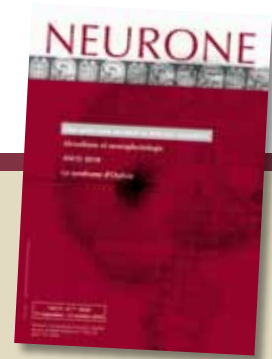


Neurologies édite...

NEURONE



Une collaboration entre NEUROLOGIES
et la revue NEURONE (éditée en Belgique) :

Nous publions dans ce numéro l'article "Classification clinique et génétique des amyotrophies spinales" paru dans Neurone 2010 ; 16 (1).

Classification clinique et génétique des amyotrophies spinales

■ Cet article actualise la classification clinique des amyotrophies spinales: il détaille les formes proximales comme distales et/ou généralisées et enfin bulbaires ou bulbospinales, en tenant compte des découvertes récentes dans le domaine de la biologie moléculaire.

Stéphanie Moortgat, Christine Verellen-Dumoulin, Isabelle Maystadt*

INTRODUCTION

Depuis le 19^e siècle, le terme d'amyotrophie spinale (*spinal muscular atrophy*, SMA) est utilisé pour décrire les maladies caractérisées par une dégénérescence des motoneurons de la corne antérieure de la moelle épinière, à l'origine d'une faiblesse musculaire progressive et symétrique et d'une amyotrophie, sans implication du neurone sensitif ou du faisceau cortico-spinal. A l'heure actuelle, le terme SMA renvoie le plus souvent à la forme clinique principale et la plus commune de la maladie, l'amyotrophie spinale infantile liée au gène *SMN1*. Néanmoins, de nombreuses autres formes de SMA sont décrites et s'en différencient par l'âge d'apparition des symptômes, le mode de transmission et la topographie

de la faiblesse musculaire. Parmi ces différentes formes, les amyotrophies spinales distales (dSMA) ou neuropathies motrices héréditaires distales (dHMN), également appelées maladie de Charcot-Marie-Tooth de type "spinal" (*spinal CMT*), concerneraient près de 10 % des formes de SMA dans la population européenne. Elles forment un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène et sont caractérisées par une faiblesse musculaire et une amyotrophie prédominant, du moins dans un premier temps, au niveau des extrémités des membres inférieurs et/ou supérieurs. Enfin, sont décrites des SMA bulbaires ou bulbo-spinales entraînant une amyotrophie des muscles sous le contrôle des nerfs crâniens glosso-pharyngé (IX), vague (X) et hypoglosse (XII). Elles se caractérisent cliniquement par des difficultés d'articulation et de déglutition, parfois associées à une amyotrophie spinale proximale.

PRÉSENTATIONS CLINIQUES ET ASPECTS GÉNÉTIQUES

SMA PROXIMALES

■ SMA proximales liées au gène *SMN1*

L'amyotrophie spinale infantile est la cause la plus fréquente de mortalité infantile parmi les maladies héréditaires, avec une incidence d'approximativement 1/6 000 naissances vivantes en Europe. La fréquence des porteurs sains dans la population est donc estimée aux alentours de 1/35 (1). Cette forme de SMA se caractérise par une atteinte musculaire prédominant au niveau des ceintures scapulaire et pelvienne. La maladie se transmet selon un mode autosomique récessif et est causée par des mutations du gène *SMN1* localisé sur le chromosome 5 (locus 5q13) (2). Dans 95 % des cas, il s'agit de larges délétions emportant l'exon 7 et l'exon 8 du gène *SMN1* au niveau de ses

*Centre de Génétique humaine, Institut de Pathologie et de Génétique (IPG), Gosselies, Charleroi, Belgique

deux allèles. La région chromosomique contenant le gène *SMN1* est dupliquée en miroir : *SMN1* (ou *SMN1*) se situe dans la partie télomérique du chromosome 5 alors que *SMN2* (ou *SMN2*), un pseudogène, est localisé dans la partie centromérique (3). Bien que *SMN1* et *SMN2* ont une homologie de séquence très élevée, *SMN1* produit en majorité une protéine complète et fonctionnelle, alors que la protéine codée par le gène *SMN2* est tronquée et instable, et donc moins fonctionnelle. Le nombre de copies du pseudogène *SMN2* est variable dans la population (0-6 copies). La sévérité de la maladie est inversement proportionnelle au nombre de copies du gène *SMN2* (4).

