

**Amyotrophie spinale infantile de type 2 avec confirmation moléculaire :
à propos de deux cas dans une famille béninoise.
Spinal muscular atrophy type 2 with molecular confirmation in two brothers.**

Alao MJ, Ayayen B, Dangou L, Aminou K.

Unité d'Enseignement et de Recherche en Pédiatrie. FSS de Cotonou, Bénin.

Correspondance : Alao MJ, 05 BP 2007 Cotonou Bénin email : amomj@yahoo.fr

Résumé

L'amyotrophie spinale infantile est une maladie neuromusculaire autosomique récessive secondaire à la dégénérescence des motoneurons de la corne antérieure de la moelle épinière. Elle entraîne une faiblesse musculaire proximale progressive, une amyotrophie et des fasciculations linguales. Elle est due à des mutations homozygotes du gène SMN1. Elle pose le problème de diagnostic différentiel des troubles psychomoteurs de l'enfance et du conseil génétique pour la prochaine descendance. Les maladies neuromusculaires sont très peu rapportées en Afrique. Nous rapportons ici un cas familial d'amyotrophie spinale infantile avec confirmation moléculaire et discutons les difficultés de diagnostic dans le contexte africain.

Mots clés : myopathie, marche, amyotrophie, fasciculation linguale.

Summary

Spinal muscular atrophy is an autonomic recessive neuromuscular disease due to the degeneration of motor neurons in the anterior horn of the spinal cord. It causes progressive proximal muscle weakness, muscular atrophy and lingual fasciculation. It is related to homozygous mutations in SMN1 gene. Its management raises difficulties in diagnosing psychomotor disorders in childhood and genetic counseling issues. Neuromuscular diseases are poorly reported in Africa. We report here a familial case of spinal muscular atrophy with molecular confirmation and discuss diagnostic difficulties in the African context.

Key words: myopathy, walking, muscular atrophy, lingual fasciculation.

INTRODUCTION

L'amyotrophie spinale infantile est une maladie neuromusculaire autosomique récessive secondaire à la dégénérescence des motoneurons de la corne antérieure dans la moelle épinière et des noyaux du tronc cérébral. Elle entraîne une faiblesse musculaire proximale progressive pouvant aboutir à plus brève échéance à une paralysie. Son incidence est estimée à 1 sur 6 000 à 1 sur 10 000 naissances vivantes. La fréquence des porteurs de trait varie de 1/40 à 1/60 [1]. Elle entraîne une faiblesse musculaire généralisée et une atrophie prédominant dans les muscles proximaux des membres [2]. Sur le plan phénotypique, il constitue un groupe de maladies subdivisé en quatre types avec degrés de gravité fonction de l'âge d'apparition et de la fonction motrice [3]. Elle est due à des mutations homozygotes du gène SMN1 [4]. Elle pose le problème de diagnostic différentiel des troubles psychomoteurs ou simplement moteurs de l'enfance et du conseil génétique pour la prochaine descendance. Les maladies

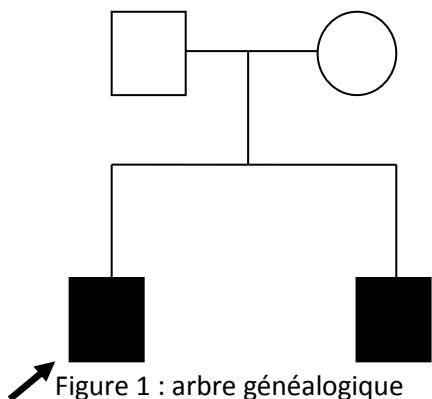
neuromusculaires sont très peu rapportées en Afrique dans le contexte de rareté des possibilités de confirmation. Nous rapportons ici un cas familial d'amyotrophie spinale infantile avec confirmation moléculaire et discutons les difficultés de diagnostic dans le contexte africain.

