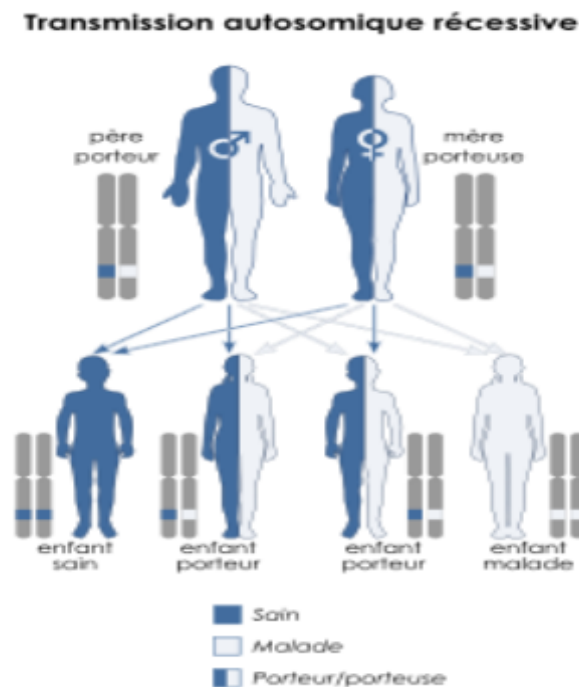


Figure 30: Mode de transmission de l'amyotrophie spinale

METHODOLOGIE

4. METHODOLOGIE

4.1. Cadre de l'étude :

Nous avons décidé de mener cette étude pour décrire les différents aspects cliniques et génétiques des amyotrophies spinales progressives dans le Service de Neurologie du Centre Hospitalier Universitaire (C.H.U) Point "G", Bamako, Mali. La partie clinique de notre étude s'est déroulée dans le Service de Neurologie du C.H.U Point "G" et la partie biologique dans le laboratoire de biologie moléculaire du dit Service, et au besoin dans les laboratoires partenaires au National Institut of Health (NIH) aux USA. Les patients ont été enrôlés dans le protocole de recherche sur les maladies neurologiques héréditaires financé par le National Institutes of Health des Etats-Unis sous l'initiative Human Heredity and Health in Africa (H3Africa).

4.2 . Lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée dans le Service de Neurologie du CHU Point "G" dirigé par un Professeur titulaire de neurologie (Chef de service). Le personnel est composé de trois Maîtres-Assistants, quatre médecins spécialistes, huit étudiants en spécialisation (Diplômes d'études spécialisées), huit faisant fonction d'interne en année de thèse, deux majors d'infirmiers (Unité A et B), quinze infirmiers dont huit fonctionnaires de l'État, six appuis sans statut et un contractuel et dix techniciens de surface. Le service dispose de deux salles de consultation et de salles examens électro-neurophysiologiques (EEG et ENMG), ainsi que deux (A et B) unités d'hospitalisations au rez-de-chaussée.

Unité A : (18 lits, 10 salles dont 2 VIP : [Very Important Person], une salle de 1^{ère} catégorie, 6 salles de 2^{ème} catégorie et 1 salle de 3^{ème} catégorie toutes opérationnelles) avec un bureau major, une salle d'archivage et une salle des infirmiers.

A l'unité A on dénombre trois médecins spécialistes, quatre étudiants en spécialisation (DES), quatre thésards, huit infirmiers et six techniciens de surface.

Unité B : 19 lits, 10 salles dont deux VIP, une salle de 1^{ère} catégorie, 5 salles de 2^{ème} catégorie et deux salles de 3^{ème} catégorie) avec un bureau major, une salle des infirmiers et une salle de techniciens de surface. A l'unité B on dénombre quatre neurologues, quatre étudiants en spécialisation (DES), quatre thésards, et quatre techniciens de surface.

A l'étage se trouvent le bureau et le secrétariat du chef de service, sept bureaux pour les médecins neurologues, une salle des internes thésards, une salle des étudiants en DES, une salle des techniciens de surface, une salle de formation, une salle de réunion, une salle de staff, un laboratoire de biologie moléculaire et une salle informatique.

4.3. Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude de recherche active, longitudinale, descriptive. Elle s'est déroulée sur une période de sept ans allant du 24 Mars 2014 au 12 Mars 2021.

4.4. Population d'étude :

Patients vus en consultation au service de neurologie du CHU Point "G" ou à domicile et enrôlés dans le protocole de H3Africa Mali «U01HG007044» et répondant aux critères ci-dessous :

➤ **Echantillonnage :**

Il est de type exhaustif, portant sur les patients présentant les signes cliniques et/ou l'anomalie génétique en faveur de l'amyotrophie spinale progressive.

➤ **Critères d'inclusion :**

Tout patient présentant les signes cliniques et/ou génétiques en faveur des amyotrophies spinales progressives avec ou sans notion de cas similaire dans la famille.

➤ **Critères de non inclusion :**

Il s'agit de tout patient présentant le phénotype d'amyotrophie spinale progressive n'ayant pas consenti pour l'enrôlement ou chez qui une autre étiologie a été trouvée.

4.5. Procédure d'enrôlement

La collecte des données a été réalisée selon la procédure suivante :

➤ **L'information:**

Les médecins susceptibles de voir ces patients, en occurrence les neurologues et d'autres praticiens sont informés de notre étude. Aussi, par occasion, notre étude est expliquée sur les antennes télé ou radio de la place. A travers les présentations scientifiques, le personnel soignant est informé et invité à référer les cas suspects de SMA.

➤ **Obtention du consentement éclairé:**

Les patients et les membres de leurs familles désireux de participer à l'étude suivent un exposé au cours duquel l'étude est expliquée en détail à savoir les procédures, les avantages les contraintes et les risques. La notion de volontariat et la possibilité de retrait sans repercussion sur la qualité de la prise en charge a été soulignée. Ceci permet aux participants de prendre leur décision sans aucune pression de la part des investigateurs.

4.6. Evaluation clinique et génétique :

4.6.1. Examen Clinique :

Les patients ont tous bénéficié d'un examen clinique complet réalisé par une équipe multi disciplinaire comprenant neurologues, neurogénéticien, pédiatres et au besoin d'autres spécialistes en fonction des plaintes du patient. Il comprend l'interrogatoire et l'examen physique.

Interrogatoire :

L'histoire de la maladie a été recueillie à travers un interrogatoire minutieux de même que les données sociodémographiques et l'histoire familiale. Un arbre généalogique (pedigree) est systématiquement établi pour chaque famille sur un support PowerPoint sur lequel est précisé tous les individus affectés et non affectés de la famille. Ce pedigree permettra d'établir le mode de transmission mais aussi aidera à déterminer le choix des individus à tester.

Examen physique :

L'examen physique permet de rechercher les signes de la maladie qui seront ensuite recueillis et rédigés sous forme de dossier médical sur papier dur et aussi en version électronique sur le support Word et système REDCap. Les variables cliniques recueillis sont notées plus bas.

4.6.2. Examen paraclinique

Des examens complémentaires pour écarter des pathologies ayant la même présentation clinique ont été réalisés chez certains de nos patients. Ils comprenaient principalement l'électroneuromyogramme (ENMG) et le taux de créatine phosphokinase (CPK).

4.6.2.1. Test génétique :

Collecte de sang

Un volume de 10 ml de sang périphérique a été prélevé chez tous les sujets de notre étude, incluant les personnes atteintes et les membres de leurs familles disponibles et ayant consenti. Le prélèvement sanguin a été effectué soit par une infirmière soit par un interne en respectant un protocole rigoureux d'asepsie.

L'extraction d'ADN:

Le kit d'extraction Puregene Gentra (QIAGEN, Valencia, CA, USA) a été utilisé. Il comprend:

- RBC Lysis Solution qui permet de détruire les globules rouges,
- Cell Lysis Buffer qui lyse les cellules comme son nom l'indique afin d'exposer l'ADN nucléaire,
- Protein Precipitation Solution qui permet de précipiter les protéines afin de faciliter leur débarras par centrifugation,
- RNase A Solution qui permet de se débarrasser de l'ARN,
- DNA Hydratation Solution qui permet la dissolution de l'ADN précipité à la dernière phase de l'extraction.
- Guidebook pour le protocole d'extraction selon le matériel biologique utilisé.

Les autres réactifs utilisés ne venant pas avec le kit sont :

- Isopropranol pur
- Ethanol à 70% qui a été préparé dans notre laboratoire en utilisant l'éthanol pur et de l'eau de grade moléculaire.

Le protocole d'extraction se trouve en annexe 2 de ce document.

Biologie moléculaire :

L'analyse génétique consistait à déterminer le nombre de copies du gène SMN. Pour le test génétique de nos patients, un échantillon d'ADN a été envoyé au laboratoire de diagnostic moléculaire Athena (Athena Diagnostics Inc., Marlborough, MA, USA).

Le test direct du gène *SMN1* et *SMN2* a été effectué par analyse quantitative du dosage de l'ADN génomique (qPCR). L'analyse quantitative du dosage examine l'exon7 de chaque *SMN1* et *SMN2* ainsi que 20 loci de contrôle sur l'ensemble du génome. Cette précision d'analyse de dosage effectuée est supérieure à 99%. Tous les résultats des tests ont été examinés, interprétés, et rapportés par des généticiens moléculaires clinique certifiés par ABMG.

Limitation de l'analyse de dosage :

Le dosage du gène par PCR quantitative ne permet pas de détecter les mutations ponctuelles, les insertions, les délétions ou les variantes dans les régions du gène non analysées (les autres exons, le promoteur, les régions non traduites 5' et 3' et les introns). En outre, la variation du nombre de copies peut ne pas être détectée chez les patients présentant un mosaïcisme. Bien que rare, un résultat faux positif ou faux négatif peut se produire. Tous les résultats doivent être interprétés en tenant compte des résultats cliniques, des antécédents pertinents et des autres données de labo.

Technique de PCR quantitative (qPCR)

La technique de PCR (Polymérase Chain Réaction) quantitative consiste à amplifier un fragment d'ADN spécifique à partir d'un pool d'ADN complexe. Elle a pour but de produire une quantité élevée de copies identique d'un fragment d'ADN. Elle exploite le processus de la réplication et fait appel, pour cela, sur la capacité de l'ADN polymérase à synthétiser le brin complémentaire d'un ADN servant de matrice. Pour initier le processus, des amorces (ou primer) s'hybrident de part et d'autre de la séquence à amplifier. Cette configuration permet à l'ADN polymérase de répliquer les 2 monobrans dans le sens 5' vers 3' et ainsi aboutir à la synthèse de nouveaux ADN doubles brins.

La PCR s'effectue sur 3 étapes :

- **La dénaturation thermique de l'ADN :** à 95°C, les liaisons d'hydrogènes sont rompues et les 2 brins de l'ADN se séparent. L'ADN passe sous forme simple brin dans le milieu.
- **Hybridation des amorces :** le milieu réactionnel contient 2 amorces, chacune complémentaire d'un des 2 brins. La température permettant la fixation des amorces sur les monobrans d'ADN est comprise entre 50°C et 65°C. Les amorces en larges excès, s'hybrident dès lors qu'elles rencontrent les séquences complémentaires.

- **Extension des amorces** : intervention de la taq polymérase (ADN polymérase) qui allonge les amorces en y incorporant les désoxyribonucléiques complémentaires de la séquence de la matrice auquel elle est hybridée. Cette étape s'effectue à une température de 72°C.

Au deuxième cycle : la quantité d'ADN continue de doubler et les premiers brins dont la taille est limitée par les 2 amorces font leur apparition.

Au troisième cycle : Les premiers amplicons apparaissent (ADN double brins borné par les amorces correspondant au fragment d'ADN recherché).

En théorie, après **n** cycles, le nombre d'ADN intéressant augmente de **2ⁿ**.

En pratique, le nombre de brins est limité à cause de la baisse de certains réactifs, l'augmentation de la viscosité du milieu et la baisse de l'activité de l'ADN polymérase thermostable.

A l'issue de la PCR, on obtient des fragments de même taille correspondant à la distance en base qui sépare les amorces.

La technique PCR se réalise par le biais d'un appareil programmable appelé un thermocycleur dans lequel sont placés les micro-tubes contenant le mélange réactionnel. Cet appareil permet d'exposer les tubes à des températures choisies et pour des durées déterminées par l'expérimentateur. La réaction PCR est extrêmement rapide, elle ne dure que quelques heures (2 à 3 heures pour une PCR de 30 cycles).

