

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But Une Foi



Année : 2013- 2014

N°...../

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

TITRE :

**Paraplégie spastique familiale : Etude de 4
familles maliennes et revue de la
littérature**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 2014

Devant la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Par : M. Kékouta DEMBELE

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

JURY

Président : Professeur Bakoroba COULIBALY

Membre : Professeur Saharè FONGORO

Docteur Mamadou KARAMBE

Docteur Adama Seydou SISSOKO

Directeur de thèse : Professeur Moussa TRAORE

Dédicace :

Je dédie ce travail à mon très cher père, Makan DEMBELE et ma très chère mère Hawa DANSIRA, qui n'ont ménagé aucun effort pour la réussite de mes études.

Remerciements :

À Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux ;

Au prophète Mahomet, que la paix et la bénédiction d'Allah soit sur lui et sa famille ;

À mes parents : Ce travail est la somme de votre éducation réussie, vos soutiens sans faille et vos conseils très précieux. Recevez ici ma profonde gratitude. Qu'Allah le tout puissant vous bénisse et vous garde encore auprès de nous en bonne santé ;

À mes frères et sœurs : Modi, Moussa, Salif, Hamadi, Abdoulaye, Bakary, Absatou et Fily. Ensemble, nous formons une famille unie et solide. Recevez toute ma reconnaissance ;

À la famille GASSAMA pour m'avoir accepté chez vous durant mes études universitaires ;

À ma chère tante Safiatou DIALLO. Tu as ici toute ma gratitude. Qu'Allah te bénisse ;

À mon directeur de thèse Pr. TRAORE, M. ; je vous souhaite un prompt rétablissement ;

À mes maîtres et encadreurs : Pr. GUINTO, C.O. ; Dr KARAMBE Mamadou, Dr COULIBALY Toumany, Dr COULIBALY Thomas, Dr SISSOKO Adama Seydou ;

Aux internes du service de neurologie : Boubacar B. MAIGA, et Lassana CISSE ;

Au docteur Mamadou S.KONATE

A tout le personnel du service de neurologie.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DU JURY :

Professeur Bakoroba COULIBALY

- **Maître de Conférences en psychiatrie à la FMOS**
- **Praticien hospitalier au CHU-Point G**

Cher Maître,

C'est un grand honneur pour nous de vous avoir comme président du jury de cette thèse.

Votre sociabilité, votre franc parlé, votre démarche scientifique et votre grande expérience en psychiatrie ont forcé notre admiration. Veuillez agréer, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude et puisse Allah le Tout Puissant vous garder aussi longtemps que possible auprès de nous. Amen !

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE :

Pr Saharè FONGORO

Chef de Service de Néphrologie au CHU- Point "G"

Maître de conférences en néphrologie à la FMOS,

Chevalier de l'ordre de mérite de la santé,

Diplômé de reconnaissance de l'ordre des Médecins

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury. Homme de science, de culture, votre professionnalisme, votre attachement à la bonne formation des étudiants de cette faculté, votre disponibilité et votre humilité font de vous un exemple.

Que ce travail puisse être l'occasion pour moi de vous exprimer ma profonde reconnaissance.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE :

Docteur Mamadou KARAMBE

- **Enseignant vacataire à la FMOS**
- **Praticien hospitalier au CHU-Point G**

Cher Maître,

C'est un réel plaisir de vous avoir dans ce jury, ce qui témoigne de votre engouement pour ce travail. Votre abord facile, votre ouverture d'esprit et votre souci d'aider les autres font de vous un homme admiré. Recevez ici nos remerciements les plus sincères.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE :

Docteur Adama Seydou SISSOKO

- **Neurologue**
- **Praticien hospitalier au CHU-Point G**

Cher Maître,

Nous avons eu le plaisir de vous connaître et, ainsi, nous avons pu apprécier l'homme que vous êtes : simple, aimable et travailleur.

Vos qualités intellectuelles, vos capacités pédagogiques, votre amour pour le travail bien fait font de vous un exemple. Veuillez trouver ici, cher aîné l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THÈSE :

Professeur Moussa TRAORE

- **Professeur titulaire de neurologie à la FMOS**
- **Chef du service de neurologie du CHU du point G**
- **Ancien doyen de la FMPOS**
- **Membre de la Société Francophone de Neurologie**
- **Président du comité d'organisation des congrès de neurosciences à Bamako**
- **Coordinateur de DES de neurosciences de la FMOS.**

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de diriger ce modeste travail.

Votre rigueur dans le travail, votre esprit d'ouverture, votre souci de transmettre vos immenses connaissances ont fait de vous un exemple à suivre.

Vos qualités humaines et pédagogiques, votre éloquence vous offrent le rang de personnalité internationale respectable et admirée.

Nous pouvons nous glorifier d'avoir été un de vos nombreux élèves.

Veillez accepter, cher maître, nos sincères remerciements et notre profonde gratitude.

Table des matières

Table des tableaux.....	10
Table des figures.....	3
Liste des Abréviations.....	11
I-INTRODUCTION.....	13
II-Objectifs.....	14
1-Objectif general:	14
2-Objectifs spécifiques:.....	14
III-GENERALITES	15
1-Définition.....	15
2-Historique	15
3-Epidémiologie.....	16
4-Classification	18
5-Outils diagnostiques.....	19
5-1 -Diagnostic :	19
-Paraplégies spastiques héréditaires pures	19
➤ Imagerie par résonnance magnétique cérébrale	28
➤ Imagerie par résonnance magnétique médullaire.....	28
➤ Fond d’œil	28
➤ Electromyogramme.....	29
➤ Potentiels évoqués.....	29
5-2-Aspects génétiques.....	29
•Paraparésies spastiques héréditaires de transmission autosomique dominante....	30
• Paraparésies spastiques héréditaires de transmission autosomique récessive .	34
• Paraparésies spastiques héréditaires liées à X.....	38
5- 3-Conseil génétique	39

5-4-Pronostic.....	40
6-Traitement	40
6-1-Traitement anti spastique.....	41
6-2-Kinésithérapie	42
6-3-Physiothérapie	42
6-4-Psychothérapie	43
6-5-Orthopédie.....	43
6-6-Traitement des troubles urinaires	43
IV-NOTRE ETUDE.....	44
2-Méthodologie.....	44
2-1 Cadre d'étude.....	44
2-2 Procédure.....	44
V-RESULTATS.....	46
VI-DISCUSSION ET COMMENTAIRES.....	54
VII-CONCLUSION	58
VIII-RECOMMANDATIONS	59
IX-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	60

Table des Figures

Figure 1: Amyotrophie sévère des mains.....	15
Figure2: Paleur papillaire bitemporale.....	17
Figure3: Atrophie du corps calleux.....	22
Figure4: Arbre généalogique de la famille 1	40
Figure5: Arbre généalogique de la famille 2.....	42

Table des tableaux

Tableau 1. Paraparésies spastiques autosomiques dominantes.....	33
Tableau 2 Paraparésies spastiques autosomiques récessives.....	37
Tableau 3. Paraparésies spastiques liées à l'X.....	30
Tableau 4 récapitulatif des observations	53

Liste des Abréviations

AD : Autosomique Dominante

AR : Autosomique Récessive

ATPase : Adénosine Triphosphatase

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

Cp : Comprimé

EEG: Electro-encéphalogramme

EMG: Electromyogramme

FO: Fond d'œil

GABA: Acide Gama-Amino-Butyrique

HSP: Hereditary Spastic Paraplegia

HSP60: Heat Shock Protein

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

KIF-5A: kinésine -5A

L1CAM: L1 Cell Adhesion Molecule

MASA: Mental Retardation, Aphasia, Shuffling gait, Adducted Thumbs (Retard mental, aphasie, marche spastique, adduction du pouce)

Mg: Milligramme

ORL: Oto-rhino-laryngologie

PSF: Paraplégie spastique familiale

PSH : Paraplégie spastique héréditaire

PES : Potentiel évoqué somesthésique

PEV : Potentiel évoqué visuel

PEA : Potentiel évoqué auditif

PLP: Proteolipid protein

REEP1: Receptor expression-enhancing protein 1

SPG: Spastic Paraple Gia

SNC: Système Nerveux Central

TDM : Tomodensitométrie

VCN: Vitesse de Conduction Nerveuse

SPOAN: Spastic Paraplegia Optic Atrophy and Neuropathy

I-INTRODUCTION

Les paraplégies spastiques héréditaires (Hereditary spastic paraplegia) aussi appelées paraplégies spastiques familiales ou maladie de Strümpell-Lorrain sont un groupe hétérogène de maladies génétiques qui font partie des hérédo dégénérescences spinocérébelleuses [1].

Leur transmission est variée : autosomique dominante ou récessive, ou liée à X. Leur prévalence varie de 2 à 12 cas/100.000 habitants [2].

La caractéristique clinique principale de toutes les paraplégies spastiques familiales est une spasticité très marquée des membres inférieurs. On peut également rencontrer dans toutes les formes de paraplégie spastique des pieds creux, une atteinte modérée des cordons postérieurs, une perte des réflexes ostéotendineux en distalité et des troubles sphinctériens [3].

On distingue les paraplégies spastiques héréditaires pures et compliquées [1, 3, 4,5].

Les formes pures se limitent au tableau clinique décrit ci-dessus.

Sur le plan neuropathologique (dégénérescence) les paraplégies spastiques héréditaires pures ont pour caractéristique principale une atteinte prédominante du faisceau pyramidal croisé et à un moindre degré du faisceau pyramidal direct, ainsi que du faisceau gracile de Goll au niveau cervical (fibres cordinales postérieures provenant des membres inférieurs) [3].

Les formes dites compliquées se présentent avec des signes neurologiques surajoutés : amyotrophie par atteinte des motoneurons de la corne antérieure de la moelle, neuropathie périphérique sensitive ou sensitivomotrice, signes extrapyramidaux, épilepsie, troubles visuels, surdité, atteinte des fonctions supérieures...

Il existe une hétérogénéité génétique à l'intérieur des formes de paraplégies spastiques pures comme des formes compliquées. On distingue à l'intérieur de chaque catégorie (pure et compliquée) les différentes formes génétiques [3,4].