OBSERVATION

L'enfant B.A. âgé de cinq ans trois mois a été vu en consultation de génétique médicale dans le Service de Pédiatrie et de Génétique Médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou pour absence de marche. Cette absence de marche avait été constatée depuis l'âge de 18 mois. Il y avait une notion d'impotence fonctionnelle ascendante d'abord apparu au niveau des membres pelviens puis étendue aux membres thoraciques. La position assise avait été acquise à l'âge de six mois. L'enfant est né dans une famille non consanguine. La grossesse et l'accouchement étaient de déroulement normal. L'histoire familiale était

par ailleurs informative puis que le frère cadet présentait la même symptomatologie avec une absence de position debout et de la marche à l'âge de 24 mois (Figure 1). L'examen physique réalisé à cinq ans et trois

mois de vie sur un enfant de sexe masculin avait permis de noter une amyotrophie des quatre membres prédominant aux membres pelviens et touchant plus les quadriceps (Figure 2).



La force motrice était fortement diminuée au niveau des quatre membres mais cette diminution était moindre au niveau des membres thoraciques. Le signe de Gower était présent avec impossibilité de se relever de la position assise vers la position debout sans appui. D'importantes et répétitives fasciculations linguales étaient présentes. La sensibilité superficielle était conservée. Les réflexes ostéo-tendineux étaient abolis. Il n'y avait pas de dysmorphie cranio-faciale ni d'ophtalmoplégie ni de ptose palpébrale. Il n'y avait pas d'hypertrophie des mollets. Une myopathie de type dystrophique et une amyotrophie spinale infantiles avaient été évoquées.

Des bilans avaient été réalisés dans le cadre du diagnostic étiologique d'une dystrophie musculaire de Duchenne, d'une myopathie des ceintures et d'une amyotrophie spinale infantile. Les créatines phospho-kinases et l'ionogramme sanguin étaient normaux. L'électromyogramme avait permis de noter une polyneuropathie motrice de type axonal. La biopsie musculaire pour l'analyse des enzymes musculaires n'a pu être faite. Des recherches mutationnelles ont été faites sur de l'acide désoxyribonucléique extrait à partir du sang total prélevé sur héparine lithium par la technique classique de phénol/chloroforme du cas index après consentement éclairé et signé des parents dans le Laboratoire de

Génétique Médicale de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou [5]. Ces recherches avaient portées sur les gènes DMD et BMD de la dystrophie musculaire de Duchenne ou de Becker ; sur les gènes des gamma sarcoglycans responsables des myopathies de ceinture (réalisées dans le laboratoire de biochimie et de génétique moléculaire de l'Hôpital Cochin de Paris) et sur le gène SMN impliqué dans l'amyotrophie spinale infantile (entreprise dans l'unité fonctionnelle de génétique moléculaire de l'Hôpital Robert Debré de Paris) [6]. A l'arrivée, c'est dans le gène SMN qu'une anomalie avait été identifiée. Ainsi, la recherche par extension et par digestion de l'exon 7 du gène SMN montra une délétion homozygote du gène SMN1. Le génotype retrouvé était : 0 SMN1/3SMN2 déterminant une amyotrophie spinale proximale. Le diagnostic a été rendu aux parents et une prise en charge faite de suivi médical au long cours et de kinésithérapie est en cours. La possibilité d'un diagnostic anténatal et de suivi échographique par un échographiste référent a été proposé au couple dans le cadre du conseil génétique.

DISCUSSION

Les amyotrophies spinales proximales ou antérieures représentent un groupe de maladies neuromusculaires caractérisées par une faiblesse musculaire progressive due à la dégénérescence et la perte des motoneurones

antérieurs de la moelle épinière et des noyaux du tronc cérébral [1]. On en distingue quatre types. Le type I ou maladie de Werdnig-Hoffmann est caractérisé par sa précocité d'apparition avec une absence de position assise ; le type II dit intermédiaire apparaît entre sept et 18 mois, le malade pouvant s'asseoir mais n'acquiert jamais la position debout ; le type III ou maladie de Kugelberg-Welander apparaît après 18 mois de vie avec la possibilité d'acquisition de la marche autonome et le type IV apparaît à l'âge adulte dans la deuxième ou troisième décennie de vie [3]. Il s'agit de maladies rares avec une prévalence estimée à environ 1/30 000 pour le groupe [1]. Dans 95% des cas environ, l'amyotrophie spinale proximale est due à des délétions homozygotes (soit de l'exon 7, soit des exons 7 et 8) du gène SMN1 (5q12.2-q13.3) codant pour la protéine de survie du motoneurone [4]. Un second gène SMN2 (5q13.2) a aussi été identifié, il ne contribue à produire que 10% de la protéine SMN complète [7].