La PCR a été effectuée en utilisant les matériaux suivants

- Eau
- Solution tampon : qui permet à la réaction de se tenir
- Mgcl₂ : qui définit un milieu à PH optimale et une concentration salin optimale
- DNTPs (deoxynucleotides triphosphates)
- Amorces:
 - Séquence SMN1-7F 5'- TTC CTT TAT TTT CCT TAC AGG GTG TC -3'
 - Sequence SMN2-7F 5'- TTC CTT TAT TTT CCT TAC AGG GTG TT -3'
 - Sequence SMN-7pR 5'- GCT GGC AGA CTT ACT CCT TAA TTT AA -3'
 - Sequence SMN-7R 5'- GAT TGT TTT ACA TTA ACC TTT CAA C -3'
- Taq Polymérase (enzyme) : assemble le nouveau brin d'ADN
- ADN à amplifier

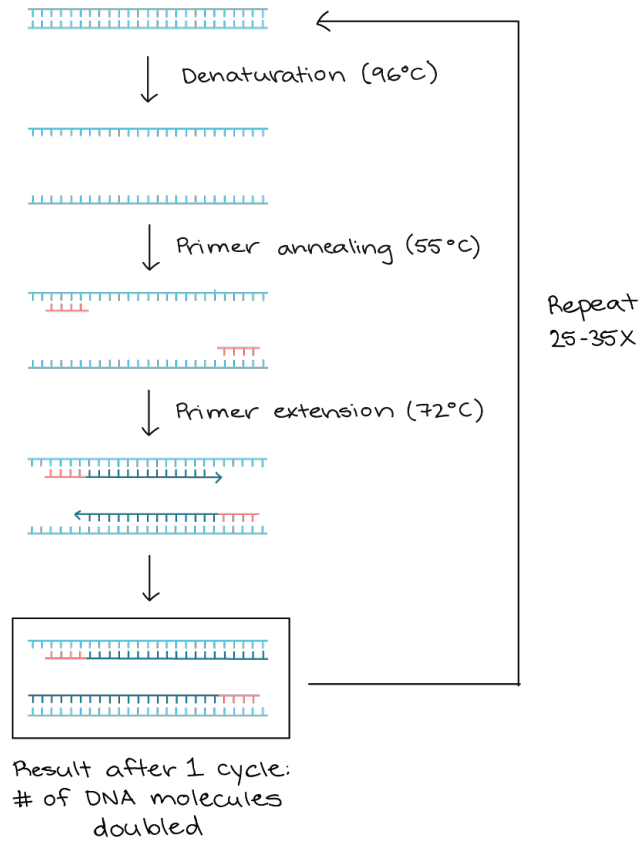


Figure 31: Etapes de la PCR

Résultat : c'est obtenir 100 000 paires de bases en une minute environ voire figure ci-dessous

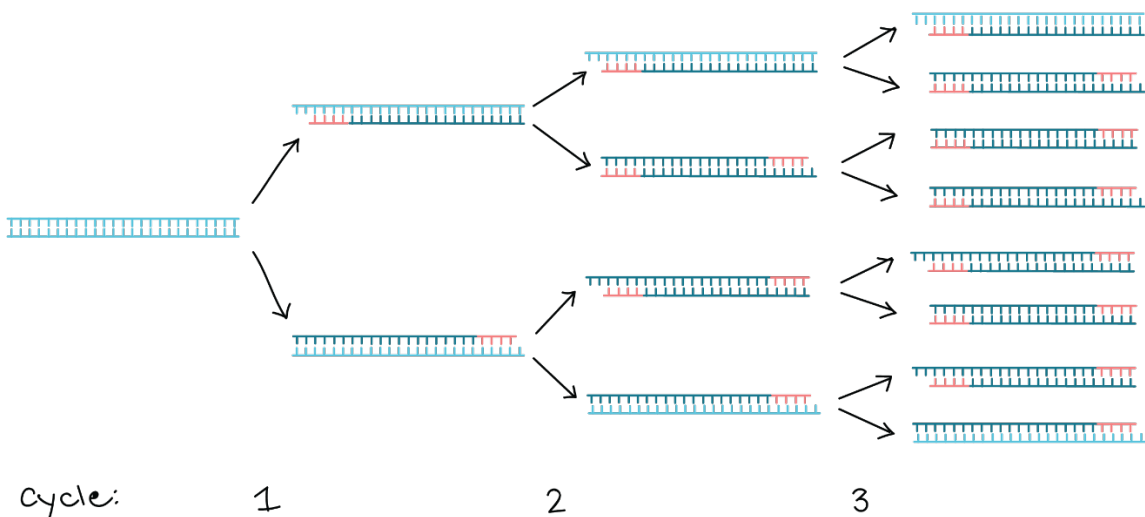


Figure 32: Résultat de la PCR de 2 copies à 16 copies

Révélation des produits d'amplification :

Les résultats d'une réaction PCR sont généralement visualisés (rendus visibles) à l'aide d'une électrophorèse sur gel. Cette électrophorèse permet de faire migrer les acides nucléiques à travers une matrice de gel additionné de BEt (Bromure d'éthidium : produit intercalant qui se glisse entre les bases des acides nucléiques faisant apparaître à la molécule d'ADN une fluorescence orange sous illumination par des UV courts (environ 30 nm)) par un courant électrique, et elle sépare les fragments d'ADN en fonction de leur taille. Un standard, ou échelle d'ADN, est généralement inclus afin que la taille des fragments dans l'échantillon PCR puisse être déterminée.

Les fragments d'ADN de même longueur forment une "bande" sur le gel, que l'on peut voir à l'œil nu si le gel est coloré avec un colorant liant l'ADN. La vitesse de migration étant dépendant de la masse de la molécule, donc du nombre de bases de l'ADN testé, la présence et la taille des amplicons peuvent être facilement vérifiable sur le gel.

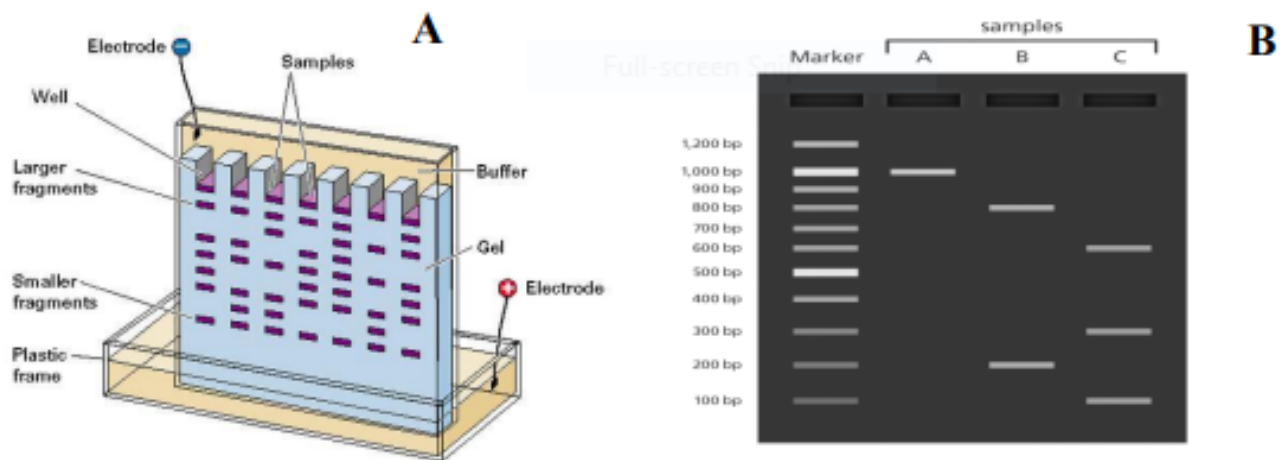


Figure 33: Electrophorèse d'ADN sur gel d'agarose

4.7. Variables

Les variables caractéristiques principales de notre étude étaient :

- Variables sociodémographiques: âge, sexe, ethnie, résidence, origine des parents.
- Variables cliniques: motif de consultation, âge d'apparition des premiers symptômes, notion de consanguinité, notion de cas similaires dans la famille, données de l'examen physique (déficit moteur, topographie du déficit, abolition des réflexes, amyotrophie, fasciculation, troubles de la marche, tremblements, hypotonie, autres signes associés) complications, mode d'évolution.
- Variables paracliniques: données EMG, CPK, bilan biologique normal ou anormal
- Variables génétiques : type de mutation, gène impliqué (*SMN1*, *SMN2*).

4.8. Traitement et analyse des données:

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées à l'aide des dossiers médicaux, un questionnaire, et l'outil REDCap.

La rédaction scientifique, les graphiques et tableaux ont été faits respectivement avec le logiciel Microsoft office Word et Excel 2013 pour Windows, EndNote 20.

Nos moteurs de recherche et de citations bibliographiques ont été Google Chrome et PubMed.

4.9. Contraintes de l'étude :

L'inaccessibilité de certaines zones ou à d'autres membres de la famille dû à l'insécurité territoriale avait limité notre pouvoir d'enrôlement de sujets significatifs, la non réalisation systématique des examens paracliniques et retard des résultats du test génétique due à la situation pandémique.

4.10. Considérations éthiques

Notre étude se fait dans le cadre d'un projet de recherche approuvé par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de Bamako (FMOS), Mali.

L'éligibilité des participants à notre étude était conditionnée à la signature d'un consentement éclairé. Le consentement était recueilli par un investigateur expérimenté après un exposé sur l'étude. Cet exposé avait pour but de s'assurer que chaque participant comprend les détails et tous les points importants de l'étude à savoir : le caractère volontaire de la participation, le but de l'étude, les critères de participation, les procédures, les risques et désagréments, la confidentialité et la compensation financière. Le consentement est en français. Cependant, il est traduit dans la langue du participant qui ne comprend pas français. A noter que notre équipe contient des investigateurs fluents en Bamanakan, en Peuhl, en Sonrhai, en Soninké, en Dogon et en Khasonké. Un assentiment était fait pour les mineurs et les personnes mentalement déficientes.

Les fiches d'enquête 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 étaient répertoriés pour la retro information. Toutes les données, y compris un fichier principal reliant les numéros d'échantillons d'ADN aux participants étaient stockées dans un serveur institutionnel sécurisé. Le retrait des participants à notre étude était volontaire à tout moment et sans repercussion sur leur prise en charge clinique.

Selon les recommandations du Comité d'Ethique de la FMOS, toute personne qui participe à notre étude bénéficie d'une compensation financière correspondant à 3000 FCFA. Les médicaments prescrits ont été payés par le projet jusqu'à hauteur de 35.000 FCFA par an et par patient.

4.11. Source de financement

Cette étude a été financée par le National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) du NIH à travers le projet Human Heredity and Health in Africa (H3Africa) sous le numéro **U01HG007044** sur les maladies neurologiques héréditaires.

4.12. Conflit d'intérêt :

Les investigateurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt matériel ou financier lié à cette étude.

RESULTATS

5. Résultats

Au total six familles comportant 10 patients présentant un phénotype d'Amyotrophie Spinale Progressive (SMA) ont été inclus dans cette étude.

5.1. Epidémiologie

5.1.1. Fréquence du phénotype SMA

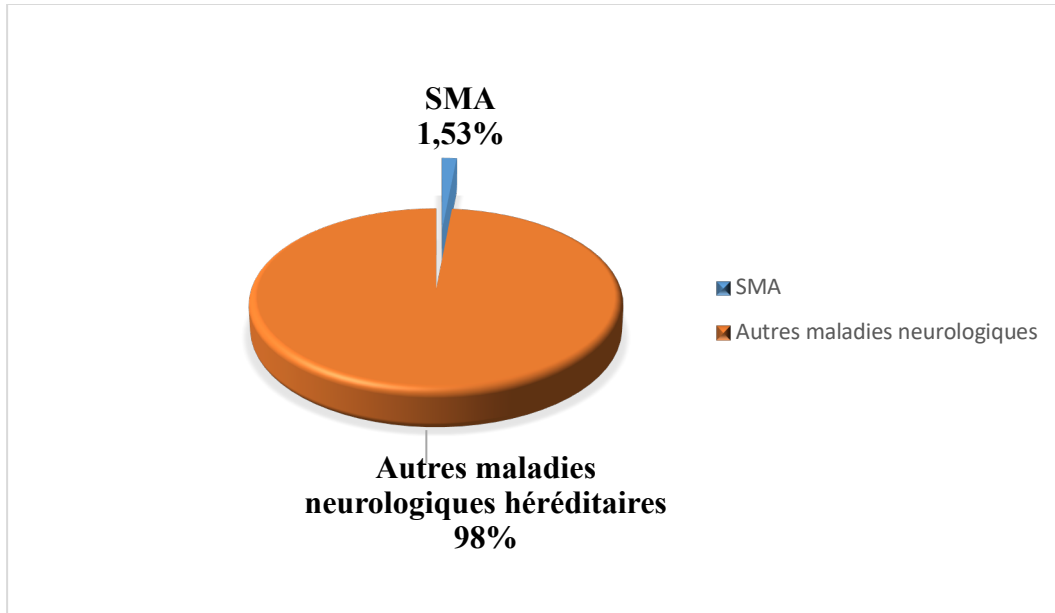


Figure 34: Répartition des familles selon le type de pathologie héréditaire

Sur les 391 familles atteintes de maladies neurologiques héréditaires enrôlées dans notre protocole, la SMA représentait 1,53%, soit 6 familles (10 patients).

5.1.2. Age des patients au moment du diagnostic

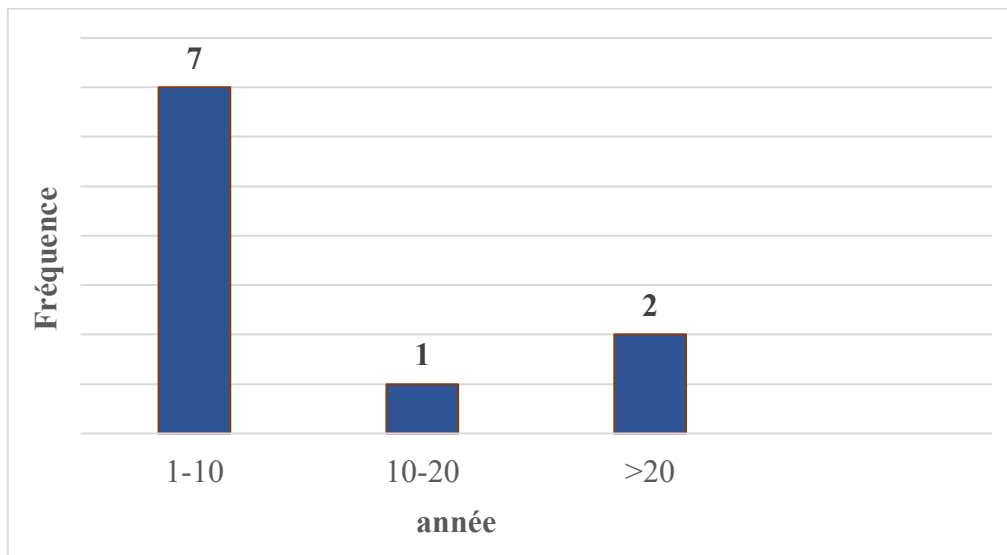


Figure 35: Répartition des patients selon l'âge au moment du diagnostic

L'âge moyen de nos patients était de 10 ans avec des extrêmes de 2 et 24 ans.