Il existe 4 formes de SMA classifiées selon l'âge d'apparition des symptômes et la sévérité de la maladie (Tab. 1) (5).

■ SMA proximales non liées au gène SMN1

A côté de la forme classique de SMA liée au gène *SMN1*, de très rares formes de SMA proximales non liées à ce gène ont également été décrites dans la littérature (Tab. 2).

Parmi les formes autosomiques récessives, certaines maladies métaboliques de type gangliosidoses GM2 (maladies de Tay-Sachs et de Sandhoff), secondaires à des mutations des gènes *HEXA* ou *HEXB*, peuvent mimer une SMA

de type III. Des mutations dans le gène *VRK1* ont également été récemment décrites chez des patients présentant une SMA proximale associée à une microcéphalie, une ataxie, un retard de développement modéré et une hypoplasie ponto-cérébelleuse (6). Enfin, deux formes autosomiques dominantes de SMA débutant à l'adolescence ou à l'âge adulte ont été rapportées. Dans la forme adulte, des mutations ont été décrites dans le gène *VAPB* (également impliqué dans la forme ALS8 de sclérose latérale amyotrophique) et dans le gène *LMNA*, qui code pour la lamine (également impliqué dans de nombreuses autres pathologies) (7, 8).

Tableau 1 - Classification clinique de l'amyotrophie spinale proximale liée au gène SMN1.

Type de SMA	Age d'apparition des symptômes	Acquisitions motrices	Evolution clinique	Espérance de vie
SMA type 1 (Werdnig-Hoffman)	< 6 mois	Pas d'acquisition de la position assise	Evolution très rapide	Décès généralement < 2 ans
SMA type 2	6-12 mois	Acquisition de la position assise mais pas de la marche	Evolution rapide (chaise roulante : dès l'enfance)	Espérance de vie diminuée
SMA type 3 (Kugelberg-Welander)	> 12 mois	Acquisition de la marche	Evolution lente (chaise roulante rarement avant l'âge adulte, âge moyen 40 ans)	Espérance de vie peu diminuée
SMA type 4 (adulte)	Adulte	Développement moteur normal pendant l'enfance	Evolution très lente (chaise roulante rarement nécessaire)	Espérance de vie non diminuée

Tableau 2 - Classification des SMA proximales non liées au gène SMN1.

Maladie	Hérédité	Début des symptômes	Phénotype	Locus	Gène
SMA-AR, non liées au locus 5q13	AR	Variable, habituellement > 10 ans	Acquisition de la marche, espérance de vie variable (> 30 ans)	? 15q23-q24 5q13	? <i>HEXA</i> <i>HEXB</i>
SMA-PCH1	AR	In utero ou < 6 mois	Phénotype de SMA type I ou II + hypoplasie ponto-cérébelleuse Espérance de vie diminuée	14q32	<i>VRK1</i>
SMA-AD forme juvénile (HMN IV)	AD	5-20 ans	Acquisition de la marche, espérance de vie variable (> 30 ans)	?	?
SMA-AD forme adulte (HMN V)	AD	> 25 ans	Evolution très lente, espérance de vie normale	? 1q22 20q13.3	? <i>LMNA</i> <i>VAPB</i>

AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; HEXA : Hexosaminidase A gene ; HEXB : Hexosaminidase B gene ; HMN : Hereditary Motor Neuropathy ; LMNA Lamin A/C gene ; PCH1 : Ponto-cerebellar Hypoplasia type I ; SMA : Spinal Muscular Atrophy ; VAPB : Vesicle-Associated membrane Protein B.