Dans le cadre d'améliorer la prise en charge des personnes atteintes de PSF, nous avons mené cette étude afin de caractériser les différentes formes phénotypiques de paraplégie spastique familiale.

II-Objectifs

1-Objectif général:

-Décrire les aspects phénotypiques des paraplégies spastiques familiales.

2-Objectifs spécifiques:

-Caractériser les différentes formes cliniques de paraplégie spastique familiale rencontrées ;

-Déterminer leur mode de transmission,

-Mettre un protocole de recherche en vue de diagnostiquer les cas de paraplégies spastiques familiales au Mali.

III-GENERALITES

1-Définition

Les paraplégies spastiques héréditaires constituent un groupe hétérogène d'affections neurodégénératives rares, génétiquement déterminées, caractérisées par l'existence d'un syndrome pyramidal des membres inférieurs (MI) chez plusieurs membres d'une même famille, liées à une dégénérescence bilatérale des faisceaux cortico-spinaux [4,5].

2-Historique

C'est Strümpell qui est crédité de la première description de PSF en 1880, mais une description similaire est documentée dans la littérature médicale 4 années plus tôt par Seeligmueller en 1876.

Strümpell et Lorrain ont contribué à la description des cas similaires au cours des deux décennies suivantes et confirmer ainsi cette entité clinique (Strümpell 1893; Lorrain 1898) [6].

Strümpell avait rapporté les observations de deux frères : l'un souffrait d'une paraplégie spastique tandis que l'autre présentait en outre des signes cérébelleux [5,7].

Strümpell pensait avoir une sclérose en plaque héréditaire mais après la nécropsie de l'un des deux frères, il a évoqué la PSF sur la constatation d'une sclérose médullaire intéressant les faisceaux pyramidaux.

En France, Lorrain à la fin du XIXe siècle, consacra une thèse aux paraplégies spastiques familiales en rapportant plusieurs familles.

En 1904, lors de l'étude puis la vérification anatomopathologique d'une famille, Strümpell a confirmé ses premières constatations.

Ces nombreuses publications rapportaient cependant des syndromes distincts, non seulement par les symptômes et signes associés à la paraplégie spastique, mais aussi par l'étendue de l'atteinte des voies motrices [7]. La littérature a été revue par plusieurs auteurs qui ont apporté des précisions sur les aspects génétiques, anatomopathologiques, et cliniques,... (Rhein 1916, Paskind et Stone

1930, Bellet Carmichael 1939, Price 1939, Schwartz 1952, Holtzet Schwartz 1975, McLeod 1977, Livingstone 1981) [8].

On doit à Harding, à partir de l'étude clinique de 22 familles, d'avoir repris, en 1981, l'ensemble des syndromes décrits sous le terme de paraplégies spastiques familiales, et d'avoir proposé une classification fondée sur l'existence (paraplégie spastique familiale compliquée) ou non (paraplégie spastique familiale pure) de symptômes et signes associés à la paraplégie spastique et sur le mode de transmission de l'affection .

La contribution de Harding à l'étude clinique des paraplégies spastiques familiales est importante car elle a souligné l'existence de cas asymptomatiques d'une part et une hétérogénéité génétique d'autre part. À l'heure actuelle, 31 formes génétiques ont été identifiées.

Les symptômes peuvent débiter à tout âge, de la petite enfance jusqu'à la 9^e décennie [7].

3-Epidémiologie

-Epidémiologie générale

Les PSF sont rares. Leur prévalence moyenne est de 2 à 12 cas/100.000 habitants [2].

-Epidémiologie spécifique

En Europe la prévalence est de 3 à 10/100 000 habitants [9].

Les formes pures sont plus fréquentes que les formes compliquées.

En effet, en Norvège la prévalence est estimée à 12/100 000 pour les formes dominantes et à 2/100 000 pour les formes récessives.

Au Danemark la prévalence était de 1/100 000 pour les formes dominantes et de 0,1/100 000 pour les formes récessives.

En Espagne la prévalence des PSF (pures et compliquées) est de 9,6/100 000 habitants.

Au Portugal la prévalence des PSF est de 2,8/100 000 habitants (1,3/100 000 pour les formes dominantes) [10].

En Afrique subsaharienne nous n'avons pas eu de données relatives à la PSF.

En Afrique du nord, dans le district de Sfax (Tunisie) la prévalence est 5.75/100000 habitants [11].

Si les formes dominantes sont plus fréquentes dans les pays d'Europe du Nord, ceci n'est probablement pas le cas pour les pays à forte consanguinité, comme ceux du pourtour méditerranéen. La prévalence des paraplégies spastiques familiales est probablement sous-estimée en raison de la bénignité de l'affection. Près d'un quart des patients atteints sont asymptomatiques, et il est donc possible de poser le diagnostic chez un cas index et de découvrir à cette occasion toute une famille souffrant de la même affection [7].

Au Mali, on n'a pas des données épidémiologiques à l'échelle nationale.

4-Classification

Strümpell a classé ses patients en deux groupes en fonction du début de la symptomatologie: groupe I avec un début dans la première décennie (entre 3 et 6 ans) et groupe II avec un début entre 20 et 30 ans. Plusieurs classifications ont été proposées, basées sur le mode de transmission, l'âge de début et la présence ou non d'autres signes cliniques.

Un manuscrit historique qui a analysé 22 familles avec HSP, a été suivi par une proposition de classification sur la base de si la maladie est cliniquement Pure ou compliquée et sur le mode de transmission (Harding, 1981,1983). Dans cette classification la forme « pure » implique la présence de signes pyramidaux des membres inférieurs, mais n'exclut pas les cas avec hyper réflexie du membre supérieur, ataxie ou amyotrophie distale.

La forme compliquée implique la présence de signes cliniques associés autres que ceux habituellement présents dans la forme « pure » (Harding, 1981, 1983).

La forme « pure» de HSP peut être autosomique dominante, autosomique récessive ou rarement liée à X.

La forme autosomique dominante de PSF pure est hétérogène. Elle peut se subdiviser en plusieurs catégories :

- Le type I est caractérisé par l'apparition précoce de la spasticité et de la faiblesse (âge de début au plus tôt 35 ans) et la progression lente des signes,
- Le type II est caractérisé par l'apparition tardive (35 ans), une progression rapide de la faiblesse des membres inférieurs. Les symptômes urinaires sont fréquents (Harding1981, 1983).

La forme autosomique récessive de PSF pure, presque toujours d'apparition précoce, est hétérogène mais la clinique n'est pas très différente de la forme autosomique dominante de PSF pure (Harding, 1981, 1983).

Les formes compliquées sont rares, le plus souvent autosomiques récessives, mais peuvent être autosomiques dominantes ou liées à X.

Cependant, ces tentatives de classification des PSH et l'homogénéisation de ses sous-types avaient contribué à la délimitation de syndromes et ouvre la route pour la génétique et des études moléculaires [6,12].

L'étude moléculaire saura sans aucun doute fournir une classification plus utile et pertinente, chaque forme étant une entité par lui-même ou soit une partie d'un spectre des constatations cliniques. Il est de plus en plus commun de se référer aux sous-types de PSH par leur localisation génétique ou les gènes impliqués dans leur étiologie [6].

5-Outils diagnostiques

5-1 -Diagnostic :

Les PSF sont réparties en 2 groupes : les formes non compliquées (pures) et les formes compliquées (complexes) [11,13].

5-1-1 Tableau clinique

-Paraplégies spastiques héréditaires pures

C'est généralement un trouble de la marche qui révèle l'affection, mais il est difficile de repérer le moment exact où il commence. Il s'agit plutôt d'une raideur, d'un manque de souplesse et les pieds ont tendance à racler le sol. Par la suite, la fatigabilité s'accroît et la marche devient laborieuse. Une spasticité et un déficit musculaire variable affectent l'ensemble des muscles des membres inférieurs. Dans les formes précoces, on peut enregistrer un retard de marche et une tenue sur la pointe des pieds (équinisme) [5].

Il peut s'y associer un syndrome pyramidal réflexe des membres supérieurs mais il n'y a pas de déficit moteur, ni de spasticité des membres supérieurs. L'atteinte motrice n'est pas le plus souvent pure. Des troubles sensitifs sont présents dans 10 à 65 % des cas, d'autant plus que la maladie évolue depuis longtemps. Ces troubles sont toujours discrets et se limitent généralement à une diminution de la pallesthésie des membres inférieurs. Des troubles sphinctériens sont présents chez près de la moitié des patients, à type d'impériosités mictionnelles. Des

pieds creux, retrouvés chez un tiers des patients par Harding, sont la conséquence d'une spasticité évoluée. Enfin, les réflexes achilléens peuvent être absents ou diminués [7].

De temps en temps des crampes musculaires des jambes sont mentionnées comme un symptôme. Environ un quart des individus sont asymptomatiques. Ils sont détectés par une histoire familiale détaillée et un examen neurologique minutieux.

L'examen clinique, s'il détecte d'autres membres atteints dans la famille, permettra d'affirmer la nature familiale de l'affection et de préciser son mode de transmission. L'existence d'un parent atteint (père, mère) permet d'établir le diagnostic de PSF de mode de transmission autosomique dominant [6].

-Paraplégies spastiques héréditaires compliquées

Les paraplégies spastiques familiales compliquées se définissent par l'association d'une paraplégie spastique et d'autres symptômes et signes neurologiques (atrophie optique, rétinopathie, épilepsie, syndrome extrapyramidal, démence, ataxie, amyotrophie...) ou d'autres signes somatiques : cutanées, cardiaques, auditifs ou visuels selon la forme clinique [8,13].

Des nouveaux syndromes sont associés en permanence aux PSH compliquées. Le tableau clinique et la génétique des formes les plus courantes des PSF compliquées sont brièvement examinées dans un ordre aléatoire dans le but de fournir une vue d'ensemble complète mais non exhaustive des formes compliquées [6].

Les paraplégies spastiques familiales compliquées sont caractérisées par la diversité des syndromes cliniques décrits, les modes de transmission génétique et la sévérité. Certains syndromes n'ont été décrits que dans une ou quelques familles.