5.1.3. Age de début des symptômes

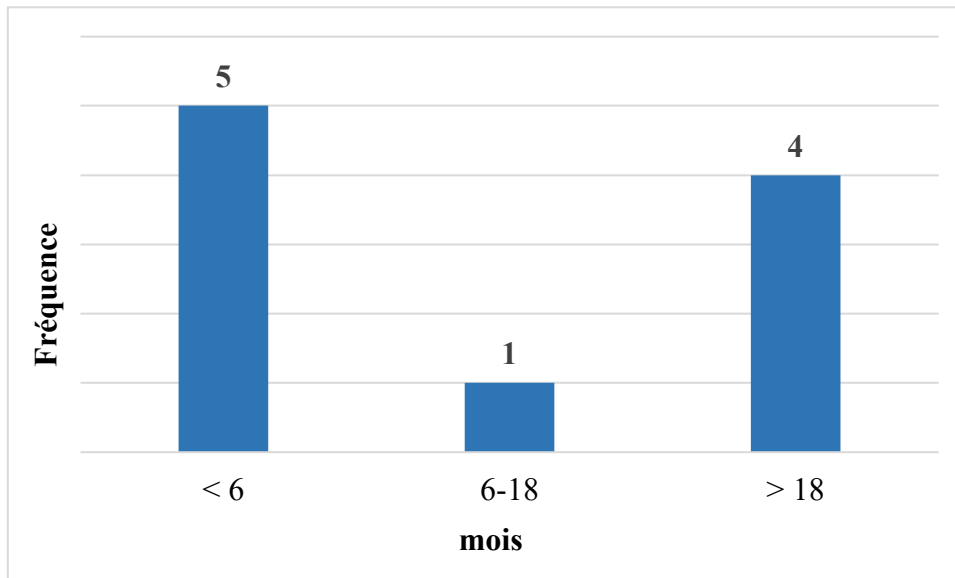


Figure 36: Répartition des patients selon l'âge de début des symptômes

La moyenne d'âge du début des symptômes était de 41,7 mois avec des extrêmes de 1jour à 12 ans. Dans 50% des cas, l'âge de début était inférieur à 6 mois.

5.1.4. Type de SMA

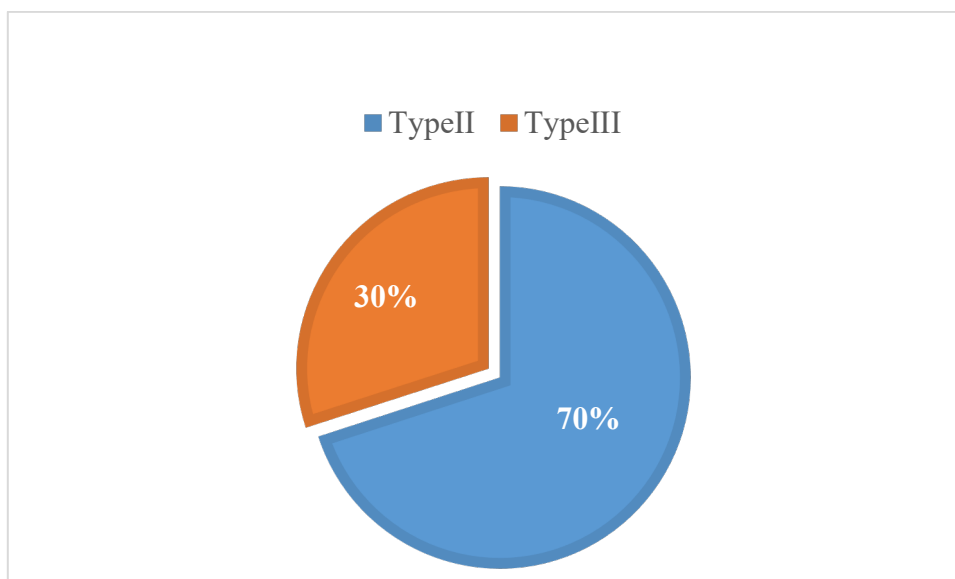


Figure 37: Représentation des patients selon le type de SMA

Selon la classification du consortium international SMA, le type II représentait 70%, soit sept patients et le type III chez trois patients soit 30% des cas

Tableau IV: Représentation des patients selon les intervalles et les moyennes d'âge de début pour chaque type SMA

	Age de Début		
	Moyen	Minimum	Maximum
Type II	6,6 mois	1 mois	24 mois
Type III	10,3 ans	7 ans	12 ans

5.1.5. Sexe

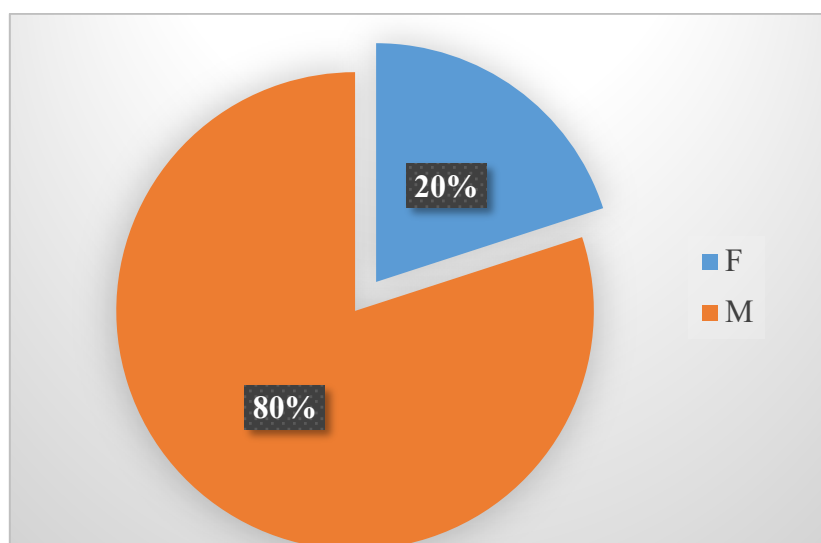


Figure 38: Répartition des patients selon le sexe

Le sexe masculin était le plus représenté dans notre étude avec 80%, soit huit hommes et deux femmes et un sexe ratio H/F de 4.

5.1.8. Notion de cas familiaux

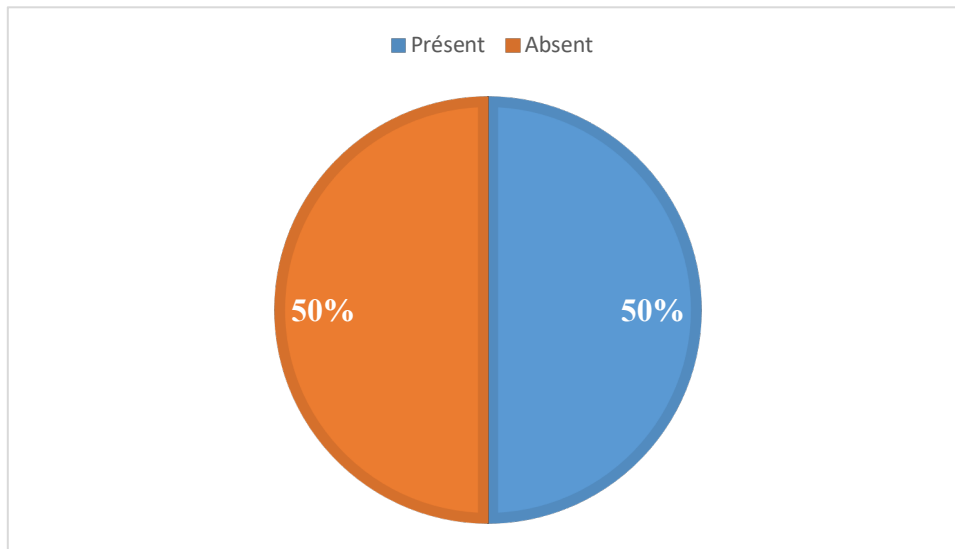


Figure 39: Représentation des patients selon la notion de cas similaires dans la famille

Dans la moitié des cas, il y avait une notion de cas similaires dans la famille, soit 50% des cas avec trois familles.

5.1.9. Notion de consanguinité

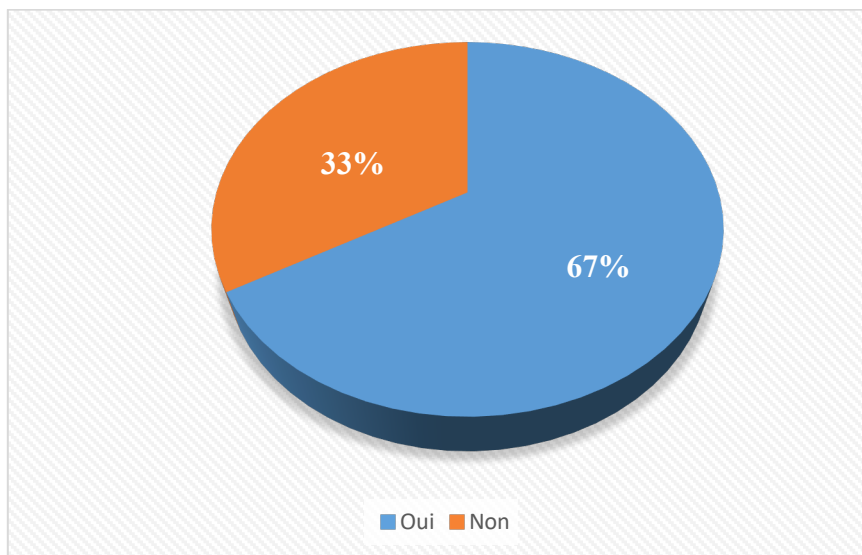


Figure 40: Représentation des familles selon la notion de consanguinité

Il y avait une consanguinité parentale dans quatre familles, représentant environ 67% des cas.

5.1.10. Mode de transmission héréditaire selon le pedigree

La distribution de la maladie dans la famille évoquait un mode de transmission autosomique récessive chez tous nos patients soit 100%.

5.2. Evaluation clinique

5.2.1. Motif de consultation

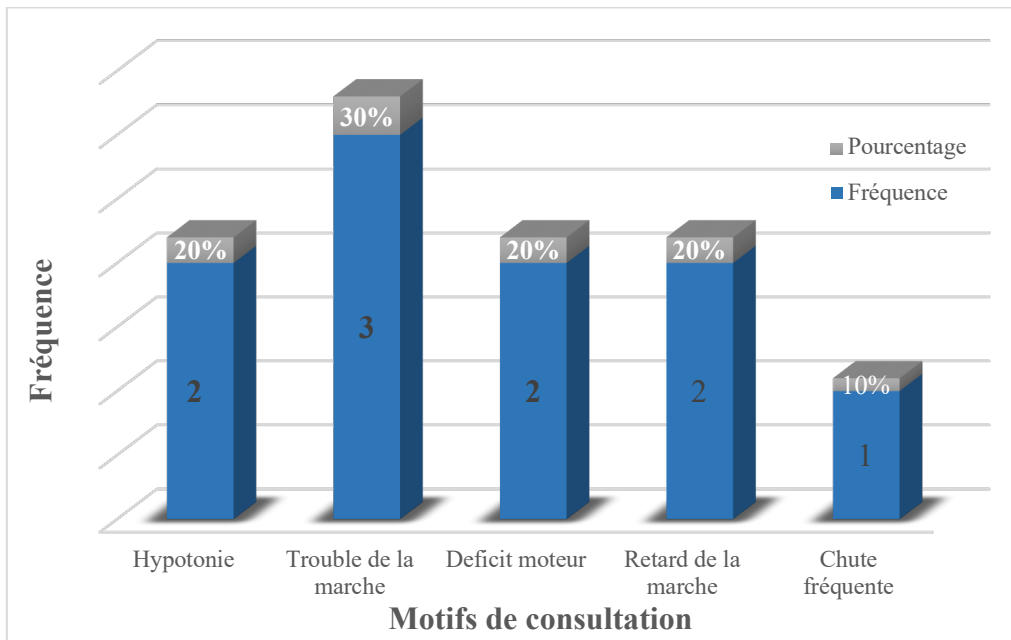


Figure 41: Répartition selon le motif de consultation (tous types confondus)

Les motifs de consultation les plus fréquents étaient le trouble de la marche représentant 30%

5.2.2. Signes de début

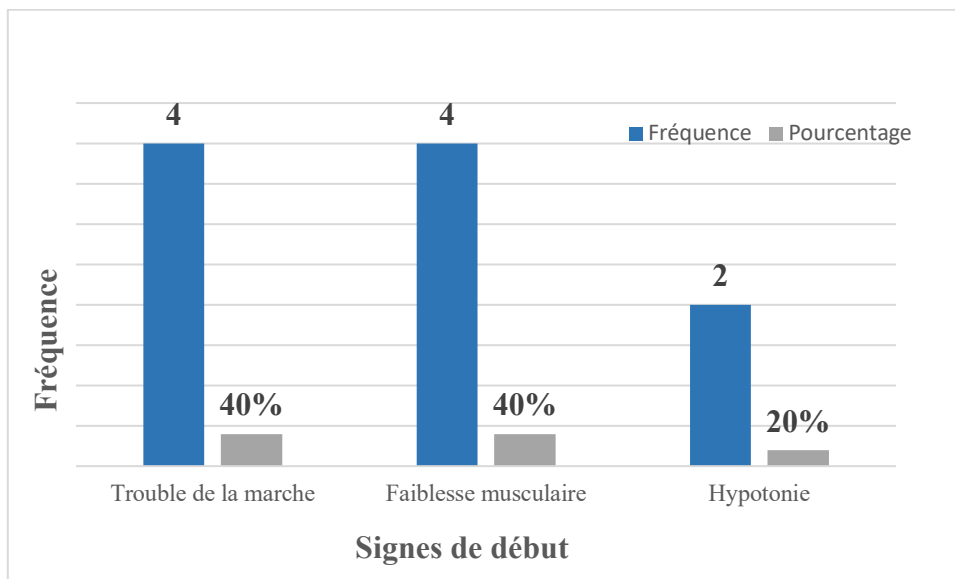


Figure 42: Représentation des patients selon les signes de début

Les signes les plus fréquemment rencontrés au début étaient le trouble de la marche et la faiblesse musculaire des membres supérieurs et inférieurs représentant 40%, chacun suivie de l'hypotonie musculaire soit 20%

Tableau V: Répartition du s igne de début selon le type

Type	II	III
Signes de début	Hypotonie (2 cas)	Trouble de la marche (3 cas)
	Faiblesse musculaire des membres (4 cas)	
	Trouble de la marche (1 cas)	

5.2.3. Signes cliniques

Tableau VI: Représentation selon les signes retrouvés à l'examen

Signes cliniques	Nombre	Pourcentage %
Amyotrophie	9	81,8
Déficit moteur	8	72,7
Hypotonie	7	63,6
Abolition des ROT	9	81,8
Diminution des ROT	1	9,1
Tremblements fins des extrémités	2	18,2
Fasciculations des mains	2	18,2
Scoliose dorsale	4	36,4
Cyphose dorsale	3	27,3
Signe de foulard	2	18,2
Décollement de l'omoplate	2	18,2
Déformation des pieds	1	9,1
Démarche dandinante	1	9,1
Déhanchement	2	18,2

L'amyotrophie et l'abolition des réflexes ostéotendineuses étaient, chacune, retrouvées chez neuf de nos patients, soit 81,8 % suivies de déficit moteur chez huit patients, soit 72,7% et l'hypotonie chez sept patients, soit 63,6%.

