

L'AMYOTROPHIE SPINALE

Une maladie rare
multi-systémique ?¹



L'AMYOTROPHIE SPINALE (SMA) en quelques mots¹⁻⁵

Formes cliniques



Type 1

Survenue < 6 mois²

Incapacité à s'asseoir,
hypotonie et complications
respiratoires.



Type 2

Survenue entre
7-18 mois²

Capacité à s'asseoir mais
absence d'acquisition
de la marche.



Type 3

Survenue > 18 mois³

Acquisition de la marche.
Développement d'une
faiblesse progressive des
membres inférieurs.



Type 4

Survenue > 18 ans^{2,4}

Dysfonction
motrice modérée,
faiblesse musculaire.

Symptômes et conséquences possibles^{1,3,5}



Perte de
mobilité
progressive



Complications
respiratoires



Difficulté
à avaler et à
se nourrir



Complications
orthopédiques



Atrophie
et faiblesse
musculaire

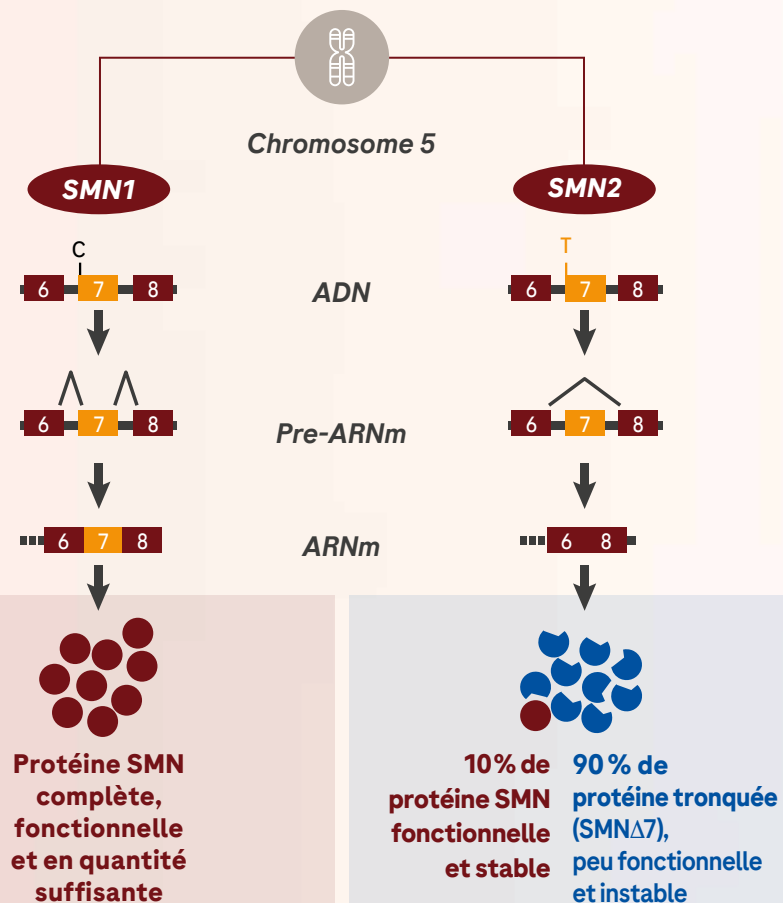


Complications
vasculaires et
cardiaques
potentielles



LE DÉFICIT EN PROTÉINE SMN au cœur de la SMA^{1,6,7}

Chez les
sujets sains,
2 gènes
codent pour
la protéine
SMN^{1,7-9}



La SMA est la conséquence d'anomalies ou d'absence totale du gène *SMN1* entraînant un déficit en protéine SMN fonctionnelle.^{1,6,7}

LA PROTÉINE SMN, un rôle central dans la SMA^{5,6}

La protéine SMN est une **protéine ubiquitaire présente dans toutes les cellules de l'organisme**. Elle participe au fonctionnement des motoneurons dans le SNC et dans les organes périphériques et joue un rôle important dans **l'homéostasie cellulaire ainsi que dans le métabolisme des ARN, la transduction du signal, la réparation de l'ADN et l'autophagie**.⁶

Le déficit en protéine SMN fonctionnelle est une cause identifiée de la pathogenèse de la SMA affectant le SNC et les organes périphériques.⁶

Son rôle reste cependant imparfaitement compris et de nombreuses questions restent ouvertes faisant l'objet de recherches pré-cliniques et cliniques :

L'expression ubiquitaire de la protéine SMN peut-elle expliquer les multiples manifestations cliniques de la SMA ?⁵

L'augmentation des taux de protéine SMN fonctionnelle à la fois au niveau central et périphérique, permettrait-elle d'améliorer certains symptômes de la maladie ?⁵

SMA : Spinal Muscular Atrophy ; SMN : Survival Motor Neuron ; SNC : Système Nerveux Central



LA SMA : une pathologie multi-organes



MUSCLE SQUELETTIQUE^{3,5,9}

- Faiblesse musculaire
- Anomalies congénitales
- Maturation retardée et expression altérée des récepteurs de l'acétylcholine
- Dysfonctionnement mitochondrial
- Croissance musculaire et différenciation dérégulées