- *Association à une neuropathie sensitive*

Plusieurs familles présentant l'association d'une neuropathie sensitive et d'une paraplégie spastique ont été décrites (Van Epps et Kers 1940, Khalifeh et Zellweger 1963, Koenig et Spiro 1970, Cavanagh et al 1979, Thomas et al 1994). L'affection débute dans l'enfance. La neuropathie sensitive est handicapante par la survenue d'acropathies mutilantes. La transmission peut être autosomique dominante ou récessive.

- *Association à une amyotrophie*

Deux cadres doivent être distingués.

Le premier se caractérise par une amyotrophie touchant les mains, d'âge de début entre 15 et 30 ans. Le mode de transmission est autosomique dominant (Garland et Astley 1950, Silver 1966, Van Gent et al, 1985). Une forme débutant dans l'enfance, de transmission autosomique récessive a été rapportée : elle pose le problème de son identité ou non avec certaines formes de sclérose latérale amyotrophique juvénile (Ormerod 1904 ; Maas 1904 ; Refsum et Skillikorn 1954). Bryin et al ont rapporté, en 1993, une famille de mode de transmission autosomique récessif, associant à une paraparésie spastique, une amyotrophie des mains et des pieds.

Le deuxième tableau clinique est l'association d'une neuropathie héréditaire type Charcot-Marie-Tooth et d'une paraplégie spastique (Dyck et Lambert 1968, Harding et Thomas 1984). Enfin, certaines familles sont difficiles à classer, comme celles décrites par Sunohara et al en 1993. Il s'agissait de deux familles de mode de transmission autosomique dominant présentant une amyotrophie spinale suivie d'une paraplégie spastique.



Figure 1: Amyotrophie sévère des mains

*Handbook of Clinical Neurology, Vol. 82 (3rd series)
Motor Neuron Disorders and Related Diseases*

- ***Association à un syndrome extrapyramidal***

Ces formes ont pour caractéristique l'association à la paraplégie spastique des signes d'atteinte du tronc cérébral ou des ganglions de la base. Le diagnostic différentiel se pose avec d'autres affections héréditaires comme l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne ou la dystonie sensible à la L-dopa. Elles ont un début dans l'enfance et se caractérisent par l'association d'une dystonie, de mouvements choréo-athétosiques, d'un syndrome pseudobulbaire et d'une amyotrophie des mains. Le mode de transmission est autosomique dominant le plus souvent (Gilmain et Horenstein 1964, Dick et Stevenson 1953). Les formes autosomiques récessives associent aux signes sus-décrits une démence (Jackson 1934).

Il y a aussi dans ce cadre, le syndrome MAST décrit par Cross et McKuzick en 1967 dans la population amish.

Il s'agit d'une affection de mode de transmission autosomique récessif, débutant dans la seconde décennie et associant à la paraplégie spastique, une dysarthrie, une démence et des mouvements choréo-athétosiques des membres.

- ***Association à une rétinite pigmentaire***

Mahloudji et Chuke ont décrit, en 1968, une famille de mode de transmission autosomique récessif associant à la paraplégie spastique une rétinite pigmentaire périphérique débutant dans la quatrième décennie. Une famille présentant une neuropathie sensitive, une rétinite pigmentaire associée à une paraplégie spastique de mode de transmission autosomique récessif a été décrite en 1945 par Jequier et al. Sjaastad et al ont rapporté, en 1976, un syndrome associant une atteinte du faisceau cortico-spinal débutant aux membres inférieurs puis s'étendant aux membres supérieurs et s'accompagnant d'un retard mental, d'une rétinite pigmentaire. Evans a rapporté, en 1954, une famille associant une paraplégie spastique à une rétinite pigmentaire de mode de transmission autosomique dominant.

- ***Association à des anomalies cutanées***

Stewart et al ont rapporté, en 1981, une famille de mode de transmission autosomique dominant qui associait à la paraplégie spastique des zones hypo pigmentées touchant les jambes et prédominant au niveau des genoux, et un palais déformé en « arche ». Une forme de paraplégie spastique de mode de transmission autosomique dominant associée à une hyperkératose palmo-plantaire a été décrite (Dyck et al 1988, Fitzsimmons et al 1983). Une famille décrite par Fitzsimmons et al, associe aux signes sus-décrits un retard mental.

- ***Association à des troubles de la conduction cardiaque***

Sutherland a décrit, en 1957, une famille de mode de transmission autosomique récessif dont l'affection débute vers l'âge de 20 ans et associe une paraplégie

spastique à une atrophie optique, un syndrome cérébelleux, un retard mental et des troubles de la conduction cardiaque variables d'un individu à l'autre.

- ***Association à une atrophie optique***

Nyberg-Hansen et Refsum ont décrit, en 1972, une famille de mode de transmission autosomique dominant associant une paraplégie spastique à une atrophie optique, et Bruyn et Went une famille de mode de transmission autosomique récessif en 1964. Rothner et al ont rapporté, en 1976, une famille dont l'affection débutait au cours de la première décennie et associait une paraplégie spastique à une atrophie optique et une démence.

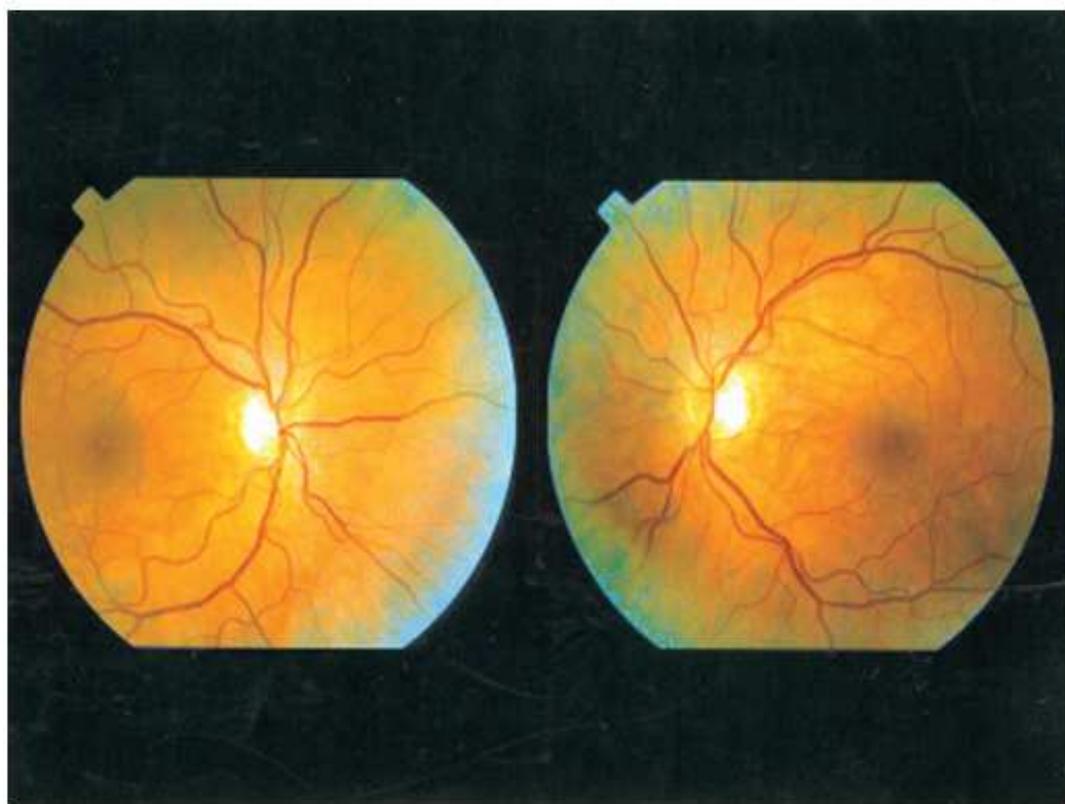


Figure 2 : Pâleur papillaire bitemporale.

Source *Service d'Ophthalmologie, Unité de Neuro-Ophthalmologie, Hôpital Erasme, ULB*

- ***Association à une démence ou à un retard mental***

Van Bogaert a décrit, en 1952, une famille de mode de transmission autosomique récessif associant une paraplégie spastique à une démence.

Worster-Drougat et al ont décrit, en 1940, une famille présentant une paraplégie spastique et une dysarthrie avec une démence débutant au cours de la cinquième décennie. Ces observations posent la question de la nature de la démence dont le diagnostic n'a pas été établi avec certitude : l'association d'une démence à une paraplégie spastique pourrait donc n'être que fortuite. En revanche, l'association d'un retard mental et d'une paraplégie spastique est bien établie.

- ***Association à une ataxie cérébelleuse***

L'association d'une paraplégie spastique et d'une ataxie cérébelleuse a été rapportée dans plusieurs familles de mode de transmission autosomique récessif ou dominant.

- ***Association à des épiphyses en « cône »***

Fitzsimmons et Guilbert ont décrit, en 1987, deux jumeaux présentant une affection ayant débuté à l'âge de 1 an, et conduisant en 3-4 ans à une spasticité très sévère. La spasticité s'accompagnait d'épiphyses en « cône ».

- ***Syndrome de Sjögren-Larsson***

Il a été décrit en 1957 en Suède. Cette affection est aussi présente dans d'autres pays comme le Royaume-Uni. Elle est de mode de transmission autosomique récessif et associe un retard mental, une spasticité (di- ou tétraplégie) et une ichtyose débutant à la naissance. En 1994, Pigg et al ont localisé le gène responsable du syndrome de Sjögren-Larsson sur le chromosome 17.

- ***Syndrome de Troyer***

Le syndrome de Troyer a été décrit dans la population amish par McKusick. Il débute tôt dans l'enfance et associe une dysarthrie cérébelleuse, une quadriparésie, des mouvements choréo-athétosiques et une petite taille.

- ***Association à une surdité***

Wells et Jancovic ont décrit, en 1986, une affection de mode de transmission peut-être lié à l'X associant à la paraplégie spastique, une surdité, des granulations des pigments rétinien, des opacités cristalliniennes, une petite taille et un hypogonadisme. En 1980, Opjordsmoen et Nygberg-Hansen ont

rapporté une affection débutant au cours de la troisième décennie, de mode de transmission autosomique dominant, associant à la paraplégie spastique une surdité et une syndactylie touchant le quatrième et cinquième doigts. Fitzsimmons et al ont observé, en 1988, une famille présentant une paraplégie spastique, une surdité, un retard mental et une néphropathie, de mode de transmission autosomique dominant.