Bien qu'il y ait des variations, l'amyotrophie spinale proximale est d'autant moins sévère que le nombre de copies du gène SMN2 est élevé. Ainsi, les patients ayant trois ou quatre copies de SMN2, ont le plus souvent une amyotrophie spinale proximale de type III ou IV qu'une amyotrophie spinale proximale type I [1]. Les types I, II et III sont appelées amyotrophies spinales infantiles [3]. La hantise des pédiatres est d'être en présence du type I à cause des manifestations sévères qu'il entraîne et le pronostic qui y est réservé. En effet, le type I se révèle en période néonatale ou avant l'âge de six mois. Ce type représente environ 35 % de la totalité des cas d'amyotrophie spinale. Les premiers symptômes apparaissent avant l'âge de six mois, et dans la majorité des cas avant trois mois. Une diminution des mouvements du fœtus dans les derniers mois de la grossesse a été rapportée. Les nourrissons atteints présentent une hypotonie à début souvent néonatal avec des difficultés de maintien de la tête, une rareté des mouvements de membres et des gestes lents. Cette hypotonie peut aller jusqu'au stade d'akinésie [8]. C'est pour cette raison que devant toute hypotonie néonatale

ou du nourrisson sans cause évidente, il est utile d'exclure systématiquement une amyotrophie spinale infantile, un syndrome de Prader-will, une myopathie congénitale et un syndrome de Down secondaire à une trisomie 21 [9].

Les informations cliniques recueillies, l'amyotrophie la perte de marche et les fasciculations linguales sont compatibles avec une amyotrophie spinale infantile proximale [2]. Il ségrége dans la famille présentée ici avec deux cas familiaux. Au regard de l'âge d'apparition (après sept mois de vie) et surtout des performances psychomotrices (acquisition de la position assise), ce tableau est plus évocateur du type II. Dans certains cas, les patients atteints peuvent arriver à se mettre debout et d'autres peuvent marcher mais avec assistance ; la non utilisation des membres les expose cependant à des contractures et à de la cyphoscoliose et ils sont également sujets à des difficultés de déglutition avec des risques de surinfection broncho-pulmonaire [10]. La mutation retrouvée dans l'exon 7 du gène SMN1 confirme bien d'une part le diagnostic d'amyotrophie spinale infantile mais la présence de trois copies de SMN2 explique l'atténuation de la présentation clinique comparée au type I. L'absence de marche chez un garçon avec une amyotrophie et une histoire familiale informative avait fait évoquer d'autres étiologies telles que les myopathies de ceinture et surtout la dystrophie musculaire de Duchenne. Ces deux types de myopathies sont assez fréquents si l'on considère toutes les maladies neuromusculaires et elles doivent être systématiquement considérées lors de processus d'exploration diagnostique des myopathies [11]. Mais l'absence d'élévation des créatines phospho-kinases n'était pas en faveur.

Devant des troubles de la marche en milieu tropical, il fallait également considérer un rachitisme qui peut se manifester par un retard de marche mais un examen physique minutieux mettra rapidement en évidence les déformations osseuses et les dosages de la calcémie, de la vitamine D3 et de la

parathormone permettrons de retenir la forme carentielle ou vitamino-résistante [12]. Le diagnostic anténatal est possible par la recherche de mutation dans le gène SMN sur des prélèvements de choriocentèse réalisé à 10-11 semaines d'aménorrhée ou d'amniocentèse réalisés à 16 semaines d'aménorrhée. Ce diagnostic anténatal doit être envisagé dans le cadre d'un conseil génétique. La transmission des délétions des gènes SMN1 est autosomique récessive avec donc à chaque grossesse, une probabilité de 25% pour que le fœtus attendu soit atteint [13]. Cependant, environ 2% des cas sont dus à des mutations de novo c'est-à-dire que ni le père et ni la mère ne sont porteurs de trait d'amyotrophie spinale proximale. Ce qui rend difficile le conseil génétique et appel à plus de prudence surtout devant des akinésies fœtales [14]. La prise en charge des patients atteints est multidisciplinaire comme la plus part des maladies génétiques. Des études cliniques sont en cours pour identifier des médicaments visant surtout à augmenter les taux de SMN complète. Cependant, actuellement, le traitement reste symptomatique et a pour but d'améliorer la qualité de vie. La kinésithérapie, l'ergothérapie et la gestion des problèmes respiratoires sont nécessaires. Une ventilation non invasive et une gastrostomie peuvent être proposées. Une antibiothérapie est indiquée en cas d'infection pulmonaire. La scoliose et