5.3. Aspect para clinique

5.3.1. Créatine Kinase

Le taux de la Créatine Kinase était élevé chez un patient (432 UI/L) et normal chez tous les autres.

5.3.2. L'électroneuromyographie (ENMG):

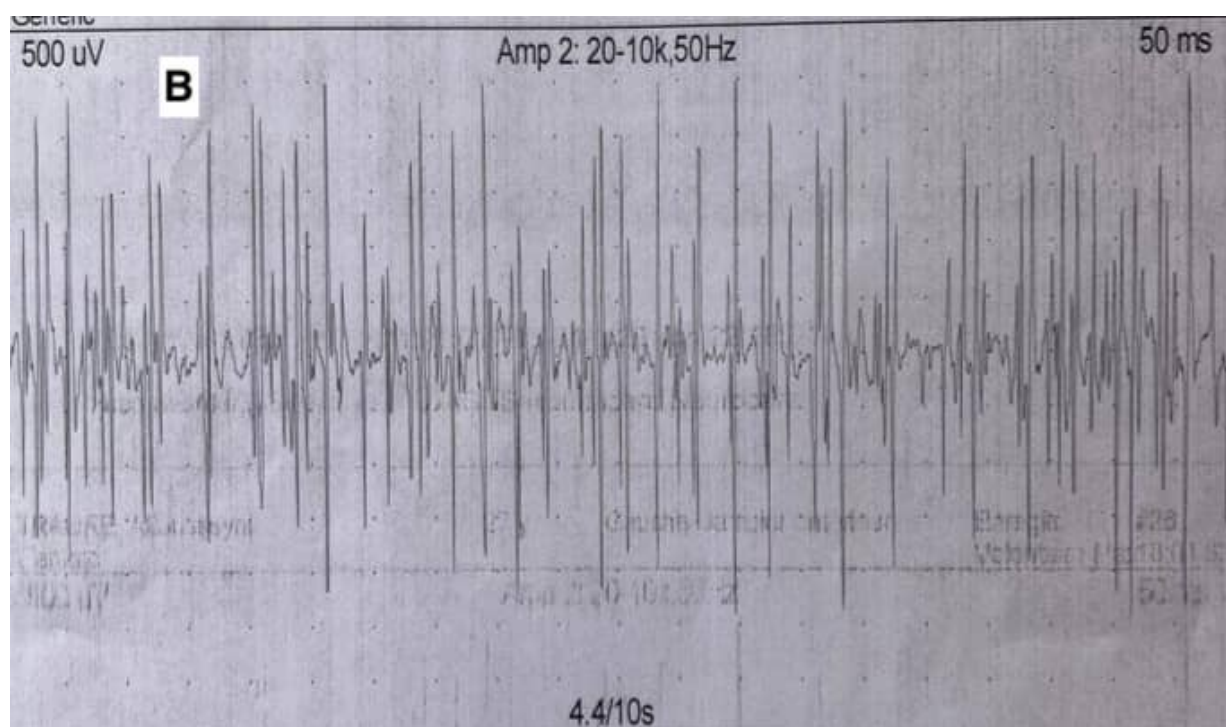
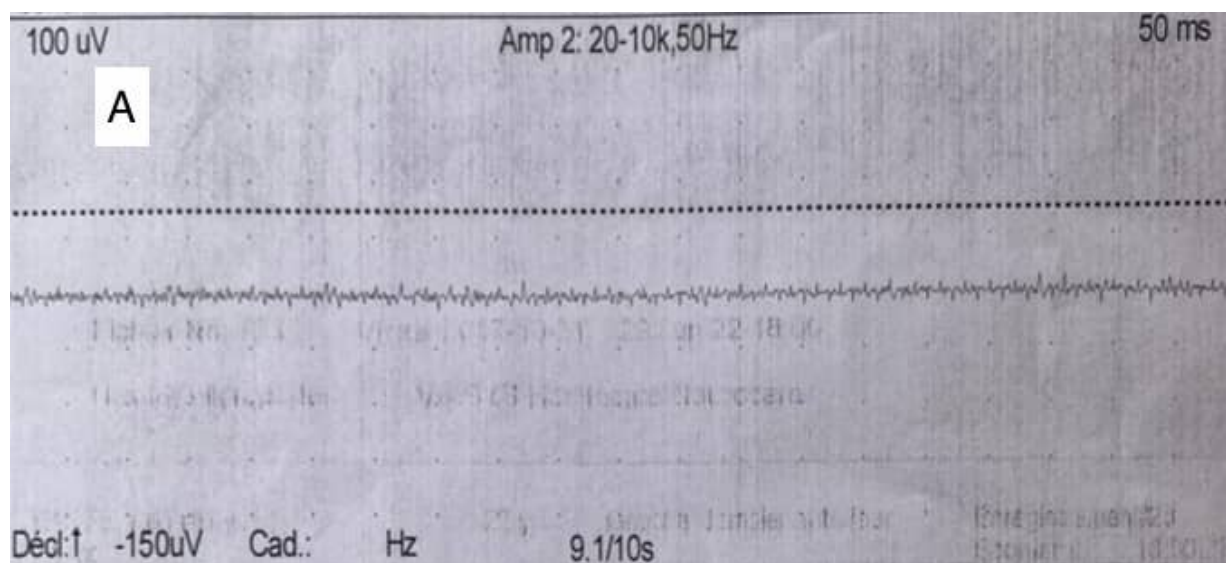
L ENMG était en faveur d'une atteinte motrice axonale dans une famille avec un tracé neurogène.

Tableau VII: Resultats de l'ENMG

Patients Famille n°5	Conduction Motrice			Conduction Sensitive			
	Index Famille n°5						
Nerfs	Latence (ms)	Amplitude (mv)	Vitesse (m/s)	Latence (m/s)	Amplitude (µv)	Vitesse (m/s)	
Ulnaire.D	2,1	4,3	72	Ulnaire D	1,5	16	91
Ulnaire.G	2,8	2,9	74	Ulnaire G	1,6	17	75
Median.D	2,8	11,1	66	Médian D	1,3	40	92
Median.G	2,7	9,2	77	Median G	1,3	52	90
SPI.D	5,0	4,6	59	Musculocutané MI.D	1,6	22	94
SPI.G	4,3	2,4	52	Muculocutané MI.G	1,3	10	100
SPE.D	4,0	4,3	54	Sural.D	1,7	16	96
SPE.G	3,9	3,9	54	Sural.G	1,4	15	90

Patients Famille n°5	Conduction Motrice			Conduction Sensitive			
	Frère jumeau						
Nerfs		Amplitude (mv)	Vitesse (m/s)	Latence (m/s)	Amplitude (µv)	Vitesse (m/s)	
Ulnaire.D	3,0	8,3	64	Ulnaire.D	1,8	14	67
Ulnaire.G	3,0	4,1	74	Ulnaire.G	2,1	13	58
Median.D	3,2	8,6	65	Median.D	1,3	31	77
Median.G	3,3	9,3	64	Median.G	1,7	41	71
SPI.D	6,6	5,9	43	Muculocut ané MI.D	1,8	17	78
SPI.G	6,1	3,6	47	Muculocut ané MI.G	1,5	26	81
SPE.D	4,5	6,1	54	Sural.D	2,0	15	71
SPE.G	4,6	9,5	49	Sural.G	1,7	18	76

ms: milisecond, **mv:** milivolt, **m/s:** mètre par second, **D:** droite, **G:** gauche, **n°5 :** numéro 5



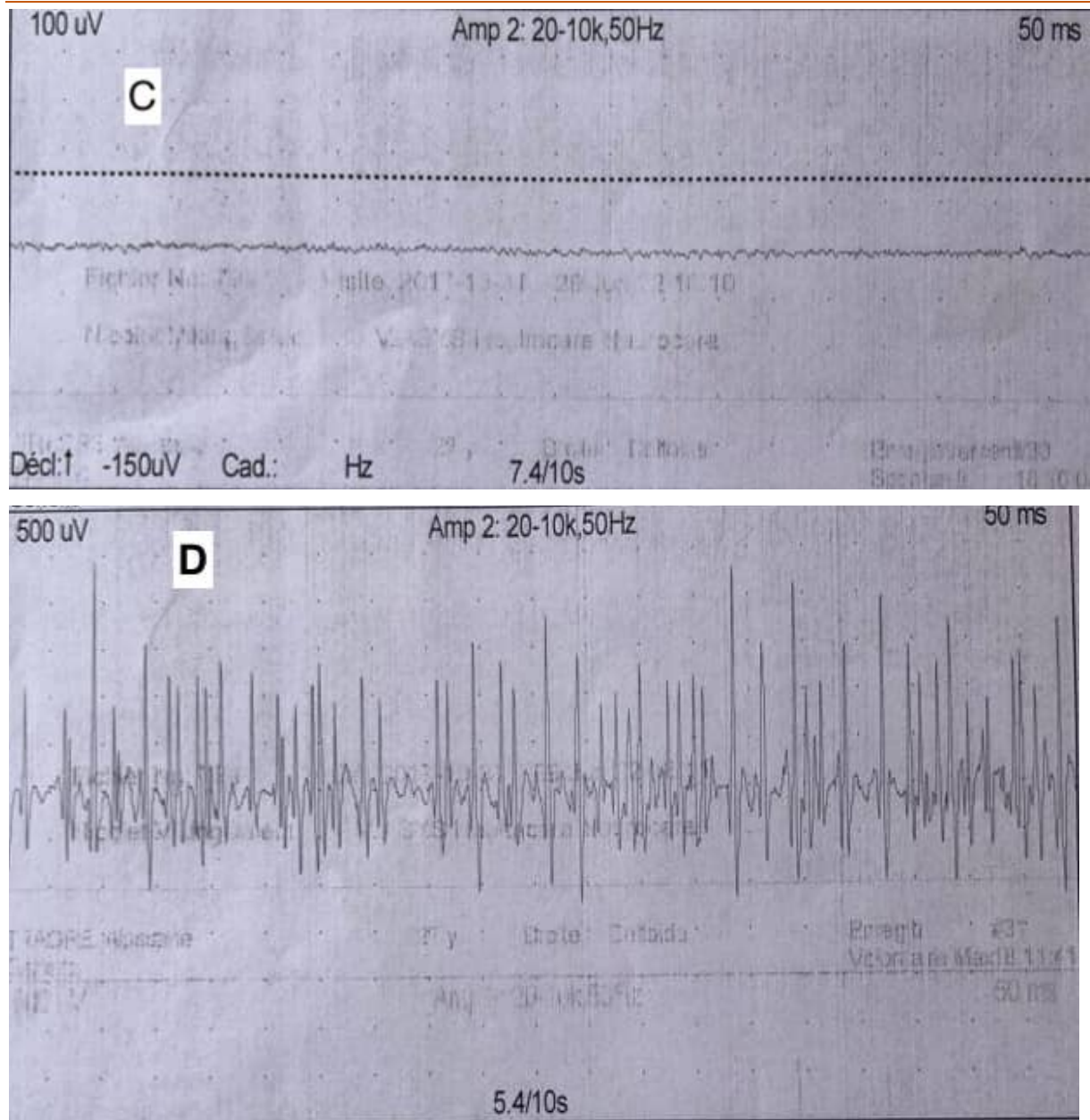


Figure 43: Tracé ENMG des patients de la famille n°5

A : Electroneuromyographie (ENMG) de l'index de la famille n°5 sur le muscle du jambier antérieur gauche au repos : on note pas d'activité spontanée.

B : Electroneuromyographie (ENMG) de l'index de la famille n°5 sur le muscle du jambier antérieur gauche à l'effort : on note un tracé pauvre neurogène.

C : Electroneuromyographie (ENMG) du frère jumeaux de l'index de la famille n°5 sur le muscle du deltoïde droit au repos : on note pas d'activité spontanée.

D : Electroneuromyographie (ENMG) du frère jumeaux de l'index de la famille n°5 sur le muscle du deltoïde droit à l'effort : on note un tracé pauvre neurogène.

Interprétation de l'ENMG de la famille n°5

- **sur le plan moteur** : les amplitudes de potentiels sont diminuées sur les nerfs ulnaires et SPIs. Cette diminution est plus marquée à gauche. La vitesse de conduction nerveuse (VCN), les latences distales et les latences des ondes F sont dans les limites de la normale aux quatre membres chez les deux patients.

- **sur le plan sensitif** : les amplitudes des potentiels et les VCN sont dans les limites de la normale aux quatre membres.

A l'effort, on note un tracé pauvre sur les muscles testés et une absence d'activité spontanée au repos. Les muscles bulbaires n'ont pas été testés.

Conclusion : Ces éléments sont en faveur d'une atteinte motrice axonale asymétrique des nerfs ulnaires et SPIs chez l'index, d'une atteinte motrice axonale des nerfs ulnaires gauche et SPIs chez son frère jumeau associées à un tracé neurogène, évocateur d'une maladie du motoneurone.

5.3.4. Résultats génétiques

Tableau VIII: Représentation des familles en fonction des résultats de l'analyse génétique

Test génétique	Nombre	Pourcentage %
Positif	3	50
En cours	3	50
Total	6	100

Le test génétique a révélé des variants chez les patients index dans trois familles, soit 50% et est en cours chez les patients index des trois familles restantes.

5.3.5. Nombre de copies des gènes *SMN1* et *SMN2*

Tableau IX: Représentation des patients en fonction du nombre de copies des gènes *SMN1* et *SMN2*

Test	Nombre de copie du gène SMN1	Type de mutation	Nombre de copie du gène SMN2
Patients			
n°1	0	Délétion	>4
n°2	0	Délétion	3
n°3	0	Délétion	2

L'ensemble des patients testés positifs avaient une délétion homozygote du gène *SMN1* avec plus de 4 copies du gène *SMN2* chez un de nos patients, 3 copies et 2 copies chez chacun des deux autres.

