

## Amyotrophies spinales progressives

**AMYOTROPHIES SPINALES PROGRESSIVES**

Z. Souirti<sup>1</sup>, C. Slimani<sup>2</sup>, N. Birouk<sup>1</sup>, A. Bouhouche<sup>2</sup>, H. Belaidi<sup>1</sup>, B. Kably<sup>1</sup>, A. Benomar<sup>2</sup>,

M. Yahyaoui<sup>2</sup>, R. Ouazzani<sup>1</sup>

1- Service de Neurophysiologie, Hôpital des spécialités, CHU Ibn Sina, Rabat

2- Laboratoire de Neurogénétique, Service de Neurologie B, CHU Ibn Sina, Rabat

**RESUME**

L'amyotrophie spinale progressive est une maladie neuromusculaire assez fréquente et qui semble méconnue. Elle est souvent classée en quatre types selon l'âge de début des symptômes.

Le tableau clinique est dominé par un déficit moteur, une amyotrophie et une abolition des réflexes prédominant aux membres inférieurs et en proximal, et s'associe souvent à des déformations des membres inférieurs et du rachis. L'électroneuromyographie montre des signes d'atteinte diffuse de la corne antérieure. Les enzymes musculaires sont normales ou modérément élevées.

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

La prise en charge de l'amyotrophie spinale est multidisciplinaire.

**ABSTRACT**

The spinal muscular atrophy is a frequent neuromuscular disease and that seems unrecognized. It is often classified in four types according to the age of onset. The clinical picture is dominated by a motor deficit, a muscular atrophy and an abolition of reflexes predominating to the lower members and in proximal, and associate often to distortions of the lower members and the spine. The electroneuromyography shows signs of diffuse reach of the anterior horn. The muscular enzymes are normal or moderately elevated. The molecular diagnosis is performed by showing the délétion of the SMN1 gene. The hold in charge of patients affected by spinal muscular atrophy should be multidisciplinary.

Auteur correspondant :

Nom : Zouheir SOUIRTI

## Amyotrophies spinales progressives

### HISTORIQUE

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

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

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

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

L'existence de formes anténatales est évoquée pour la première fois avec la description en 1902 par Beevor d'anomalies de la mobilité intra-utérine chez des mères ayant donné naissance à des enfants atteints d'amyotrophie spinale [5].

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

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

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

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

### EPIDEMIOLOGIE

Les études épidémiologiques sur les amyotrophies spinales sont rares.

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

La prévalence est très variable selon les études.

Un individu sur 40 est porteur sain toutes formes confondues. Un individu sur 80 est porteur sain du type I.

Tous types confondus, le sex-ratio (femmes/hommes) est de 0,66 témoignant d'une nette prédominance masculine.

La consanguinité est un facteur favorisant surtout dans les pays méditerranéens et moyens orientaux où la prévalence est parfois multipliée par 10.

### TYPES D'AMYOTROPHIE SPINALE

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

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

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

- **le type III** ou maladie de Kugelberg Welander apparaît après l'acquisition de la marche et se manifeste par une atrophie et une faiblesse musculaires symétriques et lentement progressives prédominant aux racines des membres inférieurs.

La forme de l'adulte après l'âge de 20 ans représente **le type IV** de la classification de Fried et Emery (1971).

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

### NEUROGENETIQUE

#### IDENTIFICATION DES GENES DE LA MALADIE

La lésion responsable du phénotype de l'amyotrophie spinale est une délétion homozygote du gène SMN portant le plus souvent sur l'exon 7 du chromosome 5 (95% des cas) (fig. 1). Dans les 5% restant, il s'agit d'une mutation intragénique.

La région chromosomique contenant le gène SMN est dupliquée en miroir (fig. 2) : SMN1 (ou SMNt) se situe dans sa partie télomérique alors que SMN2 (ou SMNc) est localisé dans sa partie centromérique. Bien que SMN1 et SMN2 aient une homologie de séquence très élevée, SMN1 produit en majorité un transcrite complet alors que le transcrite majoritaire de SMN2 ne contient pas d'exon 7. SMN1 est absent chez 98% des patients atteints d'amyotrophie spinale [15]. Le diagnostic moléculaire de l'amyotrophie spinale se fait par la mise en évidence de la délétion de l'exon 7 par la méthode *Polymerase chain reaction* (PCR) (fig. 3) [16][17]. La recherche de la délétion de l'exon 8 se fait dans le cadre des études génétiques, elle renseigne en cas de présence de cet exon 8 d'une mutation ponctuelle ou d'une conversion du gène SMN1 en SMN2. La seule atteinte du gène SMN1 ne peut expliquer la grande hétérogénéité clinique des ASP d'autant que certains patients parviennent à l'âge adulte malgré l'absence totale de ce gène. La protéine SMN, produit du gène SMN, est d'expression ubiquitaire. Son rôle exact n'est pas encore connu. Son niveau d'expression est étroitement corrélé au phénotype morbide, les formes sévères allant de pair avec de très faibles quantités de protéine SMN intracellulaire [18]. Les mécanismes moléculaires intimes qui déterminent son mode d'action et son rôle exact ne sont pas entièrement élucidés.