- ***Association au syndrome de Kallmann***

L'association d'une paraplégie spastique au syndrome de Kallmann (hypogonadisme hypo-gonadotrope et anosmie) a été décrite par Tuck et al en 1983.

- ***Association à une hyperglycinémie***

Bank et Morrow ont décrit, en 1962, trois frères présentant une tétraparésie spastique associée à une hyperglycinémie plasmatique.

- ***Autres syndromes***

Jigli et al ont observé, en 1993, une famille dont l'affection est de mode de transmission autosomique dominant et associe une paraplégie spastique, une épilepsie et un retard mental. L'âge de début se situe dans les 4 premières décennies de la vie. L'expressivité est variable et la pénétrance incomplète. En effet, plusieurs individus ne présentaient qu'une épilepsie [7, 14,15].

5-1-2 Examen physique

- Paraplégies spastiques héréditaires pures

Les PSF pures se caractérisent par un syndrome pyramidal spastique et symétrique des membres inférieurs fait :

- ✓ Hypertonie élastique : Elle se traduit par une résistance à l'allongement du muscle lorsqu'on imprime des mouvements passifs à un segment du membre. Le membre reprend sa position initiale lorsque l'examineur cesse le mouvement passif ;
- ✓ Réflexes ostéo-tendineux vifs, poly cinétiques et diffusés ;

- ✓ Clonus du pied (trépidation épileptoïdes) séries des secousses musculaires de rythme régulier survenant lorsque le muscle est maintenu sous une tension constante ;
- ✓ Signe d'Hoffmann : L'examineur exerce une forte et brève pression sur la dernière phalange de l'index qui subit une flexion forcée. A l'arrêt de la pression, on observe une flexion des doigts en particulier du pouce du coté atteint ;
- ✓ Réflexes cutanés modifiés : Abolition des réflexes cutanés abdominaux et crémastériens, présence d'un signe de Babinski
- ✓ Pieds creux.

En 1999 une étude faite en Jordanie par El-Shanti et al. a résumé les signes cliniques des PSF pures en 5 principaux troubles :

- Trouble de la marche ;
- Spasticité des membres inférieurs ;
- Hyper réflexie des membres inférieurs ;
- Réflexe cutanéoplantaire en extension ;
- Trépidation épileptoïde.

La présence d'au moins deux signes d'entre eux et la notion des cas familiaux permettent de poser le diagnostic de forme pure de PSF [5].

- Paraplégies spastiques héréditaires compliquées

Les paraplégies spastiques familiales compliquées sont caractérisées par l'association d'un syndrome pyramidal des membres inférieurs et d'autres symptômes et signes. Les différents signes associés sont décrits ci-dessus [5, 8,13]

5-1-3 Examens complémentaires

Le bilan para clinique doit comporter : l'IRM cérébrale et médullaire ; le FO ; l'EMG ; les potentiels évoqués (visuel, auditif et somesthésique); et l'étude génétique.

➤ **Imagerie par résonance magnétique cérébrale**

L'IRM cérébrale est généralement normale dans les formes pures des PSF. Elle peut objectiver des anomalies dans les formes compliquées (atrophie du corps calleux) [16].

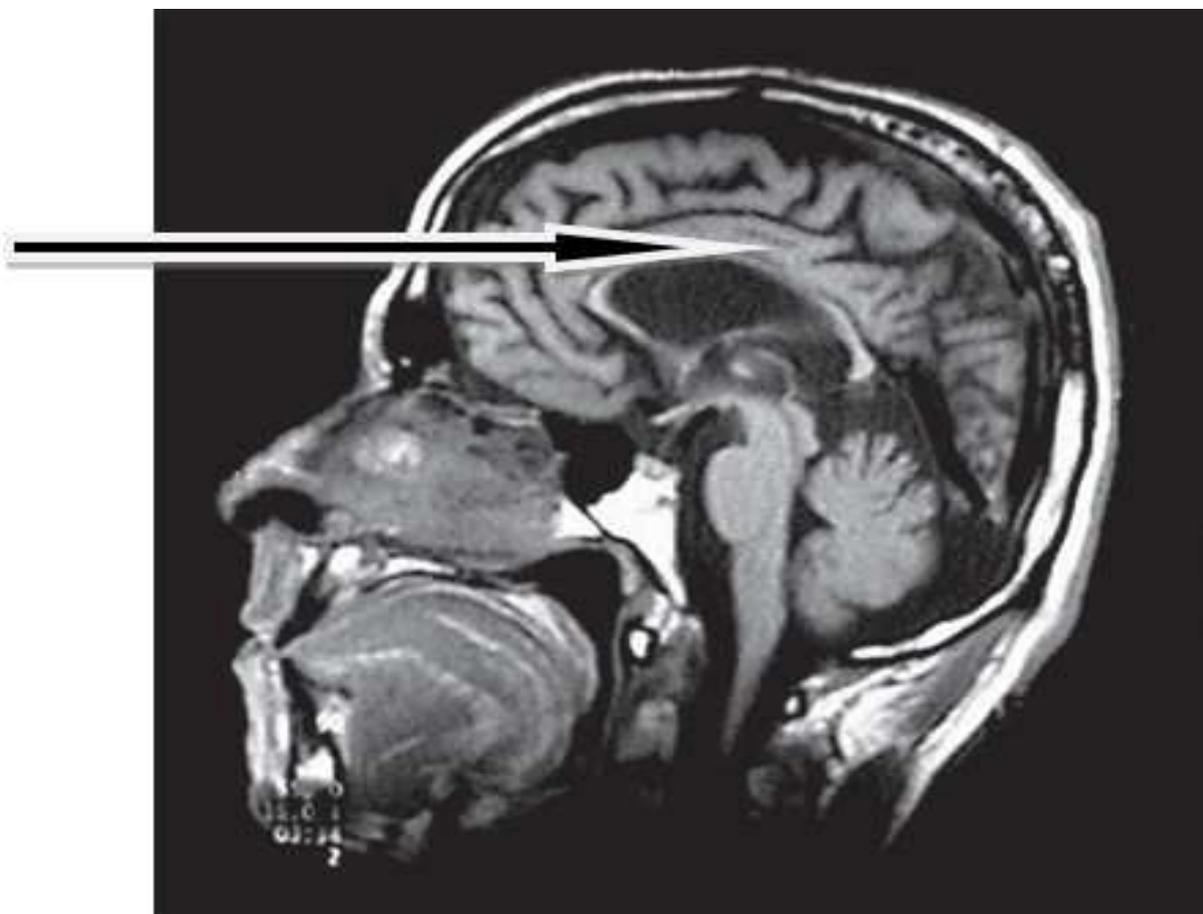


Fig3 Atrophie du corps calleux (neurologie.com)

➤ **Imagerie par résonance magnétique médullaire**

L'IRM médullaire peut être normale ou anormale en montrant une atrophie médullaire isolée [7].

➤ **Fond d'œil**

Le fond d'œil doit être pratiqué chez tout patient souffrant de PSF afin de rechercher des anomalies rétiniennes.

➤ **Electromyogramme**

L'EMG avec mesure des vitesses de conduction, est normal dans les formes de PSF pure. Par contre il montre un syndrome neurogène périphérique dans les formes compliquées associées à une neuropathie périphérique [5].

➤ **Potentiels évoqués**

Au plan électro physiologique, les études des potentiels évoqués visuels, auditifs et somesthésiques ont montré dans certains cas une atteinte plus diffuse que celle suspectée sur le seul examen clinique. L'examen notamment des potentiels évoqués sensitifs montrait une diminution de l'amplitude avec un respect des latences, suggérant un mécanisme physiopathologique d'axonopathie centrale. Beaucoup d'espoirs ont été fondés sur l'étude des potentiels évoqués moteurs, pour apporter un argument objectif à la détermination du statut d'un parent asymptomatique examiné. Un examen normal ne permet pas d'affirmer que le sujet examiné est indemne [6].

5-2-Aspects génétiques

Les autosomes constituent l'ensemble des chromosomes à l'exclusion des chromosomes sexuels (gonosomes). L'homme a 22 paires d'autosomes.

Une maladie est autosomique dominante si l'anomalie d'un allèle d'un gène est suffisante pour conférer la maladie. La maladie apparaît donc à chaque génération chez 50 % des descendants de chaque sujet atteint. Le fait que le trait pathologique soit porté par un autosome implique que la maladie peut être transmise par le père ou par la mère à son fils comme à sa fille.

La maladie est autosomique récessive si le trait ne se manifeste que chez les sujets portant deux allèles mutants pour un même gène. Les allèles anormaux du gène ne s'expriment pas à l'état hétérozygote. La maladie apparaît lors de l'union de deux sujets portant chacun un allèle anormal. Le couple a un risque de 25 % d'avoir des enfants atteints, de 50 % d'avoir des enfants porteurs du trait à l'état hétérozygote et de 25 % d'avoir des enfants dépourvus du trait.

Les gonosomes sont les chromosomes X et Y. On peut observer des maladies transmises soit par le chromosome X soit par le chromosome Y [36].

Sur le plan génétique, on peut classer les PSH en fonction de leur mode de transmission (dominant, récessif, lié à l’X). Chaque forme génétique de PSF porte le nom SPG (pour Spastic Paraple Gia) suivi d’un numéro d’ordre (SPG1, SPG2, ...) correspondant à la chronologie de la découverte, de la localisation chromosomique de cette forme génétique [1,3].

Les formes autosomiques dominantes de PSF représentent 70 % dans les populations Caucasiennes (principalement SPG4, SPG3 et SPG6). Les formes non compliquées sont le plus souvent dominantes tandis que les formes compliquées sont en général récessives [11,17].

- *Paraparésies spastiques héréditaires de transmission autosomique dominante*

Elles représentent 70% des paraplégies spastiques familiales.