5.4. Traitement

Tableau X: Représentation selon le traitement symptomatique institué

Traitement symptomatique		Nombre	Pourcentage %
Médicamenteux	Amoxicilline	3	30
	Betaméthazone goutte		
	Paracétamol		
Kinésithérapie		7	70

Trois patients ont bénéficié d'un traitement à base d'antibiotique, de corticoïde et d'antalgique suite à des complications respiratoires. Sept patients ont bénéficié d'une kinésithérapie.

5.5. Evolution

L'évolution a été globalement marquée par une aggravation progressive des symptômes chez quatre patients, soit 40%. Nous avons enregistré le décès de deux patients après environ six ans et deux ans d'évolution dans un contexte d'infection pulmonaire après plusieurs hospitalisations.

Tableau XI: tableau récapitulatif de nos patients et leurs différents résultats

Numéro des familles	F5		F59			F67	F198	F233		F389
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nombre de cas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Age au diagnostic (années)	24	24 ans	4 ans	2 ans	15 ans	3 ans	10 ans	4 ans	10 ans	4 ans
Sexe	M	M	M	M	F	F	M	M	M	M
Notion de consanguinité	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Antécédent personnel	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Notion de cas similaire	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non
Signes de début	Trouble de la marche	Trouble de la marche	Faiblesse musculaire	Faiblesse musculaire	Trouble de la marche	Hypotonie	Hypotonie	Faiblesse musculaire	Faiblesse musculaire	Trouble de la marche
Âges de début des symptômes	12ans	12ans	6mis	4mois	7ans	4mois	à la naissance	3mois	4mois	2ans
Motif de consultation	Déficit moteur	Déficit moteur	Hypotonie	Hypotonie	Trouble de la marche	Trouble de la marche	Chute fréquent	Retard à la marche	Retard à la marche	Trouble de la marche
Type	III	III	II	II	III	II	II	II	II	II
Signes cliniques	marche dandinante Amyotrophie -signe de fouloir -déficit moteur -ROT abolis	déficit moteur Amyotrophie Tremblement des mains - ROT abolie	Hypotonie Amyotrophie -déficit moteur Fasciculation -ROT abolie	Hypotonie déficit moteur -ROT diminué Amyotrophie	déhançement Hypotonie Amyotrophie Tremblement des mains Fasciculation	déficit moteur Hypotonie ROT abolie	Déhançement Hypotonie Amyotrophie Décollement de l'omoplate	déficit moteur Amyotrophie -ROT diminué	déficit moteur Amyotrophie -ROT abolie	Hypotonie Amyotrophie Marche dandinante Déficit moteur

Aspects cliniques et génétiques des amyotrophies spinales progressives du CHU Point "G"

					-ROT diminué		-ROT abolie			Signe de fouloir Décoll ement de l'omop late -ROT abolie
Déformations squelettiques	-	-	Scoliose	Cyphose	-	Cyphose ,retract ion tendine use des pieds	Scoliose	Scoliose	Scoliose Défor mation des pieds	Cyphose
CPK	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
EMG	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Biopsie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PCR	Délétion homoz yote de l'exon 7 du gène <i>SMN1</i>	En cours	Délétion homoz yote de l'exon 7 du gène <i>SMN1</i>	En cours	En cours	Délétion homoz yote de l'exon 7 du gène <i>SMN1</i>	En cours	En cours	En cours	En cours
Traite ment	kinésit hérapie	Kinésit hérapie	Clamo xyl Celesti ne Efferal gan	Clamo xyl Celesti ne Efferal gan	Kinésit hérapie	Kinésit hérapie	Kinésit hérapie	Kinésit hérapie	Kinésit hérapie	Celesti ne Curam e Efferal gan
Evoluti on	Imposs ibilité de marche r	Imposs ibilité de marche r	décès	Infecti ons pulmo naires	Non évalué e	décès	Non évalué e	Non évalué e	Non évalué e	Infecti ons pulmo naires

OBSERVATIONS CLINIQUES

5.6 Les Observations cliniques:

5.6.1 Observation 1:

Il s'agit d'une famille Malienne d'ethnie Bambara dont le patient index a été vu le 24/03/2014 par l'équipe de neurogénétique pour déficit moteur des quatre membres.

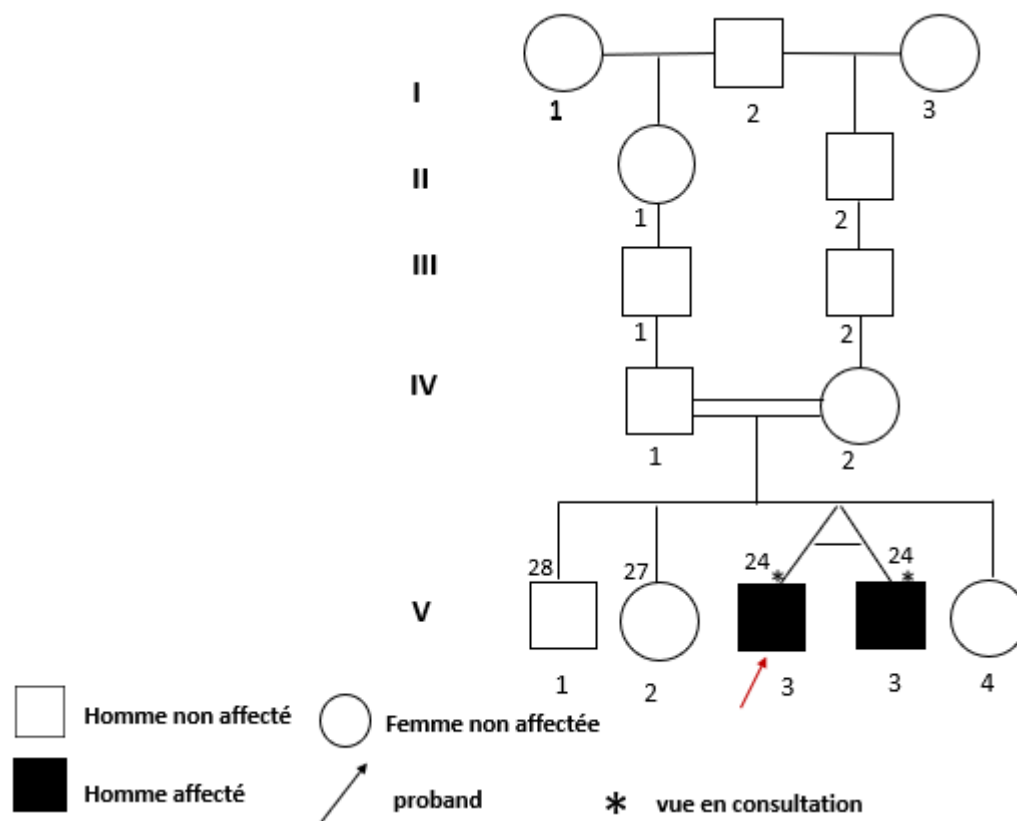


Figure 44: Pedigree de la famille 5

FT, 24 ans, (Figure 39, individu V.3), sexe masculin, issu d'un mariage consanguin, a été vu pour troubles de la marche. L'histoire de la maladie remonterait à l'âge de 12 ans par un constat de fatigabilité à la marche, des difficultés à monter les escaliers d'aggravation progressive. A l'examen neurologique, le patient avait des difficultés à se tenir debout sans aide, la marche était dandinante, on notait le signe de foulard, également une atrophie des muscles scapulaires, des biceps, des triceps, des éminences thénars et hypothénars et des muscles intercostaux, une tétraparésie prédominant aux membres inférieurs avec une force musculaire cotée à 2/5 en proximal et 4/5 en distal, aux membres supérieurs 3/5 en proximal et 4/5 en distal. Les ROT étaient abolis aux quatre membres ainsi que les réflexes idiomusculaires. Il avait comme antécédent familial un cas similaire, notamment son frère jumeau présentait les mêmes symptômes.



Figure 45: Image du patient montrant une amyotrophie des membres et une rétraction tendineuse au membre inférieur

Les CPK étaient supérieures à la normale (432UI/L). À l'EMG on notait une diminution des amplitudes motrices sur les nerfs ulnaires et SPIs. Cette diminution était plus marquée à gauche. Par contre, les amplitudes des potentiels sensitifs, les vitesses de conduction nerveuse (VCN) motrice et sensitive, les latences distales et les latences des ondes F étaient dans les limites de la normale aux quatre membres.

À l'effort, on notait un tracé pauvre sur les muscles testés et une absence d'activité spontanée au repos. Les muscles bulbaire n'ont pas été testés. Ces éléments étaient en faveur d'une atteinte motrice axonale associée à un tracé neurogène.

Devant les signes d'une atteinte musculaire, le patient a été testé pour les gènes de myopathies à savoir la CAPN3, DYSF et SCGs (A, B et D) qui sont revenus négatifs. Parallèlement, l'analyse des données du séquençage du génome entier a montré une large délétion dans la région contenant le gène *SMN1*. Par conséquent, un test génétique pour la SMA a été réalisé et a identifié une délétion homozygote du gène *SMN1* mais aussi un nombre de copies du gène *SMN2* supérieur à quatre ($SMN1=0$, $SMN2>4$), confirmant le diagnostic de la SMA. La présentation clinique et le nombre de copies de *SMN2* sont en faveur d'une SMA de type III. Une kinésithérapie a été instituée. L'évolution fut marquée par l'aggravation du déficit moteur avec impossibilité de se tenir debout ni de marcher après 5 ans d'évolution.

5.6.2. Observation 2:

Il s'agit d'une famille Peulh dont le père est d'origine Malienne et la mère nigérienne, sans notion de consanguinité parentale vue le 29/07/2015 par l'équipe de neurogénétique, référée par un neuropédiatre pour hypotonie neuromusculaire.

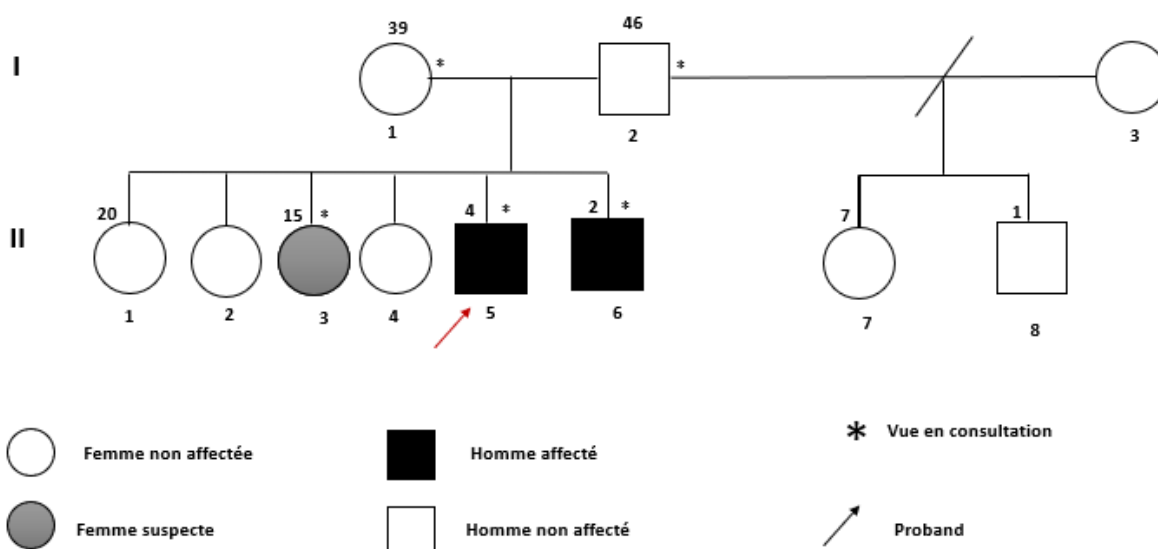


Figure 46: Pedigree de la famille 59

MD (Figure 41, individu II.5), 4 ans, sexe masculin, issu d'une grossesse estimée à terme et d'un accouchement eutocique, a été vu en consultation pour déficit musculaire généralisé. Le début remonterait à l'âge de 6 mois marqué par l'installation progressive d'une hypotonie généralisée, ce qui l'empêchait de se mettre à quatre pattes et de se tenir assis. Par ailleurs, on notait une cyphose thoracique et des râles crépitants aux deux bases pulmonaires. A l'examen neurologique il était conscient et exécutait les ordres simples et complexes. Il n'avait pas de trouble cognitif ni de langage. On notait une hypotonie axiale avec des difficultés à tenir la tête, une scoliose d'attitude et une amyotrophie généralisée diffuse des quatre membres avec des fasciculations. Un déficit moteur coté à 0/5 aux membres inférieurs et 2/5 en proximal et 3/5 en distal aux membres supérieurs, les ROT étaient abolis, le RCP indifférent de façon bilatérale. Sa maman rapportait une récurrence des épisodes de toux et de fièvre à répétition. Le tableau clinique faisait évoquer une amyotrophie spinale progressive (SMA). La radiographie thoracique de face a objectivé une bronchopneumopathie bilatérale et les bilans biologiques comprenant une NFS, Ionogramme sanguin et les CPK étaient normaux. Le test génétique réalisé a identifié une délétion homozygote du gène SMN1 et 3 copies du gène *SMN2* ($SMN1=0$, $SMN2=3$), ce qui, en plus de la présentation clinique, suggère une SMA de type II.

Un traitement symptomatique à base d'Amoxicilline 250mg sirop (5mlx2/jours), Bétaméthasone 0,05% goutte (10 gouttes/jour pendant 5 jours), Paracétamol sirop 60mg/kg par

jour fut entrepris. L'évolution fut marquée une année plus tard par une rétraction tendineuse et une ankylose aux membres inférieurs qui se sont aggravées progressivement jusqu'au décès du patient 6 ans après le diagnostic à l'âge de 10 ans dans un tableau d'infection respiratoire. Son frère cadet a présenté les mêmes symptômes et actuellement il est incapable se s'asseoir sans aide. Sa maman rapportait de chutes fréquentes et des tremblements chez sa grande sœur.