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

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

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

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

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

## Amyotrophies spinales progressives

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

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

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

### CORRELATIONS GENOTYPE-PHENOTYPE

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

L'hypothèse est qu'une délétion très étendue pourrait emporter des éléments réglant l'expression du gène SMN ou un autre gène dont il est proche et qui jouerait un rôle « modificateur » dans l'expression phénotypique de la maladie (NAIP, P44).

Des anomalies apparemment identiques sont retrouvées sur les exons 7 et 8 du gène SMN chez 95% des malades atteints de formes sévères ou modérées. Cependant des délétions plus étendues sont plus fréquemment observées dans les formes aiguës néonatales (type I) que dans les formes tardives et d'évolution lente (type III).

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

Une corrélation significative est établie entre le nombre de copies du gène SMN2 d'une part et l'âge de début de la maladie et la durée de survie d'autre part [20]. Cependant ce type de corrélation ne s'est pas révélé absolu car certains sujets malades peuvent avoir jusqu'à quatre copies SMN2. À l'inverse, des sujets sains avec délétion homozygote de SMN, ne présentent que deux copies centromériques [21]

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

### AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

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

### L'ELECTRONEUROMYOGRAPHIE

Elle permet de confirmer l'origine neurogène de l'atrophie musculaire et d'éliminer le diagnostic de dystrophie musculaire. C'est un examen qui garde toute son utilité car il permet dans certains cas de retenir le diagnostic en absence d'étude génétique [22]. Son interprétation n'est pas toujours aisée. Elle est d'autant plus délicate que le sujet est plus jeune.

La conduction nerveuse motrice et sensitive est normale.

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

- Au repos, on note des fibrillations, des fasciculations et des potentiels lents de dénervation prédominant aux membres inférieurs.

- A l'effort, on recueille des potentiels d'amplitude élevée battant à haute fréquence avec une sommation temporelle,

### BIOPSIE MUSCULAIRE

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

L'étude histochimique met en évidence des altérations portant essentiellement sur les fibres de type 1 dans les

formes de types I et II. Cet aspect est nettement différent de celui qui se caractérise par une nette prédominance des fibres de type 2 dans les types III et IV [23].

### LES ENZYMES SERIQUES

Les CPK sont souvent normales ou modérément augmentées. Cependant des taux très élevés évoquant une myopathie peuvent être observés.

### PRISE EN CHARGE ET EVOLUTION

#### LA PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE

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

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

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

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

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

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

Les complications orthopédiques sont fréquentes dans l'amyotrophie spinale, il s'agit de subluxation et de dislocation dans 65% et de déformations rachidiennes dans 60 à 100% des cas [24].

### LE CONSEIL GENETIQUE

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

Le diagnostic anténatal consiste à déterminer le statut génétique de l'enfant à naître par analyse directe de l'ADN du foetus prélevé soit par choriocentèse (biopsie des villosités chorales à la 10<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée), soit par amniocentèse (ponction de liquide amniotique à la 16<sup>ème</sup> ou 17<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée).

## Amyotrophies spinales progressives

LE TRAITEMENT ETIOLOGIQUE

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

CONCLUSION

L'amyotrophie spinale progressive est une maladie neuromusculaire assez fréquente et qui semble méconnue. Elle est souvent classée en quatre types selon l'âge de début des symptômes.

Le tableau clinique est dominé par un déficit moteur, une amyotrophie et une abolition des réflexes prédominant aux membres inférieurs et en proximal, et s'associe souvent à des déformations des membres inférieurs et du rachis. L'électroneuromyographie montre des signes d'atteinte diffuse de la corne antérieure. Les CPK sont normales ou modérément élevées voire franchement élevées faisant évoquer une myopathie.