MOTONEURONES⁵

- Dysfonction de la moelle épinière
- Manque de coordination
- Dénervation musculaire progressive
- Atrophie/faiblesse musculaire



OS^{3,5,9}

- Diminution de la densité minérale osseuse
- Risque de fractures augmenté
- Ostéopénie
- Scoliose

Chez les enfants :

- Hypermobilité articulaire
- Douleurs articulaires
- Hernies abdominales
- Mauvaise cicatrisation



REINS⁹

- Protéinurie
- Dysfonctionnement tubulaire rénal
- Néphrocalcinose
- Fibrose médullaire



DOULEUR¹

- Douleur chronique (jambes et dos particulièrement) en cas de position assise prolongée, de mouvement trop important ou lors de transfert



FATIGUE¹⁰

- Fatigue invalidante
- Faiblesse



PANCRÉAS^{5,8,9}

- Anomalies du métabolisme glucidique (hypoglycémie)
- Pancréatite
- Diminution de la production d'insuline

Chez les enfants :

- Hyperleptinémie
- Intolérance au glucose



SYSTÈME GASTRO-INTESTINAL^{3,8}

- Dysphagie
- Reflux gastro-œsophagien
- Constipation



CŒUR ET SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE^{5,9}

- Malformations cardiaques congénitales
- Cardiomyopathies
- Dérégulation de la protéine survivine
- Maladie vasculaire périphérique
- Insuffisance veineuse chronique

VASCULARISATION⁹

- Lésions microvasculaires
- Réduction du nombre de cellules endothéliales progénitrices
- Altération de la réparation vasculaire



ATTEINTES BULBAIRES^{3,4}

- Fasciculation de la langue
- Difficulté de succion
- Difficulté à déglutir et à s'alimenter



SYSTÈME REPRODUCTEUR^{5,8}

- Réduction de la taille des testicules
- Spermatogénèse impactée
- Réduction de la fertilité masculine



POUMONS^{3,8}

- Complications respiratoires
- Toux altérée et incapacité à éliminer la sécrétion des voies respiratoires



FOIE^{5,9}

- Anomalies du métabolisme des acides gras
- Dyslipidémies
- Dérégulation de l'IGF-1

› La SMA est une maladie multi-systémique affectant non seulement les motoneurones mais également les tissus périphériques⁵

Le déficit en protéine SMN fonctionnelle joue un rôle connu dans la dégénérescence des motoneurones caractéristique de la SMA. Cependant, l'expression **ubiquitaire** de la protéine SMN suggèrerait des **rôles sur d'autres organes et fonctions**.¹

La recherche démontre que la SMA est une maladie multi-systémique affectant de nombreux tissus et cellules en plus du système nerveux central.

Vers de nouvelles perspectives thérapeutiques ?

Des investigations sont en cours afin de préciser les rôles de la protéine SMN dans les tissus périphériques.^{1, 12}

Le projet SMABEYOND, financé par l'UE, a pour but d'étudier le rôle de la protéine SMN dans les organes périphériques et de déterminer les défaillances intrinsèques mises en évidence chez les patients atteints de SMA.

Les recherches actuelles doivent être poursuivies pour préciser les différents rôles de la protéine SMN et comprendre comment elle participe à la physiopathologie de la SMA.^{1,12}

UE : Union Européenne

1. Hamilton G, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med*. 2013;19(1):40-50. 2. D'amico A, et al. Spinal muscular atrophy. *Journal of Rare Diseases*. 2011, 6:71. 3. Markowitz JA, et al. Spinal Muscular Atrophy: A Clinical and Research Update. *Pediatric Neurology* 46 (2012) 1e12. 4. Wang CH, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Child Neurology*. 2007, 22:8. 5. Nash LA, et al. Spinal Muscular Atrophy: More than a Disease of Motor Neurons? *Curr Mol Med*. 2016;16:779-792. 6. Aslesh T & Yokota T. Restoring SMN Expression: An Overview of the Therapeutic Developments for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *Cells* 2022,11, 417. 7. Farrar MA, et al. Emerging Therapies and Challenges in Spinal Muscular Atrophy. *Ann Neurol*. 2017;81:355-368. 8. Lipnick SL et al. Systemic nature of spinal muscular atrophy revealed by studying insurance claims. *Plos One*. 2019;14(3):e0213680. 9. Yeo CJJ, Darras BT. Overturning the Paradigm of Spinal Muscular Atrophy as Just a Motor Neuron Disease. *Pediatr Neurol*. 2020;109:12-19. 10. Noto Y, et al. Prominent fatigue in spinal muscular atrophy and spinal and bulbar muscular atrophy: evidence of activity-dependent conduction block. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(9):1893-8. 11. Lager C, Kroksmark AK. Pain in adolescents with spinal muscular atrophy and Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(5):537-46. 12. Simone C, et al. Is Spinal Muscular Atrophy a disease of the motor neurons only: pathogenesis and therapeutic implications? *Cell Mol Life Sci*. 2016 March ; 73(5): 1003-1020.