SPG4

Elle est due à des mutations du gène de la spastine, situé en 2p22-p21. Il s’agit de mutations faux sens, non sens (introduction d’un codon stop, responsable d’un arrêt prématuré de la traduction), de mutations de sites d’épissage, ainsi que de courtes délétions ou insertions [3].

C’est le gène le plus fréquemment impliqué dans les formes familiales de paraparésies spastiques soit 40-45 % des formes dominantes [1,11]. Ce gène a été identifié en 1999 et code pour une ATPase qui intervient en particulier dans la dépolymérisation des microtubules et donc impliquée dans le transport axonal intracellulaire. Une mutation du gène SPG4 peut en effet être identifiée chez 10 à 15 % des patients présentant une paraparésie spastique sporadique pure. Typiquement, elle débute entre l’enfance et la trentaine. À ce jour, plus de 200 mutations ont été identifiées. La fréquence totale des mutations de SPG4 serait d’environ 40% dans les familles avec une transmission autosomique dominante⁽¹⁾. Enfin, une mutation de ce gène a été rapportée chez des patients

présentant un tableau de SLA de forme juvénile dans un cas et de début précoce à 34 ans d'évolution rapide [12].

SPG3

Elle est due à des mutations du gène de l'atlastine, situé en 14q11.2-q21 (mutations faux sens remplaçant un acide aminé par un autre dans une région conservée de la séquence protéique) [3].

SPG3 est le deuxième gène le plus fréquemment impliqué dans les formes familiales de paraparésies spastiques. Elle représente 10 % des cas des PSH dominantes débutant souvent avant l'âge de 10 ans. Le début est généralement plus précoce, dans l'enfance ou l'adolescence. C'est le gène à tester en priorité dans les cas avec un début avant l'âge de dix ans (en moyenne six ans). Le début à l'âge adulte est très rare. SPG3 est le premier locus identifié, en 1993 dans une famille française. Le gène n'a été identifié qu'en 2001. Il est exprimé dans le SNC. Des études récentes montrent que l'atlastine pourrait avoir un rôle important dans la formation du réticulum endoplasmique [1,11]. Plus de 20 mutations, essentiellement de type faux sens, ont été décrites à ce jour [11].

SPG10

SPG10 est une forme rare de paraplégie spastique autosomique dominante.

Elle a été décrite dans une seule grande famille, et est due à une mutation du gène de la kinésine-5A (KIF5A), situé en 12q13. Il s'agit d'une mutation faux sens transformant une asparagine conservée dans toutes les espèces animales. La mutation de cette asparagine abolit l'activation d'une adénosine triphosphatase (ATPase) par les microtubules, et influe négativement sur le trafic axonal des neurones. SPG10 serait donc due à une perturbation du transport d'axones, conduisant à une dégénérescence axonale. Bien qu'associé dans la publication princeps à des formes pures, une étude récente a montré son association à des neuropathies axonales et des signes extrapyramidaux [18].

SPG13

Elle a été décrite dans une seule grande famille, et est due à une mutation du gène de la chaperonine mitochondriale HSP60, situé en 2q33.1. Il s'agit d'une mutation faux sens, remplaçant une valine par une isoleucine [3,12].

Le début survient autour de l'âge 40 ans [12].

SPG31

La SPG31 compte 8 % des cas dominants et se caractérise par un phénotype non compliqué. Le gène SPG31 code pour la REEP1, une protéine chaperonne localisée dans la mitochondrie mais dont la fonction demeure inconnue. Le gène identifié en 2006 est localisé sur le bras court du chromosome 2 (en 2p12). L'âge de début est bimodal, soit avant 20 ans, soit après 30 ans [12].

Autres PSH dominantes plus rares

La **SPG6** est induite par des mutations de NIPA1. La NIPA1 est un transporteur du magnésium au niveau des endosomes. Lorsque la NIPA1 est mutée, en découle un problème de transport du magnésium à travers les membranes cellulaires.

La **SPG8** est caractérisée par un phénotype non compliqué. La SPG8, origine de mutations du KIAA0196, codant pour la strumpelline semble être en lien avec la croissance neuronale.

La **SPG17** (syndrome de Silver) est une forme compliquée caractérisée par une atrophie des muscles des mains et des pieds débutant entre l'adolescence et la trentaine. La fonction de la seipine demeure inconnue [11].

Tableau I. Paraparésies spastiques autosomiques dominantes.

Locus	Chromosome	Protéine	Transmission	Fréquence	Âge de début	Phénotype Clinique
SPG3A	14q11-q21	Atlastine-1	AD	10%(39% Chez enfants)	Précoce<10ans	Pure (neuropathie),pénétrance incomplète
SPG4	2p22-p21	Spastine	AD	40%(12– 18% sporadiques)	23–35ans(0– 74)	Pure, déficit cognitif, pénétrance incomplète
SPG6	15q11.1	NIPA1	AD	<1 %	8–40ans	Pure troubles mnésiques rares
SPG8	8q24.13	Strumpel- line:KIAA01 96	AD	De 4 à 8%	18–60ans	Pure
SPG9	10q23.3-q24.2	Inconnue	AD	1 famille	1–40ans	Cataracte, anomalies du squelette, RGO, amyotrophie
SPG10	12q13	KinesineKIF5 A	AD	3 %	2–51ans	Pure± neuropathie et amyotrophie
SPG12	19q13	Inconnue	AD	1 famille	7–24ans	Pure, rapidement progressive (4ans d'évolution)
SPG13	2q33.1	HSP60	AD	2 familles	Précoce	Pure
SPG17	11q13	Seipine	AD	Plusieurs familles	2–40ans	Silver syndrome
SPG19	9q33-q34	Inconnue	AD	1 famille	36–55ans	Bénigne, évolution lente, ↓VCN sensitive et motrice
SPG29	1p31.1-21.1	Inconnue	AD	1 famille	Enfance	Complexe (surdité, hyperbilirubinémie néonatale, hernie hiatale...)
SPG31	2p11.2	REEP1	AD	6,5% (6familles)	3–60ans	Pure
SPG33	10q24.2	ZFYVE27	AD	1 famille	42–50ans	Pure
SPG36	12q23-24	Inconnue	AD	1 famille	14–33ans	Neuropathie
SPG37	8p21.1-q13.3	Inconnue	AD	1 famille	8–60ans	Pure
SPG38	4p16-p15	Inconnue	AD	1 famille	16,8±4ans	Silver-like syndrome
SPG42	3q24-q26	SLC33A1	AD	1 famille	4–42ans	Pure

- ***Paraparésies spastiques héréditaires de transmission autosomique récessive***

Les formes familiales pures de PSF de transmission récessive sont rares en Europe. Toutefois des mutations dans des gènes de transmission récessive sont probablement à l'origine de nombreux cas sporadiques. La présence d'une consanguinité aide à faire l'hypothèse d'une maladie autosomique récessive mais son absence ne l'exclut pas.

SPG7

Les mutations dans le gène SPG7 représentent 5 % des formes récessives. La paraparésie spastique est associée à une atrophie optique et une atrophie cérébelleuse. Ce gène, le premier identifié en 1998 (16q24.3), code pour la paraplégine. C'est une protéase située sur la face interne des mitochondries et impliquée dans la maturation de protéines mitochondriales. L'association à une atrophie optique est quasi constante de même qu'une ophtalmologie supra nucléaire et des troubles cognitifs à type de syndrome dysexécutif [1,11].

SPG5

Les mutations dans le gène SPG5 (8q21.3) représentent plus de 7 % des formes récessives. Ce gène identifié en 2008 a un rôle dans la voie de synthèse du cholestérol. Le phénotype clinique est le plus souvent pur avec un âge de début moyen de $16,4 \pm 12,1$ ans (un à 47 ans) [1].

SPG11

Le gène SPG11, qui code pour la Spatacsine représente les mutations les plus fréquentes. Décrit initialement au Japon et en Italie, le début est précoce en moyenne 11, 8 ans (1–27 ans). L'IRM cérébrale montre une atrophie du corps calleux chez tous les patients après dix ans d'évolution et des anomalies de la substance blanche à type d'hypersignaux péri ventriculaires dans 50 % des cas. L'évolution est relativement sévère puisque la plupart des patients seront confinés au fauteuil roulant après

20 à 30 ans d'évolution. La Spatacsine est une protéine de fonction inconnue, probablement transmembranaire. Près de 100 mutations ou réarrangements ont été identifiés le long des 40 exons du gène (15q21) qui conduisent à l'expression d'une protéine tronquée ou absente [1].

SPG15

Le SPG15 (14q24.1) (syndrome de Kjellin) code pour la spastizine. Le début est légèrement plus précoce parfois associé à des anomalies au fond d'œil (maculopathie, lésions de la rétine). Cette association à une maculopathie, également appelée syndrome de Kjellin, n'est toutefois pas spécifique de *SPG15* puisque des cas ont été identifiés avec des mutations dans le gène *SPG11*. Les mutations identifiées du gène conduisent à une perte de fonction de la protéine. La spastizine joue un rôle dans le trafic endosomal. La fréquence des mutations *SPG15* est d'environ 5 % des formes récessives [19].

SPG20 (syndrome de Troyer)

SPG20 est due à des mutations dans le *SPG20* gène codant pour spartine, une protéine impliquée dans la dégradation du récepteur du facteur de croissance épidermique. Spartine interagit avec l'ubiquitine ligase et la cardiolipine, un majeur phospholipide mitochondriale. Le trafic endosomal et l'absorption du calcium mitochondrial peuvent être altérés chez *SPG20*.

Le tableau est caractérisé par le syndrome de Troyer et des légers signes cérébelleux. Les patients gravement touchés peuvent développer une choréo-athétose.

La labilité émotionnelle avec euphorie inapproprié, ou les pleurs sont communs aux patients. Le début se situe entre 1et 2 ans [20].

SPG21 (Mast syndrome) (15q22-31) code pour la maspardine.

La paraparésie spastique débute entre 20 et 40 ans et s'associe à des signes extrapyramidaux, une démence, une ataxie cérébelleuse, un

vieillesse précoce, une cataracte et une polyneuropathie. L'IRM cérébrale montre des hypersignaux de la substance blanche périventriculaire [21,22].