SMA DISTALES ET/OU GÉNÉRALISÉES

Contrairement aux formes proximales de SMA, les dSMA ou dHMN affectent initialement et de façon prédominante la musculature distale des membres. La majorité des patients présente une atrophie musculaire distale des membres inférieurs sans atteinte sensitive. Dès 1993, Harding a classé ces dSMA en 7 sous-types basés sur l'âge d'apparition des symptômes, le mode de transmission, la topographie musculaire et les signes cliniques éventuellement associés (9). Cette classification initiale a été progressivement adaptée en fonction des corrélations génotype-phénotype rendues possibles grâce aux progrès de la génétique (Tab. 3) (10-12).

Depuis 2001, 14 gènes ont été identifiés pour les SMA distales

et/ou généralisées. Sept d'entre eux sont associés à une hérédité autosomique dominante (AD). Des mutations faux sens au sein des gènes codant pour des protéines *small heat-shock* (*HSPB8*, *HSPB1* et *HSPB3*) ont été rapportées chez des patients présentant une HMN de type II avec faiblesse des membres inférieurs et secondairement des membres supérieurs, apparaissant le plus souvent à

Tableau 3 - Classification des SMA distales et/ou généralisées (adaptation de la classification de Harding, 1993).

Maladie	Hér.	Début des symptômes	Phénotype	Locus	Gène
d-HMN I	AD	1-20 ans	Faiblesse distale	?	?
d-HMN II	AD	20-40 ans	Faiblesse distale	12q24.2 7q11.23 5q11.2	<i>HSPB8</i> <i>HSPB1</i> <i>HSPB3</i>
d-HMN III/IV	AR	2 mois-20 ans	Faiblesse distale et proximale	11q13.3 1p36	? <i>PLEKHG5</i>
d-HMN V	AD	5-20 ans	Prédominance membres supérieurs	7p15 11q12-q14	<i>GARS</i> <i>BSCL2</i>
d-HMN VI	AR	< 1 an	SMARD (<i>SMA with Respiratory Distress</i>)	11q13.2-q13.4	<i>IGHMBP2</i>
d-HMN VII	AD	10-20 ans	Prédominance membres supérieurs et parésie cordes vocales	2q14 2p13	? <i>DCTN1</i>
X-linked chronic d-SMA	XR	1 mois-20 ans	Faiblesse distale Pieds creux	Xq12-q13	<i>ATP7A</i>
			SMA congénitale/infantile avec arthrogrypose	Xp11.23	<i>UBE1</i>
Congénitale non progressive d-SMA	AD	< 1 mois	HMN distale avec contractures	12q24.1	<i>TRPV4</i>
d-HMN J	AR	6-10 ans	HMN distale avec signes pyramidaux	9p21.1-p12	?
LCCS1	AR	In utero	Syndrome des contractures congénitales létales type 1 (hydrops fœtal, akinésie, atrophie musculaire)	9q34	<i>GLE1</i>
LCCS2	AR	In utero	Syndrome des contractures congénitales létales type 2 (polyhydramnios, akinésie, atrophie musculaire + vessie neurogène)	12q13	<i>ERBB3</i>
LCCS3	AR	In utero	Syndrome des contractures congénitales létales type 3 (polyhydramnios, akinésie, atrophie musculaire)	19p13.3	<i>PIP5K1C</i>

AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; ATP7A : copper-transporting ATP-ase 1, alpha polypeptide ; BSCL2 : Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy gene ; DCTN1 : Dynactin 1 gene ; d-HMN : distal Hereditary Motor Neuropathy ; d-SMA : distal Spinal Muscular Atrophy ; GARS : Glycyl tRNA Synthetase gene ; HSP : Heat Shock Protein gene ; Hér : hérédité ; IGHMBP2 : Immunoglobulin μ -binding Protein 2 gene ; LCCS : Lethal Congenital Contractures Syndrome ; PLEKHG5 : Pleckstrin Homology domain-containing, family G, member 5 gene ; TRPV4 : Transient Receptor Potential cation channel, subfamily V, member 4 gene ; UBE1 : Ubiquitin-activating enzyme E1 ; XR : récessive liée à l'X.