5.6.3 Observation 3 :

Il s'agit d'une famille d'ethnie Soninké, consanguine, dont le patient index a été vu par l'équipe de neurogénétique le 10/03/2015 pour troubles de la marche.

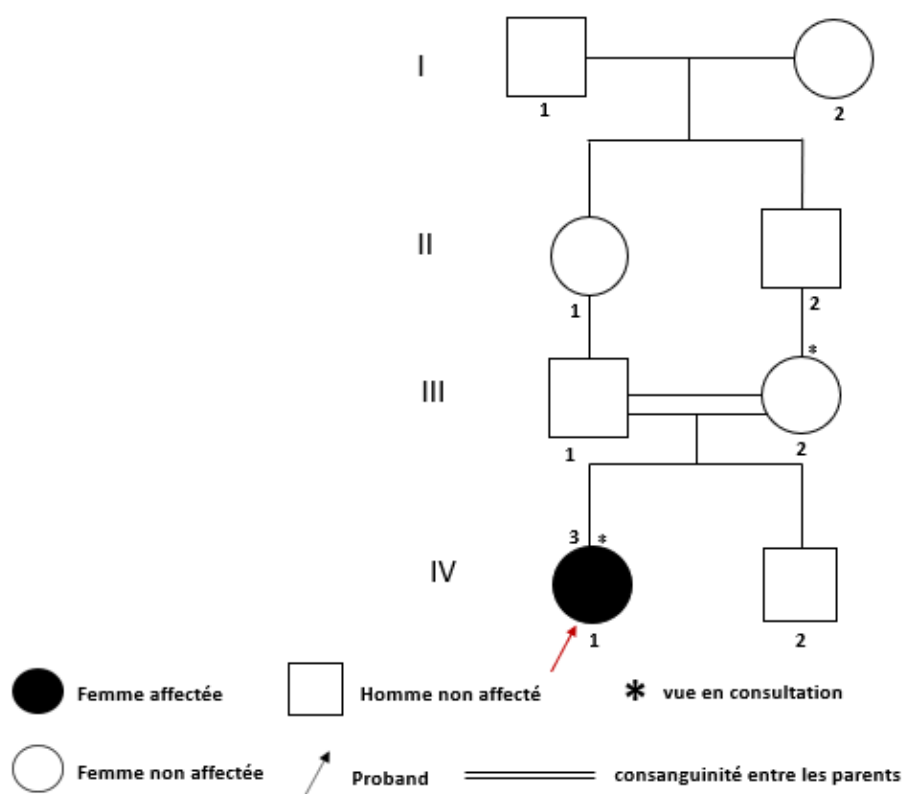


Figure 47: Pedigree de la famille 67

FD (Figure 42, individu IV.1), 3 ans, sexe féminin, a été vue en consultation retard d'acquisition motrice dont le début remonterait à l'âge de 4 mois marqué par une hypotonie axiale d'évolution progressive, impossibilité de tenir sa tête droite malgré qu'elle se soit assise à temps. Elle avait une bonne vision, une bonne audition et un bon langage. Sa maman rapportait une toux récurrente et une difficulté d'expectorer les mucosités. A l'examen neurologique la patiente communiquait avec un langage bien compréhensible, répondait aux commandes et aux questions. Elle ne pouvait pas tenir la tête.

On notait une hypotonie généralisée, une accentuation de la cyphose dorsale, une scoliose avec un déficit moteur des membres inférieurs coté à 0/5 en proximal et 3/5 en distal. La force musculaire était normale aux membres supérieurs. Il n'y avait pas d'atrophie musculaire, les

ROT étaient abolis et les RCP en flexion de façon bilatérale, la sensibilité tactile et douloureuse étaient conservées, les autres modalités sensitives n'ont pas été évaluées, l'hypothèse de SMA fut évoquée. Le test génétique a mis en évidence une délétion homozygote du gène *SMN1* et 2 copies du gène *SMN2* ($SMN1=0$, $SMN2=2$), ce qui suggère une SMA de type II. L'évolution fut marquée une année plus tard par une rétraction au niveau des genoux et des chevilles ; un déficit moteur des membres supérieurs avec conservation d'une certaine force distale mais nulle en proximale et axiale les parents signalaient des épisodes de toux avec difficulté d'expectoration ; nous avons constaté le décès du patient 2 ans après le diagnostic à l'âge de 5 ans dans un tableau d'infection respiratoire.

DISCUSSION ET COMMENTAIRES

6. DISCUSSION ET COMMENTAIRES :

Durant la période d'étude, nous avons inclus 10 patients issus de six familles présentant le phénotype de la SMA, ce qui représentait une fréquence d'environ 1,53% de l'ensemble des 391 familles atteintes de pathologies neurologiques héréditaires. La prévalence de la maladie estimée pour tous les types aux Etats-Unis est de 8,5-10,3/100 000 (12) et de 0,1-2,43/100 000 dans la population Européenne (62). Tous les patients ont été vus en consultation externe de neurologie ou référés par d'autres médecins, notamment les pédiatres. Ces résultats ne peuvent donc pas être extrapolés ou ne sont représentatifs de tout le pays puisque qu'étant des données d'un seul centre. A cause de la nature de notre service, neurologie adulte, beaucoup d'autres cas peuvent échapper. Ainsi, la fréquence réelle pourrait bien être au dessus des chiffres rapportés dans cette étude.

Dans notre étude, le sexe masculin était majoritairement représenté avec un sex-ratio H/F de 4. Ce résultat concorde avec celui de Pires M et al. qui ont rapporté cette prédominance masculine avec des sexes ratio respectives de 2 en faveur des hommes (63). Par contre, Tonali et al. en 1984 avaient trouvé une égalité de sexe dans leur cohorte (64).

L'âge du diagnostic est variable, il varie selon le type et la sévérité de la maladie. L'âge moyen de nos patients au moment de l'inclusion était de 10 ans avec des extrêmes de 2 à 24 ans. Ce résultat est proche de celui rapporté au Portugal par Pires M et al. en 2011, qui ont rapporté un âge du diagnostic entre 1 mois et 21 ans (63). Par contre, l'étude réalisée au Maroc par Hamzi K et al. en 2013 qui ont rapporté un âge moyen de diagnostic de 10 mois avec des extrêmes de 3 mois à 8 ans (65). Au Chili, Castiglioni et al en 2011, ont rapporté un intervalle d'âge compris entre 1 mois et 18 ans (66).

Dans notre étude l'âge moyen du début des symptômes était de 41,7 mois (3 ans) tous types confondus avec des extrêmes de 1jour et 12 ans. Ces données sont comparables avec celles de Zahra et al. en 2015 qui, dans une série au Maroc, avaient retrouvé un âge moyen de début de 1,5 ans et des extrêmes de 20 jours et 32 ans(67).

En considérant les sous-types spécifiques, l'âge moyen de début des symptômes dans notre série était de 6,6 mois pour le type II, et 10,3 ans pour le type III. Nos résultats sont proches de ceux rapportés par Amara A et al. qui, en 2011, avaient trouvé un âge moyen de début à 10,5 mois pour le type II et 5 ans pour le type III (68). Nadira et al. en 2009 quant à eux, ont rapporté une moyenne d'âge de 11 mois pour le type II et 4,5 ans pour le type III (69).

Dans notre étude, les motifs de consultation les plus fréquents étaient les troubles de la marche soit 30%. Ce résultat corrobore celui rapporté par Shawky et al. 2011 qui a rapporté l'incapacité à marcher chez tous les patients de type II, soit 27,3%. Une faiblesse musculaire et difficultés à marcher chez tous les patients de type III soit 5,2% des cas (70).

Le signe de début le plus fréquemment rapporté pour les patients atteints du type II était la faiblesse musculaire. Quant aux patients du type III, les troubles de la marche étaient le signe de début le plus représenté.

Dans la série de Pires M et al. en 2011, les signes de début étaient la faiblesse musculaire pour les patients atteints du type II et le trouble de la marche chez les patients atteints du types III et cela dans la majorité des cas (67). Dans une autre étude rapportée par Castiglioni C et al. en 2011, tous les patients atteints du type II présentaient une incapacité à se tenir debout et des troubles de la marche pour les cas de type III (70).

Les signes neurologiques étaient dominés par les signes d'atteintes neurogènes périphériques de type motrice. Comme décrit dans la littérature, les amyotrophies musculaires, le déficit moteur proximal et l'hypotonie ont été les signes physiques les plus retrouvés. En effet, ces signes ont aussi été retrouvés chez les patients décrits par Shawki et al et aussi par Tonali et al (70, 64). En plus, des signes plus rares comme le décollement de l'omoplate, le signe de foulard et une marche dandinante ont été retrouvés chez les patients présentant le type III dans notre étude. Ces signes sont les plus rapportés dans les affections musculaires, ce qui nous a amenés à penser d'abord à une atteinte purement musculaire chez ces patients et procéder au test de gènes de myopathies qui sont revenus négatifs. Ainsi, nous avons procédé au test de la SMA qui est revenu avec une délétion homozygote du gène *SMN1*. Ce cas témoigne de la richesse clinique avec chevauchement de signes d'atteinte musculaire et neurogènes dans la SMA et de l'importance du test génétique pour la confirmation.

Les déformations squelettiques à type de scoliose, cyphose et de pieds équins ont été retrouvés chez certains de nos patients, surtout du type II.

Hormis les cas de la famille 5 présentant le type III, les signes cliniques retrouvés chez nos patients ne présentent pas de grandes particularités comparés aux données de la littérature. En effet, la SMA est une maladie atteignant les motoneurons de la corne antérieure de la moelle épinière et du tronc cérébral avec comme conséquence un déficit moteur proximal progressif et une amyotrophie (1).

Les CPK réalisées étaient normales chez tous nos patients sauf chez les patients de la famille 5 qui avaient un taux supérieur à la normale. L'ENMG, réalisée chez deux patients était en faveur d'une atteinte motrice axonale associée à un tracé neurogène. Ce faible taux de réalisation de l'ENMG s'expliquerait par la non disponibilité de l'EMG au moment où la majorité des patients étaient vus.

Sur le plan génétique, le test direct du nombre de copies de *SMN1* et *SMN2* a été effectué par analyse quantitative du dosage de l'ADN génomique. Le test génétique a été réalisé chez les probands (patient index). Au total, sur les six familles le test a été réalisé chez trois familles et

a identifié une délétion homozygote du gène *SMN1* et un nombre de copies du gène *SMN2* allant de deux à plus de quatre. Le test génétique est en cours pour les trois familles restantes. Le nombre de copies de *SMN2* est inversement proportionnel à la sévérité de la maladie. Ceci a été rapporté dans la littérature, c'est-à-dire plus élevé le nombre de copies de *SMN2* moins sévère la maladie. C'est ainsi qu'il a été dit que *SMN1* est le gène causant la maladie et *SMN2* le gène modifiant la présentation clinique. Par conséquent, plusieurs essais thérapeutiques se sont focalisés dans la potentialisation de l'activité de *SMN2* qui produit 25% de protéine SMN normale.

Dans notre étude, une notion de consanguinité parentale de premier degré a été retrouvée dans 67% des cas. Ce résultat est comparable à celui rapporté par Erdem et al. en 1999 qui ont rapporté la notion de consanguinité parentale dans 57% des cas (72). Dans d'autres pays comme en Egypte et en Algérie, Shawky et al. en 2011 ainsi que Sifi. Y et al. en 2013 ont rapporté respectivement des fréquences de consanguinité de 47,8 et 47 % (33, 70).

Dans notre étude, sur le plan clinique le type II et III représentaient respectivement 70% et 30% . Dans leur étude, Shawki et al en 2011 ont rapportée, 60,6% de type I, 26,79% de type II et 8,8% de type III (70). L'absence du type I dans notre étude pourrait être expliquée d'une part à la faible taille de notre cohorte ou au retard de diagnostic, les patients décédant avant d'être vus par un médecin et d'autre part à la possibilité d'un profil de nombre de copies de *SMN2* élevé dans la population Malienne.

A ce jour, il existe trois traitements de fond disponibles pour la SMA lié au gène *SMN1* et d'autres essais sont en cours pour l'amélioration de l'efficacité de ces traitements à long terme. Ces traitements bien qu'ayant eu l'autorisation de mise sur le marché dans certains pays, demeurent peu accessibles dans beaucoup de pays surtout à ressources limitées.

L'évolution a été globalement marquée par une aggravation progressive des symptômes par une aggravation du déficit avec retractions tendineuses chez les sujets de type II et une difficulté notoire à marcher chez les patients atteints du type III. Elle était marquée par des infections pulmonaires à répétition avec des hospitalisations pour certains chez certains patients de type II. Nous avons enregistré le décès de deux de nos patients après environ 6 ans et 2 ans d'évolution dans un contexte d'infection pulmonaire.

7. Conclusion:

Les amyotrophies spinales forment un groupe de maladies neuromusculaires rare d'origine génétique qui se transmet de façon autosomique récessive dont les données épidémiocliniques et génétiques sont rares en Afrique subsaharienne notamment au Mali. La réalisation de ce travail a permis d'établir les prémisses du spectre clinique et génétique de l'Amyotrophie Spinale Progressive au Mali, les études antérieures ayant inclus les étudiants de la FMOS et de la FAPH et se sont limitées à l'étude de la distribution du nombre de copie de *SMN1* et de *SMN2* dans la population Malienne de façon générale et non à la maladie proprement dite.

Malgré la faible fréquence de porteurs, notre étude montre que ce trouble n'est pas rare au Mali. Des tests génétiques approfondis sur des cas présumés pourraient permettre de découvrir beaucoup d'autres cas et de plaider en faveur de la disponibilité du traitement dans notre pays. D'autres études plus étendues permettront de faire la corrélation génotype-phénotype.