Enfin deux loci ont été décrits : SPG32 avec dysgraphie du pont et atrophie du cervelet et une PSF avec atrophie du corps calleux et épilepsie. Le gène identifié au Québec en 2000, code pour la protéine chaperonne sarsine. Les symptômes débutent classiquement avant 20 ans et le plus souvent avant cinq ans et associent spasticité et ataxie cérébelleuse. Le fond d'œil montre une atrophie optique ou des fibres rétiniennes hyper myélinisées. D'autres signes ont été décrits : neuropathie, retard mental, surdité, dystonie. L'IRM montre une atrophie du cervelet prédominant sur le vermis supérieur. Un hypo signal linéaire du pont sur les séquences T2 a récemment été décrit et serait très évocateur du diagnostic [1,7].

Tableau II Paraparésies spastiques autosomiques récessives.

Locus	Chromosome	Protéine	Trans	Fréquence	Âge début	Phénotype Clinique
SPG5	8q12.3	CYP7B1	AR	10 %	1-47ans	Pure (signes cérébelleux possibles)
SPG7	16q24.3	Paraplégine	AR	1-4 %	11-42ans	Neuropathie, atrophie optique, atrophie cérébelleuse
SPG11	15q21	Spatacine KIAA1840	AR	21% (59%)	1-27ans	Retard mental, neuropathie, signes cérébelleux, anomalies de la substance blanche
SPG14	3q27-q28	Inconnue	AR	1 famille	Adulte	Retard mental, agnosie visuelle, neuropathie motrice
SPG15	14q24.1	Spastizine ZFYVE26	AR	15 % (10 familles)	13-23	Kjellin syndrome anomalies substance blanche, maculopathie
SPG20	13q12.3	Spartine KIAA0610	AR	Famille Amish	Enfance	Syndrome de Troyer
SPG21	15q21-q22	Masparidine	AR	Famille Amish	20-40	Mast syndrome: évolution lente, syndrome extrapyramidal, démence, anomalies de la substance blanche, neuropathie, signes cérébelleux, amyotrophie distale
SPG23	1q24-q32	Inconnue	AR	1 famille	Enfance	Troubles de la pigmentation dysmorphie faciale et squelettique
SPG24	13q14	Inconnue	AR	1 famille	Enfance	Pure
SPG25	6q23-24.1	Inconnue	AR	1 famille	30-46	Hernies discales, cataracte, glaucome
SPG26	12p11.1-12q14	Inconnue	AR	2 familles	Enfance	Retard mental, amyotrophie distale, neuropathie, cataracte, dysarthrie
SPG27	10q22.1-q24.1	Inconnue	AR	2 familles	Variable	Signes cérébelleux, neuropathie, retard mental, dysmorphie faciale, squelettique
SPG28	14q21.3-22.3	Inconnue	AR	1 famille	6-15	Pure(perte sensitive distale)
SPG30	2q37.3	Inconnue	AR	1 famille	12-21	Pure (signes cérébelleux)
SPG32	14q12-q21	Inconnue	AR	1 famille	Enfance	Retard mental, atrophie cérébelleuse et corticale, dysgraphie du pont
SPG35	16q21-q23	Inconnue	AR	1 famille	6-11ans	Dysarthrie, retard mental, épilepsie
SPG39	19p13-3	PNPLA6	AR	1 famille	Enfance	Neuropathie motrice
SPG45	10q24.3-q25.1	Inconnue	AR	1 famille	Enfance précoce	Retard mental
SPOAN	11q13	Inconnue	AR	1 famille	Enfance	Atrophie optique congénitale, dysarthrie, neuropathie...
PS avec	16q23	FA2H	AR	2 familles	4-6ans	Leucodystrophie,dystonie

- *Paraparésies spastiques héréditaires liées à X*

Il existe quatre formes de paraparésies spastiques liées à X : **SPG1**, **SPG2**, **SPG16** et **SPG34**.

SPG1 est liée à des mutations du gène L1CAM en Xq28. Ce gène code pour une protéine de la superfamille des immunoglobulines et a un rôle dans l'adhésion cellulaire, la croissance axonale et la myélinisation. Le tableau clinique débute dans l'enfance et associe à la paraparésie spastique : retard mental, pouces en adduction, aphasie, démarche traînante (MASA syndrome), hydrocéphalie et atrophie du corps calleux.

SPG2 code pour la PLP en Xq21-22, une des protéines majoritaires de la myéline. Le tableau clinique comporte outre la paraparésie spastique : retard mental, nystagmus congénital et épilepsie. SPG2 est un variant allélique de Pelizaeus-Merzbacher.

Pour **SPG16**, la paraparésie spastique est pure et débute dans l'enfance, le gène n'est pas connu, de même que pour **SPG34** responsable de formes pures de début à l'adolescence et d'évolution lente [8,12].

Tableau III. Paraparésies spastiques liées à l'X.

Locus	Chromosome	Protéine	Transmission	Fréquence	Âge de début	Phénotype Clinique
SPG1	Xq28	L1CAM	Liée à l'X	Rare	Enfance	Corps calleux fin, retard mental, hydrocéphalie adduction du pouce
SPG2	Xq21	PLP	Liée à l'X	Rare	1-18ans	Nystagmus congenital, retard mental, épilepsie
SPG16	Xq11.2	Inconnue	Liée à l'X	1 famille	Enfance	Pure sévère
SPG34	Xq25	Inconnue	Liée à l'X	1 famille	12-25ans	Pure

5- 3-Conseil génétique

Le conseil génétique est un acte médical qui consiste, à partir du diagnostic précis d'une affection génétique survenue dans une famille à évaluer le risque de récurrence dans cette même famille.

La présence d'une mutation du gène de PSF indique que le patient est à risque élevé de développer la PSH, mais n'indique pas l'âge auquel les symptômes commencent ou le degré d'invalidité.

Le conseil génétique dans les PSH est guidé par le mode de transmission (liée à X, autosomique dominante, autosomique récessive), la fréquence des mutations spontanées, l'étendue de la pénétrance génétique, et le degré de variabilité phénotypique. Les mutations spontanées pour PSH autosomique dominante ont été rapportées chez SPG3 simple et, bien que cela puisse se produire, semble être rare dans SPG3, SPG4 et SPG6 à transmission dominante. Moins de 10% des patients qui ont tous des signes et symptômes de PSH, mais qui n'ont pas d'antécédents familiaux ont une mutation dans les gènes de SPG3, SPG4, et NIPA1.

La pénétrance génétique dans PSF pure dépend de l'âge, bien que élevée (70% à 85% pour SPG4 par exemple), peut être incomplète.

La pénétrance incomplète implique que certains patients peuvent posséder une mutation du gène de PSH mais restent asymptomatiques avec des examens neurologiques normaux. Ils peuvent transmettre à la descendance.

La pénétrance génétique incomplète a été signalée pour SPG4, SPG8, et SPG3.

Les conseillers génétiques doivent reconnaître que l'âge d'apparition des symptômes et la gravité de l'invalidité peuvent varier significativement entre les familles avec les différents types génétiques de PSH, entre les familles avec le même type génétique de PSH et entre les individus de la même famille qui partagent la mutation du même gène de PSH. Souvent, la mesure de la variabilité clinique est une mise en garde en supposant que le handicap sera semblable à tous les parents concernés.

L'anticipation génétique a été signalée dans SPG4 et observée dans SPG3.

Le mécanisme d'anticipation génétique dans ces circonstances implique vraisemblablement une expansion de répétitions en tandem [23].

5-4-Pronostic

Les patients ayant une apparition précoce des symptômes de PSF après la petite enfance présentent en général des troubles de la marche de façon lente et progressive. Néanmoins, une approche prudente est conseillée lorsque les cliniciens veulent donner un pronostic, car la mesure dans laquelle les symptômes de PSH ne peuvent être prédits avec certitude. Les patients peuvent subir de légère à modérée hyper-réflexie des membres inférieurs pendant de nombreuses années avant que la marche ne devient difficile. L'âge auquel les troubles de la marche commencent, le taux d'aggravation des symptômes, le degré d'invalidité, et les avantages de la thérapie physique quotidienne sont très variables entre les patients de PSF. Dans une même famille, certaines personnes peuvent avoir une invalidité et d'autres peuvent avoir des symptômes beaucoup plus légers [23].

6-Traitement

Il y a très peu d'options thérapeutiques pour les PSF. En général, la paraplégie spastique familiale est une maladie lentement progressive, mais les conséquences fonctionnelles de la spasticité ont tendance à augmenter avec l'âge. À ce stade, il n'y a pas de traitement qui peut arrêter ou inverser le processus dégénératif. La physiothérapie, les soins orthopédiques et la surveillance sont encore les seules options pour la gestion des patients atteints de PSF. Le plan pour traiter un patient devrait être un plan à long terme de la thérapie physique couplée avec des soins orthopédiques, de surveillance et l'intervention chirurgicale dans le cas échéant, avec l'objectif de maintenir la marche correcte le plus longtemps que possible. Dans une famille avec un trouble précoce, plus le début de la thérapie physique et la surveillance

orthopédique sont précoces, plus le résultat est meilleur et on a un allongement de la marche. Le traitement se compose d'un traitement médical symptomatique et de soutien ainsi que d'autres services de soutien, y compris la thérapie physique [24].

6-1-Traitement anti spastique

Il repose sur les anti spastiques (dantrolène, baclofène et diazépam). Il faut savoir augmenter la posologie de ces médicaments de façon progressive afin de faciliter la tolérance. La posologie doit être adaptée tout en respectant une spasticité en extension qui aide souvent le patient à marcher surtout quand il existe un déficit moteur.

6-1-1-Dantrolène

C'est un anti spastique à action musculaire. Le traitement doit être débuté à des petites doses (25 mg trois fois par jour) et peut être augmentée progressivement jusqu'à 300 à 400 mg. Les effets secondaires les plus rencontrés sont : les vertiges, les nausées, les épisodes de somnolence [25].