l'âge adulte (13-15). A l'inverse, des mutations dans le gène *GARS* codant pour une glycyL-tRNA synthase, et dans le gène *BSCL2* codant pour une protéine seipine, ont été décrites chez des patients présentant une faiblesse débutant dans les muscles des mains et s'étendant secondairement aux membres inférieurs (HMN type V) (16,17). Dans la forme liée au gène *BSCL2*, une atteinte concomitante du motoneurone supérieur est parfois observée (syndrome de Silver) (17). Des mutations faux-sens dans le gène codant pour une dynactine, *DCTN1*, ont été décrites chez des patients présentant une HMN VIIIB caractérisée par une parésie des cordes vocales avec atrophie des mains et faiblesse des membres inférieurs (18). Récemment, des mutations dans le gène *TRPV4*, membre de la superfamille des canaux TRP (*Transient Receptor Potential*), ont été rapportées et sont associées à 3 phénotypes différents : dSMA congénitale, SMA scapulo-péronière (SPSMA) et maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2C (CMT2C) (19). L'atteinte distale est commune, avec une faiblesse des cordes vocales, mais la SPSMA est caractérisée par une faiblesse et une atrophie des muscles scapulo-péronéaux, tandis que la CMT2C est caractérisée par une atteinte distale motrice et sensitive ainsi que par une faiblesse du diaphragme et des muscles intercostaux, associées à une perte auditive (20).

Cinq formes autosomiques récessives sont décrites dans les dSMA. L'une est liée au gène *IGHMBP2* et est responsable d'une forme sévère de SMA, se manifestant dès les premières semaines de vie par une amyotrophie et une faiblesse musculaire particulièrement prononcées au

niveau distal (arthrogrypose et pieds tombants), ainsi qu'une détresse respiratoire majeure secondaire à une paralysie diaphragmatique (*SIANRF*, *Severe Infantile Axonal Neuropathy with Respiratory Distress*) (21). Le décès survient en général dans les premiers mois de vie. Une autre forme récessive est liée au gène *PLEKHG5* et est responsable d'une dHMN de type IV avec apparition des symptômes pendant l'enfance, atteinte d'emblée généralisée et évolution sévère (22). Enfin, trois formes autosomiques récessives sont associées à un syndrome de contractures congénitales létales (LCCS, *Lethal Congenital Contractures Syndrome*) et sont liées aux gènes *GLE1*, *ERBB3* et *PIP5K1C* (23-25). Ces formes sévères de SMA se caractérisent par une akinésie fœtale in utero, un polyhydramnios et une arthrogrypose. Des mutations dans le gène *ERBB3* sont responsables du type 2 de LCCS, qui a pour particularité d'associer au phénotype décrit ci-dessus une distension vésicale.

Des formes récessives liées au chromosome X, s'exprimant essentiellement chez les sujets de sexe masculin, ont également été rapportées. Des mutations au sein du gène *UBE1* sont décrites dans une forme rare de SMA infantile avec arthrogrypose et fractures osseuses (26). Très récemment, des mutations dans le gène *ATP7A*, transporteur de cuivre localisé sur le chromosome X (Xq12-q13), ont été identifiées chez des hommes présentant une amyotrophie spinale apparue à l'âge adulte, touchant tant les membres supérieurs qu'inférieurs, et associée à des pieds creux (27).

De façon intéressante, la plupart des gènes décrits dans les dSMA codent pour des protéines ubiquitaires aux diverses fonc-

tions cellulaires (28) : traduction et synthèse protéique (*GARS*, *BSCL2*), métabolisme ARN/ADN (*IGHMBP2*), guidance axonale (*HSPB1*, *DCTN1*) et protection cellulaire (*HSPB1*, *HSPB8*, *HSPB3*). La physiopathologie exacte sous-jacente à ces différentes formes de dSMA n'est pas encore élucidée à ce jour.