RECOMMANDATIONS

8. Recommandations:

Au terme de cette étude nous formulons des recommandations suivantes :

Aux autorités sanitaires et politiques :

- Renforcer l'enseignement de la génétique/biologie moléculaire à la faculté de médecine.
- Assurer la formation des chercheurs, des médecins et des étudiants dans les domaines de la génétique et la biologie moléculaire.
- Financer des études génétiques cliniques afin de mieux comprendre ces pathologies et faciliter leur prise en charge.
- Mettre en place un programme de conseil génétique prénuptial pour les familles ayant des tares génétiques.
- Utiliser les médias pour véhiculer l'information sur l'étude de recherche sur les pathologies neurodégénératives à travers cette pathologie et les risques pour les autres membres de la famille (sketchs et radios entre autres)
- Mettre en place un programme de prise en charge gratuite des maladies neurologiques héréditaires et précisément des amyotrophies spinale
- Faciliter la disponibilité du traitement de la maladie

Aux personnels de santé :

- Référer tous cas d'hypotonie et/ou trouble de la marche progressive avec une histoire familiale ou non à des structures spécialisées.
- Focaliser la sensibilisation à travers des conseils auprès de la population sur les conséquences et risques chez les ethnies cibles à haute tendance aux mariages intra ethniques et/ou intra-communautaires.
- Intégrer les tradipraticiens pour référer leurs patients souffrant de troubles neurologiques et véhiculer les informations concernant le caractère chronique de cette maladie.
- Organiser des enseignements post universitaires sur les neuropathies périphériques héréditaires.

Aux populations :

- Consulter pour tous cas d'hypotonie et/ou de trouble progressif de la marche.
- Être tolérant avec ces malades pour réduire la stigmatisation sociale autour des malades ainsi que leurs familles.
- S'organiser en association de patient ou de parents d'enfant atteint pour donner une meilleure visibilité à ces maladies.

REFERENCES

9. Référence :

1. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017;12(1):124-.
2. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. 1993.
3. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80(1):155-65.
4. Burr P, Reddivari AKR. Spinal Muscle Atrophy. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
5. Sangaré M, Hendrickson B, Sango HA, Chen K, Nofziger J, Amara A, et al. Genetics of low spinal muscular atrophy carrier frequency in sub-Saharan Africa. *Annals of neurology*. 2014;75(4):525-32.
6. Wilkins RH. Infantile spinal muscular atrophy. 25.
7. Hofman J. Ueber progressive neuromuskulärelatrophy.
8. E H. portrait and biographies. 1986.
9. Sourouti Z. Amyotrophie spinale progressive. *Annales de Médecine et thérapeutique*.
10. Beevor CE. A case of spinal muscular atrophy (family type) and a case of haemorrhagi in spinal cord giving similar symptoms. *Brain*. 1902;25:85-108.
<https://doi.org/10.1093/brain/25.1.85>
11. Gilliam TC, Brzustowicz LM, Castilla LH, Lehner T, Penschaszadeh GK, Daniels RJ, et al. Genetic homogeneity between acute and chronic forms of spinal muscular atrophy. *Nature*. 1990;345(6278):823-5.
12. Lally C, Jones C, Farwell W, Reyna SP, Cook SF, Flanders WD. Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy Type I, II, and III in the United States. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):175.
13. Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, McMacken G, König K, Kirschner J, et al. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *J Neurol*. 2017;264(7):1465-73.
14. Sugarman EA. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of 472400 specimens. *Eur. J. Hum. Genet*. 2012;20:27-32.
15. Suzie Lefebvre CA. Avancée dans l'amyotrophie spinale liée à SMN1. Myoinfo, Département d'information sur les maladies neuromusculaires de l'AFM-Téléthon, Évry Suzie Lefebvre 2021.
16. Jeremiah M. Scharfl MGE, Axel Wetter, Sidong Huang, Terri G. Thompson, Klaus Zerres, William F. Dietrich BWLMK. Identification of a candidate modifying gene for spinal muscular atrophy by comparative genomics. *Nature America Inc* <http://geneticsnature.com>. 1998;20.
17. Roy N, Mahadevan MS, McLean M, Shutler G, Yaraghi Z, Farahani R, et al. The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. *Cell*. 1995;80(1):167-78.
18. Suzie Lefebvre, Sophie Reboullet, Philippe Burlet, Bernard Benichou CC, Philippe Millasseau MZ, Denis Le Paslier, et al. Identification and Characterization of a Spinal Muscular Atrophy-Determining Gene. 1995;80:155-65.
19. D. W. Parsons PEM, T. Iannaccone, J. R. Mendell, A. H. M. Burghes, Prior TW. Intragenic telSMN Mutations: Frequency, Distribution, Evidence of a Founder Effect, and Modification of the Spinal Muscular Atrophy Phenotype by cenSMN Copy Number. *Am J Hum Genet* 1998;63: 1712-23.
20. David C. Schorling AP, and Janbernd Kirschnera, Disclaimer AiCaLi. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy – New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J. Neuromuscul. Dis*. 2020;7:1- 13.

21. A novel nuclear structure containing the survival of motor neurons protein. *EMBO Journal* 1996;15:3555-65.
22. Umbertina Conti Reed EZ. Therapeutic advances in 5q-linked spinal muscular atrophy. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2018;76:265-72.
23. Stefan Nicolau M, Megan A. Waldrop, MD, Anne M. Connolly, MD and Jerry R. Mendell M. Spinal Muscular Atrophy. *Semin Pediatr. Neurol.* 2021;11:1071-9091.
24. Diana Bharucha-Goebe and Petra Kaufmann. Department of Neurology, Children's National Medical Center, Washington, DC 2Neuromuscular and Neurogenetic Disorders of Childhood Section (NNDCS)/NINDS/NIH, Bethesda, MD 3National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS)/NIH, Bethesda, MD. *Treatment Advances in Spinal Muscular Atrophy.* 2018;17.
25. Katja Eggermann DG, Angela Abicht, and Brunhilde Wirth. Spinal muscular atrophy (5qSMA): best practice of diagnostics, newborn screening and therapy. *medizinische genetik.* 2020;32:263-72.
26. Brunhilde Wirth MK, Min Jeong Kye., Mendoza-Ferreira aN. Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. *The Annual Review of Genomics and Human Genetics* is online at genomannualreview. 2020.
27. Dennis MY, Harshman L, Nelson BJ, Penn O, Cantsilieris S, Huddleston J, et al. The evolution and population diversity of human-specific segmental duplications. *Nat Ecol Evol.* 2017;1(3):69.
28. Schmutz J, Martin J, Terry A, Couronne O, Grimwood J, Lowry S, et al. The DNA sequence and comparative analysis of human chromosome 5. *Nature.* 2004;431(7006):268-74.
29. Brunhilde Wirth TS, Eric Hahnen, Sabine Rudnik-Schoneborn, Michael Krawczak, Bertram Muller-Myhsok, Jutta Schonling1, and Klaus Zerres'. De Novo Rearrangements Found in 2% of Index Patients with Spinal Muscular Atrophy: Mutational Mechanisms, Parental Origin, Mutation Rate, and Implications for Genetic Counseling. *Am J Hum Genet.* 1977;61:1102-11.
30. Markus Feldkötter VS, Radu Wirth, Thomas F. Wienker, Wirth1. 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 Genet.* 2002;70:358-68.
31. Tomoko A, Hisahide N, Kimiaki S, Takeshima Y, Syuichi T, Hiroko W, et al. Molecular Genetics of Spinal Muscular Atrophy: Contribution of the NAIP Gene to Clinical Severity Kobe *J Med Sci.* 2002;48.
32. Mohd S. Watihayati, Azahar MHZ-H, Thean H. Tang, Masafumi Matsuo, Hisahide Nishio, Bin AZ. Deletion analyses of SMN1 and NAIP genes in Malaysian spinal muscular atrophy patients. *Pediatr Int.* 2007;49:11-4.
33. Sifi Y, Sifi K, Boulefkhad A, Abadi N, Bouderdia Z, Cheriet R, et al. Clinical and Genetic Study of Algerian Patients with Spinal Muscular Atrophy. *J. Neurodegener. Dis.* 2013;2013:903875-.
34. Kesari A, Idris MM, Chandak GR, and Balraj Mittal. Genotype-Phenotype correlation of SMN locus genes in spinal muscular atrophy patients from India. *Exp Mol Med.* 2005;37:147-54.
35. Eric A. Mercer LK, Ylva SKoglosa, Per-Anders Olsson, Jyrki P. Kukkonen and Dan Lindholm. NAIP interacts with hypocalcin and protects neuron against calcium-induced cell death through caspase-3-dependent and independent pathways. *EMBO Journal.* 2000;19:3597-607.
36. Lydie Bu" Rglen Sl, Olivier Clermont, Philippe Burlet, Louis Viollet, Corinne Cruaud Am, and Judith Melki. Structure and Organization of the Human Survival Motor Neurone (SMN) Gene. 1995.
37. Motomi M, Hiroyuki K, Masataka O and Yasushi H. TFIIF controls developmentally-regulated cell cycle progression as a holocomplex. *Genes to celled* 2007.

38. Carter TA, Bönnemann CG, Wang CH, Obici S, Parano E, Fatima Bonaldo M, et al. A multicopy transcription-repair gene, BTF2p44, maps to the SMA region and demonstrates SMA associated deletions. *Hum. Mol. Genet.* 1997;6(2):229-36.
39. Coover D.D, Le TT, McAndrew E.P, Starsswimmer J, Crawford T.O, Ecoulson S. The survival motor neuron protein in spinal muscular atrophy. Oxford University Press. *Hum. Mol. Genet.* 1997;6:1205-14.
40. Helena Chaytow, Yu-Ting Huang, Thomas H. Gillingwater, Kierie M. E. Faller. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(21):3877-3894
41. Navascues J, Berciano MT and Lafarga M. Targeting SMN to Cajal bodies and nuclear gems during neuritogenesis. Author Manuscript. 2004;112: 398-409.
42. Wijngaarde C A, Blank AC, Stan M, Wadman RI, Van den Berg LH, Van der Pol WL. Cardiac pathology in spinal muscular atrophy: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):67.
43. Mattaj IW and Robertis EM. Nuclear Segregation of U2 snRNA Requires Binding of Specific snRNP Proteins. *cell.* 1955;40(1):111-8.
44. Arthur H.M, Burghes CEB. Spinal Muscular Atrophy: Why do low levels of SMN make motoneurons sick? Author Manuscript. 2009;10:597-609.
45. Friesen WJ, Wyce A, Paushkin S, Abel L, Rappsilber J, Mann M, et al. A novel WD repeat protein component of the methylosome binds Sm proteins. *J. Biol. Chim.* 2002;277(10):8243-7.
46. Donlin-Asp PG, Bassell GJ, and Rossoll W . A role for the survival of motor neuron protein in mRNP assembly and transport. *Curr Opin Neurobiol.* 2016;39:53-61.
47. Lascone DM, Henderson CE, Lee JC. Spinal muscular atrophy: from tissue specificity to therapeutic strategies. *F1000prime Rep.* 2015,(8):04.
48. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Atrophie musculaire spinale Résumé. 2021:1-32.
49. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
50. Umrao RM and Darryl CV. Neurodegeneration in spinal muscular atrophy: from disease phenotype and animal models to therapeutic strategies and beyond. Author Manuscript. 2014;9:49-65.
51. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD and Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6.
52. Mecca J. Rôle des cellules souches musculaires dans la physiopathologie de l'amyotrophie spinale. Université de Sorbonne. Thèse en médecine 2019.
53. Mercuri E, Frankel R, Montes J, Mazzon ES, Sormani MP, Man M et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord.* 2016;26:126-31.
54. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham JR et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord.* 2018;28:197-207.
55. Bertini E, Burghes A, Bushby K, Estournet-Mathiaud B, Finkel RS, Hughes RAC, et al. 134th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2005,(15):802-816
56. Chabrol B, Dulac O, Mancini J, Ponsot G, Arthuis M. *Medecine Science Publication.* 2010.
57. Parano E, Fiumara A, Falsaperla R, Pavone L. A clinical study of childhood spinal muscular atrophy in Sicily: a review of 75 cases. *Brain Dev.* 1994;16(2):104-7.
58. Floriach-Robert M, Cabello A, Simón De Las Heras R, Mateos Beato F. Neonatal hypotonia of muscular origin: analysis of 50 cases. *Neurologia.* 2001;16(6):245-53.

59. Dr Belaïd Albane DCJ-B. Amyotrophies. spinales. Savoir et Comprendre professionnelle AFM. 2006.
60. Brooke MH. Clinical examination of patients with neuromuscular disease. *Adv Neurol.* 1977;(17):25-39.
61. Souirti Z, Slimani C, Birouk N, Bouhouche A, Belaidi H, Kably B, Benomar A, Yahyaoui M, Ouazzani R. Amyotrophies Spinales Progressives. *Annales de medecine et therapeutique.* 2009;1:18 - 21.
62. Vehaart IE, Robertson A, Gary R, McMacken G, Koning K, Kirschner J. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *J Neurol.* 2017;264(7):1465–73.
63. Pires M, Marreiros H, Francisco RC, Soudo A, Vieira JP. [Spinal muscular atrophy: descriptive analysis of a case series]. *Acta medica portuguesa.* 2011;24 Suppl 2:95-102.
64. Tonali P, Servidei S, Uncini A, Restuccia D, Galluzzi G. Clinical study of proximal spinal muscular atrophy. Report on 89 cases. *Ital J Neurolo Sci.* 1984;5(4):423-432.
65. Van den Hauwe M. PCR-RFLP, Sequencing, and Quantification in Molecular Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: Limits and Advantages. *J Mol Neurosci.* 2013;50:270-4.
66. Claudia Castiglioni, Jorge Levicán, Eliana Rodillo, María Angélica Garmendia, Alejandra Díaz, Lorena Pizarro, Luis Contreras. Amyotrophie spinale : caractérisation clinique, électrophysiologique et moléculaire de 26 patients. *Rev Med Chili.* 2011;139:197-204.
67. ZAHRA MEMSF-. Aspects cliniques et genetiques des Amyotrophies spinales à propos de 20 cas: Université Sidi Mohamed Ben Abdellah. 2015.
68. Abdelbasset Amara, LA, IBC, OM et al. Correlation of SMN2, NAIP, p44, H4F5 and Occludin genes copy number with spinal muscular atrophy phenotype in Tunisian patients. *Official Journal of the European Paediatric Neurology Society.* 16:167-74.
69. Nadira H. diagnostic moleculaire des amyotrophies spinales: Recherche de la délétion de l'exon 8 du gène SMN 2008.
70. Shawky RM, El-Sayed NS. Clinico-epidemiologic characteristics of spinal muscular atrophy among Egyptians. *Egypt. J. Med. Hum Genet.* 2011;12(1):25-30.
71. Erdema H, Pehlivan S, Topaloglu H, O' zgu'c M. Deletion analysis in Turkish patients with spinal muscular atrophy. *Brain & Development.* 1999;21:86-9.