les manifestations articulaires peuvent nécessiter une correction chirurgicale. L'utilisation d'un fauteuil roulant ou le port d'un corset avec ou sans minerve de contention sont également parmi les moyens thérapeutiques aujourd'hui offerts. Le pronostic dépend de la sévérité de la maladie qui est fonction de l'âge du début. Les formes à début précoce ont un pronostic réservé, en revanche l'espérance de vie peut être pratiquement normale dans les formes à début tardif; le décès peut survenir par infections et insuffisance respiratoire [15]. Cette évolution catastrophique est peu probable chez notre patient en raison de l'adhésion des parents au programme de suivi instauré.

CONCLUSION

L'amyotrophie spinale infantile ségrège dans certaines familles béninoises. Un cas familial a été présenté avec une absence de marche, une amyotrophie, une faiblesse musculaire et des fasciculations linguales. Une délétion homozygote du gène SMN1 avait été identifiée. Cette observation pose le problème de la préparation de notre système de soins à prendre en charge des personnes atteintes de maladie rares. D'où la nécessité d'un développement des services de génétique médicale au Bénin et en Afrique.

REFERENCES

1. d'Amico A, Mercur E, Tiziano FD and Bertini E. Spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis 2011; 6:71.
2. Moultrie RR, Kish-Doto J, Peay H, Lewis MA. A review on spinal muscular atrophy: awareness, knowledge and attitudes. J Genet Couns 2016;25(5):892-900.
3. Munstat TL, Davies KE: International SMA consortium meeting. Neuromuscul Disord 1992; 2: 423-428.
4. Ahmad S, Bhatia K, Kannan A, Gangwani L. Molecular mechanisms of neurodegeneration in spinal muscular atrophy. J Exp Neurosci. 2016; 10:39-49.
5. Gangbo F, Lalèyè A, Alao MJ, Adjagba M, Lawani P, Darboux R. Une décennie de pratique de caryotype au laboratoire de cytogénétique de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou au Bénin: bilan et perspectives d'avenir. JAMO 2010 ; 4(1) :41-44.
6. Leturcq F, Tuffery-Giraud S. Aspects génétiques et moléculaires des dystrophinopathies. Arch Pediatr 2015 ; 22(12) :12S3-12S11.
7. Butchbach ME. Copy number variations in the survival motor neuron genes: Implications for spinal muscular atrophy and other neurodegenerative diseases. Front Mol Biosci. 2016 ; 10(3):7.

8. Vanoli F, Rinchetti P, Porro F, Parente V, Corti S. Clinical and molecular features and therapeutic perspectives of spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *J Cell Mol Med* 2015; 19(9):2058-66.
9. Sbiti A, Ratbi I, Kriouile Y, Sefian A. Amyotrophie spinale infantile : cause fréquente des hypotonies congénitales au Maroc. *Arch Pediatr* 2013 ; 18(12) : 1261-1264.
10. Messina S, Pane M, De Rose P, Vasta I, Sorleti D, Aloysius A et al. Feeding problems and malnutrition in spinal muscular atrophy type II. *Neuromuscul Disord* 2008 ; 18: 389-93.
11. Assaiante C, Chabro B. Développement et troubles de la marche chez l'enfant. *Revue neurologique*, 2010 ; 166 :149-157.
12. Gandema S, Sawadogo WL, Diallo M, Sombie I, Nacro B. Le handicap chronique à la marche : résultats d'une enquête en milieu scolaire à Bobo-Dioulasso. *Med Afr Noire* 2016 ; 6301 : 15-22.
13. Parra J, Tizzano EF. Raising obstetricians' awareness of spinal muscular atrophy: towards early detection and reproductive planning. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(12):2555-8.
14. Van den Veyver IB. Recent advances in prenatal genetic screening and testing. *F1000Res* 2016; 28(5):2591.
15. Farrar MA, Park SB, Vucic S, Carey KA, Turner BJ, Gillingwater TH et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2016; 27. doi: 10.1002/ana.24864.