■ SMA bulbaires ou bulbo-spinales

Les SMA bulbaires ou bulbo-spinales sont caractérisées par une dégénérescence du motoneurone de la partie inférieure du tronc cérébral entraînant une dysfonction des muscles contrôlés par les nerfs crâniens bulbaires. Cette dégénérescence peut être isolée (maladie de Fazio-Londe et maladie de Brown-Vialetto-Van Laere) (29, 30) ou associée à une SMA (maladie de Kennedy) (31) (Tab. 4). La forme la plus courante de SMA bulbo-spinale est la maladie de Kennedy. Il s'agit d'une pathologie récessive liée au chromosome X qui se caractérise à l'âge adulte par une faiblesse progressive des muscles proximaux plus que distaux, associée à une insensibilité aux androgènes (gynécomastie, atrophie testiculaire). Elle s'accompagne de dysarthrie, dysphagie et fasciculations péri-orales. Elle affecte uniquement les hommes et son incidence est estimée à 1/4 000 naissances vivantes. Elle est causée par une expansion de triplets CAG (> 40 répétitions) dans l'exon 1 du gène *AR* (*Androgene Receptor*) (31). La taille de l'expansion est corrélée à la sévérité de la maladie (32).

EN CONCLUSION

Les SMA sont extrêmement hétérogènes sur le plan clinique et génétique. Les avancées scientifiques récentes dans le domaine

Tableau 4 - Classification des SMA bulbaires ou bulbo-spinales.

Maladie	Hérédité	Début des symptômes	Phénotype	Locus	Gène
Maladie de Fazio-Londe	AD ou AR	1-20 ans	Paralysie bulbaire progressive	?	?
Maladie de Brown-Vialetto-Van Laere	AR	2 mois-20 ans	Paralysie bulbaire progressive avec surdité	20 p13	C20ORF54
Maladie de Kennedy	XR	20-50 ans	Amyotrophie spinale + bulbaire	Xq11-q12	AR

AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; XR : récessive liée à l'X.

de la biologie moléculaire ont permis l'identification de nouveaux gènes et l'établissement d'une classification plus détaillée des SMA, basée sur les corrélations génotype-phénotype. Plusieurs de ces gènes sont impliqués non seulement dans les amyotrophies spinales, mais aussi

dans certaines formes de maladie de Charcot-Marie-Tooth ou de sclérose latérale amyotrophique. Cette constatation souligne les recouvrements qui existent entre les maladies du motoneurone inférieur, les neuropathies sensitivo-motrices et les maladies du motoneurone supérieur.

Mots-clés : Amyotrophie spinale, Neuropathies motrices héréditaires distales, Maladie de Charcot-Marie-Tooth de type spinal, Maladie de Kennedy, Maladie de Fazio-Londe, Maladie de Brown-Vialetto-Van Laere, Génétique, Maladies héréditaires, Corne antérieure de la moelle épinière, Enfant, Faiblesse musculaire