6-1-2-Baclofène

C'est un analogue de GABA qui est un des principaux neurotransmetteurs inhibiteurs. La demi-vie est de 8 heures. La mise en place du traitement doit être progressive. On peut augmenter la dose jusqu'à 120 mg/j. Sa tolérance est en général bonne, parfois des nausées et une somnolence peuvent survenir. C'est l'anti spastique actuellement utilisé en première intention [25].

6-1-3-Diazépam

C'est le plus anciennement utilisé. Le clonazépam est utilisé de la même façon. Les benzodiazépines ont une action centrale en potentialisant les effets du GABA. Son emploi est limité par ses nombreux effets secondaires dont la somnolence et la sédation. Une accoutumance et une dépendance au traitement peuvent survenir lors d'un traitement prolongé [5].

6-2-Kinésithérapie

Le traitement kinésithérapique repose sur des mobilisations passives douces. L'amplitude des mouvements est progressivement croissante. Il ne faut pas lutter en force contre la spasticité. Avant toute mobilisation passive, un travail respiratoire favorise la décontraction et le relâchement. L'hydrothérapie, chaude ou froide (17°C), l'application de glace sur un muscle spastique, son maintien en position d'allongement pendant plusieurs minutes entraîne une diminution de l'hypertonie. La rééducation motrice est essentielle pour améliorer la fonction motrice et retarder les rétractions tendineuses. La kinésithérapie doit être pratiquée régulièrement et sur une longue période.

6-3-Physiothérapie

Cryothérapie

L'application de froid pour réduire la spasticité est largement pratiquée. Ottoson a démontré que la sensibilité à l'étirement du fuseau neuromusculaire diminue lorsque la température passe de 32 à 3°C. La stimulation des thermorécepteurs qui, par des voies poly synaptiques, peuvent inhiber les motoneurons spastiques, explique cette diminution de la spasticité. Plusieurs techniques de refroidissement sont utilisées

-Application localisée par gel réfrigérant, vessie de glace ou spray (éthyle chloride, ou fluoriméthane)

-Immersion dans un bain froid de 28 à 11°C de la partie distale d'un membre ou d'une partie du corps, peut induire un spasme en flexion initial mais il est généralement suivi d'un relâchement musculaire assez rapide. Pratiquement, les temps d'application de froid varient de 15 à 30 minutes et l'effet anti spastique obtenu dure de 30 minutes à 2 heures après application. Il est possible d'observer chez certains patients une abolition totale d'une spasticité gênante pendant une dizaine d'heures après un bain froid.

Thermothérapie

Son utilisation et son efficacité sont beaucoup plus controversées. La température requise est de 38 à 40°C.

6-4-Psychothérapie

La prise en charge psychologique et sociale du patient paraplégique est un temps essentiel du traitement. La psychothérapie permet au patient de réajuster sa position vis-à-vis de lui-même, mais aussi au sein d'une société peu indulgente, conduisant souvent le patient à l'isolement et à la dévalorisation.

6-5-Orthopédie

Ce traitement peut comporter 2 volets :

D'une part on a la prescription des prothèses orthopédiques à type de semelles ou des chaussures et d'autre part un avis chirurgical est intéressant pour une intervention. Ces interventions chirurgicales sont le plus souvent des ostéotomies, des arthrodèses [5].

6-6-Traitement des troubles urinaires

Les troubles vésico-sphinctériens sont variables dans les PSF, seul l'étude de la physiopathologie de ces troubles permet d'adopter un traitement adapté [5].

IV-NOTRE ETUDE

1-Méthodologie

1-1 Cadre d'étude

L'étude s'est déroulée dans le centre hospitalier-universitaire de Point "G".

Lieu d'étude

Le service de Neurologie a servi le lieu de notre étude.

Type et période d'étude :

Il s'agissait d'une étude prospective et descriptive. Elle s'est déroulée sur une période allant de Septembre 2011 à Décembre 2012.

Critère d'inclusion

Il était clinique. Il s'agissait des patients ayant consulté pour trouble de la marche avec un syndrome pyramidal sans pathologie associée pouvant l'expliquer, avec des cas similaires dans la famille.

Critère de non inclusion

Ont été non inclus de l'étude

Tous les patients n'ayant pas de syndrome pyramidal

Tous les patients ayant un syndrome pyramidal avec une pathologie sous jacente pouvant l'expliquer.

1-2 Procédure

La consultation est réalisée par un médecin neurologue assisté de l'interne chargé de l'étude. Les patients bénéficiaient d'une explication claire de la pathologie, un counseling et l'intérêt de l'étude génétique. Après un consentement éclairé et signé du patient, on a fait de prélèvement sanguin chez certains patients pour l'étude moléculaire.

Méthode et patients

Notre travail a concerné 4 patients provenant de 4 familles vus en consultation dans le service de neurologie du C.H.U du Point"G". Les informations recueillies comprenaient:

- Age des patients
- Age de début
- Sexe
- Antécédents personnels et familiaux
- Notion de consanguinité
- Déroulement de la grossesse
- Incidents de l'accouchement
- Développement psychomoteur
- Existence des cas similaires dans la famille
- Examen neurologique et examen somatique complet
- Traitement suivi : rééducation, molécules utilisées
- Evolution de la spasticité

V-Résultats

Durant cette période nous avons colligé 4 patients venant de 4 familles dont 2 garçons et 2 filles. L'âge de survenue de la maladie était respectivement de 2, 10,6 et 5 ans.

Famille 1

Observation n°1

Agé de 8ans, F.K est huitième d'une fratrie de 10 enfants, issu d'un mariage consanguin de premier degré a été vu en consultation le 30/09/2011 pour trouble de la marche.

A l'interrogatoire, la grossesse s'est bien déroulée et l'accouchement par voie basse sans notion de souffrance néonatale. La maladie a débuté à l'âge de 2 ans, le développement psychomoteur a été normal. Il a des petits frères jumeaux et 2 grands frères qui ont la même symptomatologie. Il n'y a pas de notion des cas similaires dans la famille de la mère ni du père.

A l'examen clinique, le patient était apyrétique sans amaigrissement.

L'examen neurologique a objectivé une dysarthrie, trouble de la déglutition avec les liquides. On a noté au niveau des membres supérieurs : une faiblesse des extenseurs, une hypertonie avec des réflexes ostéotendineux vifs ; au niveau des membres inférieurs une paraparésie avec une force musculaire cotée à 3/5, hypertonie spastique avec des réflexes ostéotendineux rotuliens et achilléens vifs, un clonus, des réflexes cutanéoplantaires en extension (signe de Babinski), une station debout possible et une chute à la marche. Il n'avait pas de trouble cognitif ni de trouble urinaire.

Les examens complémentaires demandés sont la TDM cérébrale, la TDM médullaire, EMG, PES, PEV, IRM cérébrale et médullaire, un examen ophtalmologique avec un FO et un prélèvement sanguin pour l'étude biomoléculaire. La TDM cérébrale, la TDM médullaire et le FO n'ont pas été réalisés par faute de moyen.

L'IRM cérébrale, médullaire et l'EMG n'ont pas été réalisés par manque de plateau technique. Malgré la disponibilité de la kinésithérapie, aucune séance n'a été faite. L'étude biomoléculaire non faisable chez nous, nous avons demandé l'apport de nos partenaires étrangers.

Vu la même symptomatologie chez ses frères, la PSF a été retenue, forme compliquée. La transmission est autosomique récessive avec l'absence de la symptomatologie chez les 2 parents et la présence de consanguinité.

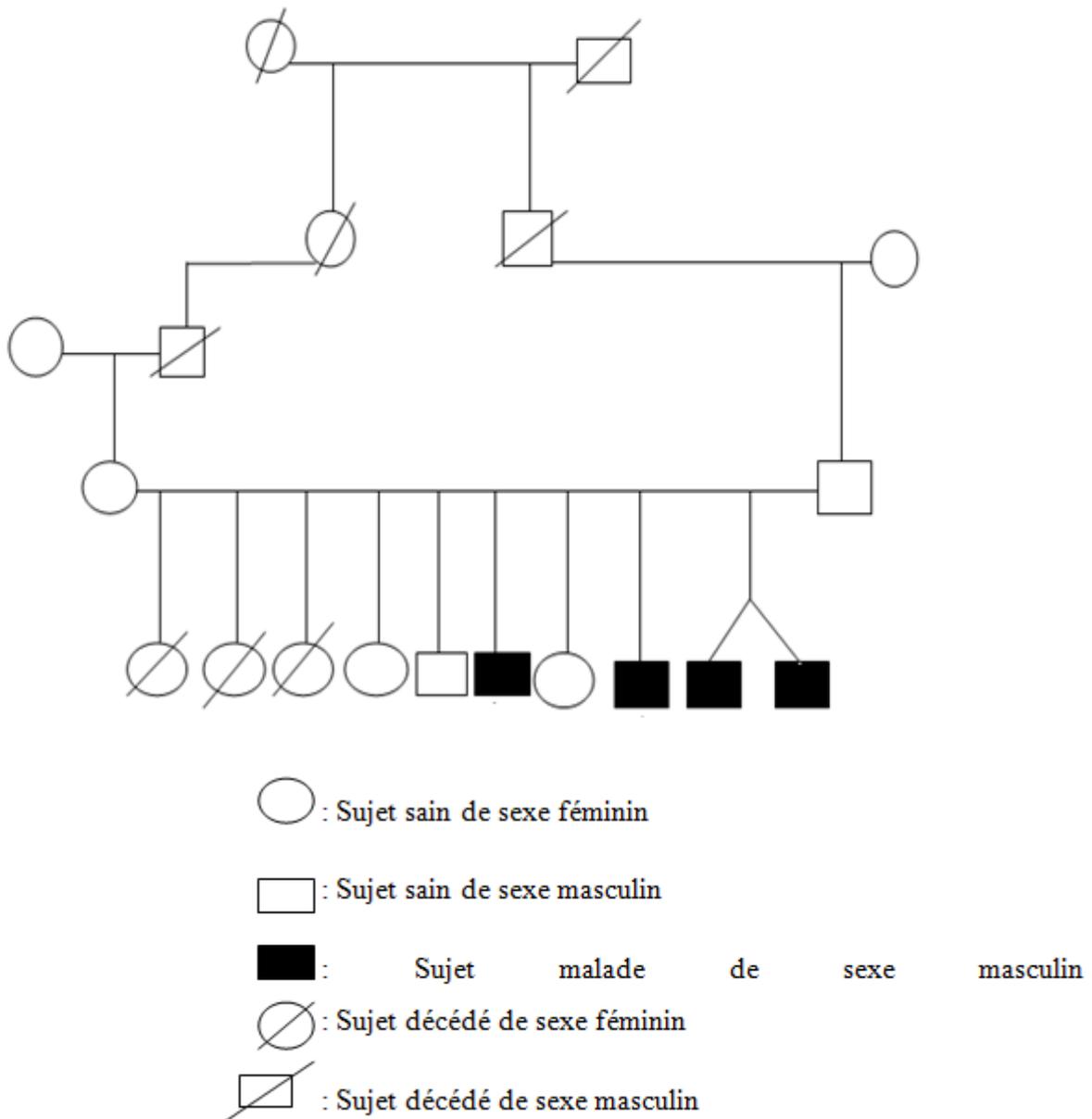


Figure 4 : Arbre généalogique de la famille 1

Famille 2

Observation n°2

Agée de 30 ans, K.D est troisième d'une fratrie de 11 enfants issue d'un mariage consanguin de premier degré, elle a consulté pour trouble de la marche installé depuis à l'âge de 10 ans.