ANNEXES

Annexe 1 : Procédure de l'extraction d'ADN

On a procédé à l'extraction selon 6 étapes en utilisant les tubes de 50ml EDTA, avec les numéros des stickers correspondant qui sont les numéros d'enrôlements et de confidentialités des patients.

1ère étape:

Objectifs: elle a but d'obtenir les globules blancs puisqu'ils contiennent l'ADN.

Après avoir mis 30ml de RBC Cell Lysis Solution, on ajoute de 10ml de sang puis on remue 10 fois environ enfin d'obtention un mélange homogène. Ce mélange est mis au repos pendant 5min à une température (15-25°C), puis centrifugé à 25°C à 2000 x g (rcf)* pendant 2 min. On verse avec précaution le liquide surnageant (hématocytes) dépourvus d'ADN, en gardant 200 µl du liquide résiduel et le culot de globules blancs au fond du tube.

2ème étape:

Objectifs: Lysér les leucocytes contenant l'ADN.

On procède par l'application du vortex vigoureusement sur le pellet dans liquide résiduel précédemment obtenu brièvement jusqu'à ce que le pellet soit complètement dispersé dans le liquide. On ajoute 10ml de Cell Lysis Solution puis vortex fortement pendant de 10 secondes et ainsi une solution gluante est obtenue.

3ème étape:

Objectifs: Précipiter les protéines (d'assembler les protéines)

On ajoute 3.3 ml de Protein precipitation à la solution obtenue à l'étape 2 et à passer au vortex vigoureusement pendant 20 secondes puis centrifuger à 25°C 2000 x g (rcf)* pendant 5 secondes.

4ème étape:

Objectif: c'est de précipiter L'ADN (rassembler l'ADN)

La mise en tube de 10ml de Propranol-2 dans de nouveau tube 50 ml EDTA avec les mêmes numéros d'échantillons respectifs. Une fois la centrifugation terminée le liquide surnageant sera versé dans de nouveaux tubes contenant de Propranol-2, puis remué 50 fois jusqu'à la visualisation à l'œil nu d'un filament blanc flottant. Centrifugé à 25°C, 2000 x g (rcf)* pendant 3 secondes. Après la centrifugation, on jette le liquide surnageant en gardant le dépôt blanchâtre au fond du tube qui correspond au pellet d'ADN à sécher pendant 5min.

5ème étape:

Objectif: Lavage de l'ADN.

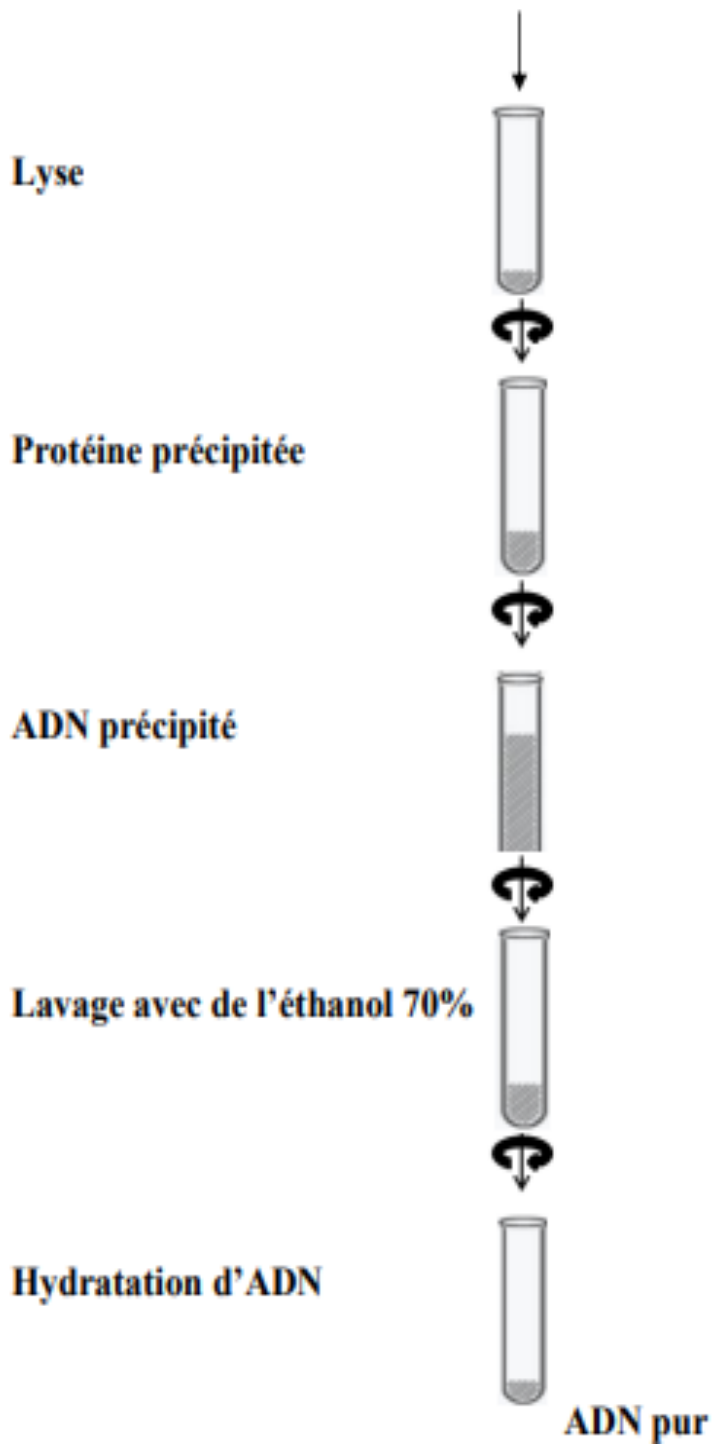
On ajoute 10 ml d'éthanol 70%: préparé à partir de 35ml éthanol pur et 15ml d'eau pour de 50ml. Pour débarrasser le culot de toute impureté après de multiples manipulations, il va être lavé en le remuant plusieurs fois. Centrifuger à 25°C à 2000 x g (rcf)* pendant une seconde car l'étape suivante est très délicate. Une fois la centrifugation terminée, on verse délicatement le liquide surnageant tout en gardant le culot d'ADN, et laisser sécher pendant 15 minutes.

6ème étapes :

Objectif: Réhydratation de l'ADN

Après le séchage, on ajoute 500ul de DNA Hydratation solution et faire secouer au vortex à une vitesse moyenne jusqu'à une dissolution complète du culot dans la solution, puis placer dans le bain-marie à 65°C pendant une heure. Une fois l'heure épuisée, centrifugé l'ADN sur une courte durée de quelques secondes pour pouvoir rassembler les gouttelettes éparpillées dans le tube à la suite de l'évaporation. Placer l'échantillon en léger balancement durant toute la nuit. Le lendemain l'échantillon d'ADN pur sera centrifugé brièvement et mis dans un nouveau tube gradué avec le sticker correspond, conserver dans climat de -80°C pour un stockage prolongé. Et ainsi l'extraction prend fin.

Schéma Simple d'extraction d'ADN



Annexe 2 : Fiche technique

Fiche technique de la maladie de l'amyotrophie spinale Numéro de famille selon l'ordre d'enrôlement Arbre généalogique

ATCD

Notion de cas familiaux

Notion de consanguinité

Médicaux

Chirurgicaux

Examens déjà réalisés

Traitement habituel

HDM:

Début des symptômes (âge et premier signe) et leurs modes d'installation.

Chronologie ou mode évolutif

Examen général:

Etat général du patient

Les conjonctives

Aires ganglionnaires

Peau et phanères

Poids et la tension artérielle aux deux bras

Examen physique:

Examen Neurologique

Nerfs crâniens

Déficit moteur: syndrome neurogène périphérique aux 4 membres.

Déficit sensitif: profond et superficiel

Réflexes: ostéo-tendineux, cutané-plantaire

Troubles trophiques

Déformations squelettiques

Equilibre, Epreuve de Romberg et la Marche

Examen des autres appareils (abdominal, pulmonaire, cardiaque,)

Hypothèses diagnostiques:

La présentation clinique, le mode de transmission et l'âge de début

Examen complémentaire:

CK, EMG, tests génétiques.

Traitement:

Médicament, Kinésithérapie.

Suivi et évolution: 6 mois-1 an.

Fiche signalétique :

Nom: TOURÉ

Prénom: Aïssata S

Email: aissatajumetoure@gmail.com

Titre: Aspects cliniques et génétiques des Amyotrophies Spinales Progressives dans le Service de Neurologie du Centre Hospitalier Universitaire du Point G.

Année universitaire: 2020 - 2021

Ville de soutenance: Bamako

Pays d'origine: Mali

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'odontostomatologie (FMOS) et de la Faculté de Pharmacie (FAPH).

Secteur d'intérêt: Neurologie, Neurogénétique, Biologie moléculaire, recherche scientifique

Résumé :

Cette étude de recherche a concerné des patients atteints de l'Amyotrophie Spinale Progressive ayant des antécédents de cas familiaux ou non, référés ou vus en consultation dans le Service de Neurologie de l'hôpital de C.H.U Point G du 24 Mars 2014 au 12 Mars 2021. enrôlés dans le protocole de H3Africa. Elle avait pour but de décrire les aspects cliniques et génétiques des Amyotrophies spinales progressives dans la population malienne. Elle a concerné les patients présentant un phénotype de SMA avec ou sans histoire familiale, vus en consultation ou référés par d'autres praticiens et ayant donné leur consentement éclairé oral et écrit. Elle s'était déroulée en deux phases: une première phase clinique et une seconde phase de biologie moléculaire.

Sur les 391 familles colligées en consultation neurogénétique pendant la période d'étude, six familles avec 10 patients répondant aux critères d'inclusion étaient retenues, soit une fréquence de 1,53% environ. L'âge moyen de nos patients au moment de l'inclusion était de

10 ans avec des extrêmes de 2 ans et 24 ans avec une tranche d'âge de 12 mois et 10 ans. L'âge moyen de début des symptômes était de 41,7 mois avec des extrêmes de 0 mois à 12 ans et la tranche d'âge la plus représentée était de 0 mois et 6 mois. Et le type II était le plus représenté soit une fréquence de 70%. Le sexe masculin était prédominant avec une fréquence de 80% soit un sexe ratio de 4. Le trouble de la marche était le motif de consultation le plus fréquent soit 30%. Les antécédents de cas similaire dans la famille représentaient 50%, la notion de consanguinité parentale a été retrouvée dans 67%.

La distribution de la maladie dans la famille évoquait un mode de transmission autosomique récessive chez tous nos patients soit 100%.

La symptomatologie clinique était dominée par les amyotrophies présentes dans 81,8%, de déficits moteur dans 72,7%, hypotonies 63,6%, abolition des réflexes ostéotendineuses 81,8%. Le test génétique de la SMA a été réalisé chez 3 patients index dans 3 familles différentes et il est revenu positif chez les 3 patients index soit 50% avec des délétions homozygote de l'exon7 du gène *SMN1*. Le test est en cours chez les 3 patients index restant. L'évolution était lentement progressive, marquée par une impossibilité de marcher chez la moitié de nos patients atteints du type III et des infections pulmonaires à répétitions jusqu'au décès chez deux de nos patients atteint du type II.

Mots clés: Maladies neuromusculaires, SMA, SMN1, Test génétique, Mali, Afrique.

Abstract :

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive disorder and is the leading genetic cause of infant death with an estimated prevalence of 1 to 2 per 100,000 persons. It is characterized by symmetrical muscle weakness and atrophy of the proximal muscles with progressive worsening. These symptoms are caused by degeneration of the alpha motor neurons of the spinal cord. It is mainly due to a mutation of the *SMN1* gene coding for the motor neuron survival protein (SMN) located on chromosome 5q and is responsible for 95% of the cases of the disease. According to many studies its frequency is lower in Africans compared to other populations. While a study showed a lower carrier frequency in Mali, our preliminary findings indicate that SMA is not uncommon in Mali.

This research study concerned patients with Progressive Spinal Muscular Atrophy with a history of family or non-family cases, referred or seen in consultation in the Neurology Department of the C.H.U Point G hospital from March 24, 2014 to March 12, 2021.enrolled in the H3Africa protocol. Its aim was to describe the clinical and genetic aspects of progressive spinal muscular atrophy in the Malian population. It involved patients with an SMA phenotype with or without a family history, seen in consultation or referred by other practitioners and having given their oral and written informed consent. It was conducted in two phases: a first clinical phase and a second molecular biology phase.

Of the 391 families collected in neurogenetic consultation during the study period, six families with 10 patients meeting the inclusion criteria were retained, with a frequency of approximately 2%. The average age of our patients at the time of inclusion was 10 years with extremes of 2 years and 24 years with an age range of 12 months and 10 years. The mean age of onset of symptoms was 41.7 months with extremes of 0 months to 12 years and the most represented age range was 0 months and 6 months. And type II was the most represented with a frequency of 70%. The male sex was predominant with a frequency of 80% or a sex ratio of 4. The gait disorder was the most frequent reason for consultation (30%). The history of similar cases in

the family represented 50%, the notion of parental consanguinity was found in 67%. The distribution of the disease in the family evoked an autosomal recessive mode of transmission in all our patients (100%). The clinical symptoms were dominated by muscular atrophy present in 81.8%, motor deficits in 72.7%, hypotonia 63.6%, abolition of osteotendinous reflexes 81.8%. The genetic test for SMA was performed in 3 index patients in 3 different families and it came back positive in the 3 index patients (50%) with homozygous deletions of exon7 of the *SMN1* gene. The test is ongoing in the 3 remaining index patients. The evolution was slowly progressive, marked by an inability to walk in half of our patients with type III and repeated pulmonary infections until death in two of our patients with type II.

Key words: Neuromuscular diseases, SMA, SMN1, Genetic testing, Mali, Africa.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, 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.

Admise 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.

Respectueuse et reconnaissante 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!