BIBLIOGRAPHIE

- Cusin V, Clermont O, Gerard B et al. Prevalence of SMN1 deletion and duplication in carrier and normal populations: implication for genetic counselling. *J Med Genet* 2003 ; 40 : e39.
- Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S et al. Identification and characterisation of spinal muscular atrophy determining gene. *Cell* 1995 ; 80 : 155-65.
- Vitte J, Ruben A, Warwar N et al. Spinal muscular Atrophy. *Adv Exp Med Biol* 2009 ; 652 : 237-46.
- Lefebvre S, Bulet P, Ilu Q et al. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nat Genet* 1997 ; 16 : 265-9.
- Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol* 1995 ; 52 : 518-23.
- Renbaum P, Kellerman E, Jaron R et al. Spinal muscular atrophy with pontocerebellar hypoplasia is caused by a mutation in the VRR1 gene. *Am J Hum Genet* 2009 ; 85 : 281-9.
- Nishimura A, Mitne-Neto M, Silva H et al. A mutation in the vesicle trafficking protein VAPB causes late-onset spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet* 2004 ; 75 : 822-31.
- Rudnik-Schoneborn S, Botzenhart E et al. Mutations of the LMNA gene can mimic autosomal dominant proximal spinal muscular atrophy. *Neurogenetics* 2007 ; 8 : 137-42.
- Harding A. Inherited neuronal atrophy and degeneration predominantly of lower motor neurons. In : Dyck P, Thomas P, Griffin J, et al. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1993. p. 1051-64.
- Irobi J, Dierick I, Jordanova A et al. Unravelling the genetics of Distal Hereditary Motor Neuronopathies. *Neuromol Med* 2006 ; 8 : 131-46.
- Wee C, Kong L, Sumner C. The genetics of spinal muscular atrophies. *Curr Opin Neurol* 2010 ; 23 : 450-8.
- Dierick I, Baets J, Irobi J et al. Relative contribution of mutations in genes for autosomal dominant distal hereditary motor neuropathies: a genotype-phenotype correlation study. *Brain* 2008 ; 131 : 1217-27.
- Irobi J, Van Impe K, Seeman P et al. Hot-spot residue in small heat-shock protein 22 causes distal motor neuropathy. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 597-601.
- Evgrafov OV, Mersyanova I, Irobi J et al. Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy. *Nat Genet* 2004 ; 6 : 602-6.
- Kolb SJ, Snyder P, Poi E et al. Mutant small heat shock protein B3 causes motor neuropathy: utility of a candidate gene approach. *Neurology* 2010 ; 74 : 502-6.
- Antonellis A, Ellsworth RE, Sambuughin N et al. Glycyl tRNA synthetase mutations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D and distal spinal muscular atrophy type V. *Am J Hum Genet* 2003 ; 72 : 1293-9.
- Windpassinger C, Auer-Grumbach M, Irobi J et al. Heterozygous missense mutations in the BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 271-6.
- Puls I, Jonnakuty C, LaMonte B et al. Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nat Genet* 2003 ; 33 : 455-6.
- Auer-Grumbach M, Olschewski A, Papis L et al. Alterations in the ankyrin domain of TRPV4 cause congenital distal SMA, scapuloperoneal SMA and HMSN2C. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 160-4.
- Landouere G, Zdebek AA, Martinez TL et al. Mutations in TRPV4 cause Charcot-Marie-Tooth disease type 2C. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 170-4.
- Grohmann K, Schuelke M, Diers A et al. Mutations in the gene encoding immunoglobulin μ -binding protein 2 cause spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Nat Genet* 2001 ; 29 : 75-7.
- Maystadt I, Rezsosy R, Barkats M et al. The nuclear factor kappaB-activator gene PLEKHG5 is mutated in a form of autosomal recessive lower motor neuron disease with childhood onset. *Am J Hum Genet* 2007 ; 81 : 67-76.
- Nousiainen H, Kestil  M, Pakkasj rvi N et al. Mutations in mRNA export mediator GLE1 result in a fetal motoneuron disease. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 155-7.
- Narkis G, Ofir R, Manor E et al. Lethal Congenital Contractural syndrome type 2 (LCCS2) is caused by a mutation in ERBB3 (Her3), a modulator of the phosphatidylinositol-3-kinase/Akt pathway. *A J Hum Genet* 2007 ; 81 : 589-95.
- Narkis G, Ofir R, Landau D et al. Lethal Congenital Contractural Syndrome type 3 (LCCS3) is caused by a mutation in PIP5K1C which encodes PIPKI gamma of phosphatidylinositol pathway. *Am J Hum Genet* 2007 ; 81 : 530-9.
- Ramser J, Ahearn ME, Lenski C et al. Rare missense and synonymous variants in UBE1 are associated with X-linked infantile spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2008 ; 82 : 188-93.
- Kennerson ML, Nicholson GA, Kaler SG et al. Missense mutations in the copper transporter gene ATP7A cause X-linked distal hereditary motor neuropathy. *Am J Hum Genet* 2010 ; 86 : 343-52.
- Van Den Bosch L, Timmerman V. Genetics of motor neuron disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006 ; 6 : 423-31.
- Gulati T, Dewan V, Kumar P et al. Progressive bulbar paralysis (Fazio-Londe disease). *Indian J Pediatr* 2004 ; 71 : 101-2.
- Megarbane A, Desguerr s I, Rizkallah E et al. Brown-Vialetto-Van Laere syndrome in a large inbred Lebanese family: confirmation of an autosomal recessive inheritance? *Am J Med Genet* 2000 ; 92 : 117-21.
- La Spada A, Wilson A, Lubahn D et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991 ; 352 : 77-9.
- La Spada A, Roling D, Harding A et al. Meiotic stability and genotype-phenotype correlation of the trinucleotide repeat in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Genet* 1992 ; 2 : 301-4.