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

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

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

REFERENCES

- 1- WERDNIG G.: « Two early infantile hereditary cases of progressive muscular atrophy simulating dystrophy, but on a neural basis ». Arch. psychiatr., 1891, 22 : 437-481
- 2- HOFFMANN J. : « Über progressive neurotische Muskelatrophie ». Arch. Psychiatr. Nervenkr., 1889, 20 : 661-673
- 3- SEVESTRE M. : « Paralyse flasque des quatre membres et des muscles du tronc (sauf le diaphragme) chez un nouveau-né ». Bull. Soc. Pédiatr., Paris, 1899, 1 : 7-13
- 4- COLLIER J., WILSON S.A. K. : « Amyotonia congenita ». Brain, 1908, 31: 1
- 5- BEEVOR C.E. : « A case of congenital spinal muscular atrophy (family type) and a case of hemorrhage into the spinal cord at birth giving similar symptoms ». Brain, 1902, 25: 85-108
- 6- WOHLFART G., FEX J., ELIASSON L.: « Hereditary proximal spinal muscular atrophy : a clinical entity simulating progressive muscular dystrophy ». Acta Psychiatr. Neurol., 1955, 30: 395-406
- 7- KUGELBERG E., WELANDER L.: « Familial neurogenic (spinal) muscular atrophy simulating ordinary proximal dystrophy ». Acta Psychiatr. Scand., 1954, 29: 42
- 8- BRANDT S.: « Werdnig-Hoffmann's infantile progressive muscular atrophy : clinical aspects, pathology, heredity and relation to Oppenheim's amyotonia congenita and other morbid conditions with laxity of joints or muscles in infants ». Ejnar Munksgaard, Copenhagen, 1950
- 9- ZERRES K., RUDNIK-SCHÖNEBORN S.: « Spinal muscular atrophies ». In: « Emery and Rimoin's principales and practice of medical genetics », 3e édition, 1996, 2(113) : 2387-2403
- 10- MUNSAT T.L.: « International SMA Collaboration ». Neuromuscul. Disord., 1991, 1(2) : 81
- 11- IGNATIUS J., DONNER M. : « Epidemiology of childhood spinal muscular atrophy ». Lang H, ed. Lihastautien Kehttyvä Tutkimus ja hoito. Turku Kiasma, 1989
- 12- MILADI L. : « Amyotrophies spinales infantiles. Etude clinique, pronostic, indications thérapeutiques et résultats : à propos de 77 cas dont 25 ont subi une arthrodeèse rachidienne étendue ». Mémoire, Paris V, 1986, 95 p.
- 13- MOOSA A., DAWOOD A.: « Spinal muscular atrophy in african children ». Neuropediatrics., 1990, 21 : 27-31
- 14- PEARN J.H., GARDNER-MEDWIN D., WILSON J.: « A clinical study of chronic childhood spinal muscular atrophy. A review of 141 cases ». J. Neurol. Sci., 1978, 38: 23-37
- 15- LEFEBVRE S., BURGLÉN L., REBOULLET S., CLERMONT O., BURLET P., VIOLLET L., BENICHOU B., CRUAUD C., MILLASSEAU P., ZEVANI M., LE PASLIER D., FREZAL J., COHEN D., WEISSENBACH J., MUNNICH A., MELKI J.: « Identification and characterisation of spinal muscular atrophy determining gene ». Cell, 1995, 80 : 155-165
- 16- Corcia. P et al. Génétique des maladies du motoneurone. Revue Neurol 164 (2008) 115-130.
- 17- Bouhouche. A, Benomar. A, Birouk. N, Bouslam. N, Ouzzani. R, Yahyaoui. M, Chkili. T. High incidence of SMN1 gene in Moroccan adult-onset spinal muscular atrophy patients. J Neurol (2003) 250: 1209-1213.
- 18- LEFEBVRE S., BURLET P., LIU Q., BERTRANDY S., CLERMONT O., MUNNICH A., DREYFUSS G., MELKI J. : « Correlation of severity with SMN protein level in spinal muscular atrophy ». Nat. Genet., 1997, 16(3) : 265-269
- 19- BURGLÉN L., LEFEBVRE S., CLERMONT O., BURLET P. : « Identification et caractérisation d'un gène déterminant dans les amyotrophies spinales ». MS. Med. Sci., 1995, 1(11) : 149-151
- 20- TAYLOR JE., THOMAS N.H., LEWIS C.M., ABBS S.J., RODRIGUES N.R., DAVIES K.E., MATHEW C.G. : « Correlation of SMNt and SMNc gene copy number with age of onset and survival in spinal muscular atrophy ». Eur. J. Hum. Genet., 1998, 6 : 467-74
- 21- VELASCO E., VALERO C., VALERO A., MORENO F., HERNANDEZ-CHICO C. : « Molecular analysis of the SMN and NAIP genes in spanish spinal muscular atrophy (SMA) families and correlation between number of copies of cBCD541 and SMA phenotype ». Hum. Mol. Genet., 1996, 2(5): 257-263
- 22- The role of electromyography in children with spinal muscular atrophy phenotype. D. Chkhartishvili, G. Natriashvili. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine / Clinical Neurophysiology 119 (2008) e27-e65
- 23- SERRATRICE G., PELISSIER J.F., POUGET J.: « Les maladies neuromusculaires ». Masson, Paris, 1994, 232 p.
- 24- Athanasios I. Tsirikos, Alexander D.L. Baker. Spinal muscular atrophy: Classification, aetiology, and treatment of spinal deformity in children and adolescents. Current Orthopaedics (2006) 20, 430-445.
- 25- Darlise DiMatteo, Stephanie Callahan, Eric B. Kmiec. Genetic conversion of an SMN2 gene to SMN1: A novel approach to the treatment of spinal muscular atrophy. Experimental cell research 314 (2008) 878-886.