L'interrogatoire révèle un bon déroulement de la grossesse et l'accouchement s'est déroulé dans un centre de santé par voie basse sans notion de souffrance néonatale. Son développement psychomoteur a été normal mais elle avait de trouble visuel (vision de loin floue). Cette vision floue a été retrouvée chez ses frères, sœurs et leur père. Le début du trouble de la marche était unilatéral. Il n'y a pas des cas similaires dans la famille.

A l'examen, elle était apyrétique sans anorexie ni amaigrissement.

L'examen neurologique a objectivé une station debout et une marche impossibles, un syndrome pyramidal des membres inférieurs fait d'un déficit moteur avec une force musculaire cotée à 2/5, une hypertonie spastique, des reflexes ostéotendineux vifs poly cinétiques, un signe de Babinski bilatéral et aux membres supérieurs des reflexes ostéotendineux vifs, une force musculaire cotée à 4/5. Le reste de l'examen était normal.

Les bilans demandés étaient la TDM cérébrale, la myéloTDM, un examen ophtalmologique avec un FO, EMG, PEV, PES, IRM cérébrale et médullaire.

La TDM cérébrale, la myéloTDM et le FO n'ont pas été réalisés par faute de moyen. L'IRM cérébrale, médullaire et l'EMG n'ont pas été réalisés par manque de plateau technique. Le prélèvement sanguin pour l'étude biomoléculaire n'a pas été fait pour insuffisance de ressources.

Une rééducation physique fut donnée et quelques séances ont entraîné une amélioration de la spasticité. Devant l'installation progressive de la paraplégie

avec un syndrome pyramidal, le diagnostic de PSF est retenu. Actuellement la patiente est dans un fauteuil roulant.

La transmission est autosomique récessive.

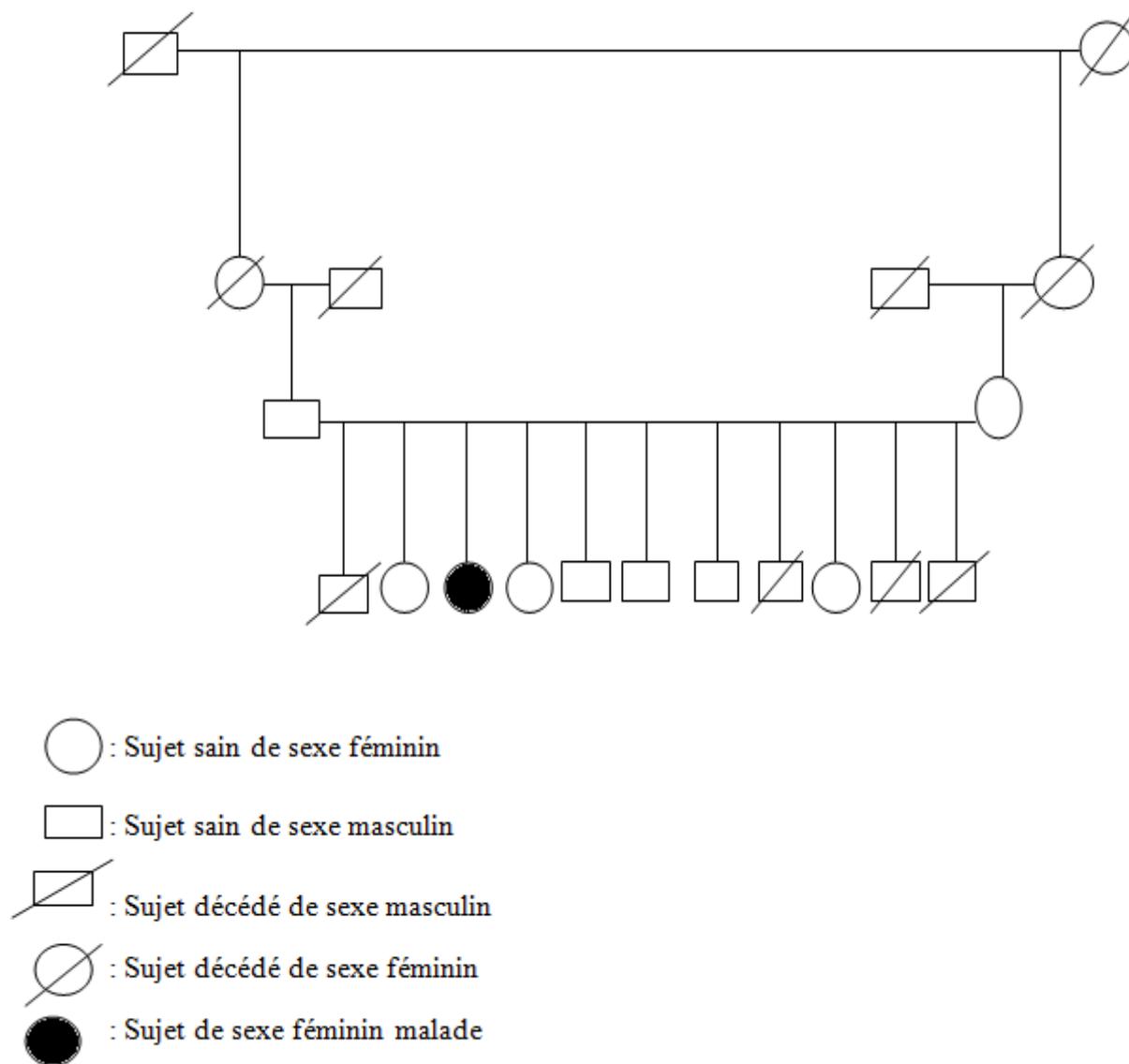


Figure 5: Arbre généalogique de la famille 2

Famille 3

Observation n°3

Agé de 29 ans, B.T est troisième d'une fratrie de 3 enfants, issu d'un mariage non consanguin. Il est admis dans le service le 21/11/2011 pour troubles de la marche dont le début remonte à l'âge de 6 ans.

A l'interrogatoire on n'a pas pu connaître l'évolution de la grossesse, il est orphelin de père et de mère depuis quelques années, mais l'accouchement est effectué par voie basse à la maison. Les mêmes manifestations ont été retrouvées chez sa mère, son grand frère une grande sœur. Le développement psychomoteur est normal.

A l'admission il est apyrétique sans amaigrissement.

A l'examen neurologique, on a retrouvé : trouble de la déglutition, dysarthrie, une station debout normale, trouble de la marche, une force musculaire cotée à 5/5 au niveau des 4 membres, un syndrome pyramidal des membres inférieurs fait d'une hypertonie spastique, des réflexes ostéotendineux vifs réflexe cutanéoplantaire indifférent à droit et en flexion à gauche et au niveau des membres supérieurs un signe d'Hoffman bilatéral, une hypertonie spastique et des réflexes ostéotendineux vifs. Le reste de l'examen retrouvait une hypoacousie bilatérale.

Devant des cas similaires dans la famille et l'association à une hypoacousie, une dysarthrie et de trouble de la déglutition le diagnostic de paraplégie spastique familiale est évoqué, forme compliquée.

Des examens complémentaires ont été demandés TDM cérébrale, TDM médullaire, EMG, PEV, PES, PEA, un examen ophtalmologique avec un FO et un examen ORL, IRM cérébrale et médullaire mais non réalisés par manque de moyens et l'absence de plateau technique pour la réalisation de certains

examens (IRM et EMG). Un prélèvement sanguin pour l'analyse biomoléculaire a été fait mais le résultat n'est pas disponible pour l'instant.

Il a été mis sous Dantrolène 25 milligrammes : 1cp/jour un jour sur 2 ; une amélioration de la spasticité fut constatée les premiers jours. Mais le malade a signalé par la suite des malaises motivant l'arrêt de traitement.

La transmission est autosomique dominante.

L'arbre généalogique n'a pas été fait parce que le patient ainsi que l'accompagnant n'ont pas pu donner les informations adéquates pour sa réalisation.

Famille 4

Observation n°4

Agée de 23 ans, F.T est l'ainée d'une fratrie des 7enfants issue d'un mariage non consanguin. Elle a consulté dans le service le 20/12/12 pour trouble de la marche évoluant depuis l'âge de 5ans. Elle était accompagnée de son un fils qui avait la même symptomatologie.

A l'interrogatoire, on a appris que la grossesse s'est bien déroulée et que l'accouchement s'est effectué par voie basse dans un centre de santé sans notion de souffrance néonatale. Le développement psychomoteur a été normal. Ses parents, ses frères et sœurs n'ont pas de symptomatologie similaire.

A l'examen clinique, elle était apyrétique non amaigri et non anorexique.

L'examen neurologique retrouvait une station debout normale, trouble de la marche, aux membres inférieurs un syndrome pyramidal fait d'hypertonie spastique, réflexes ostéo-tendineux vifs, force musculaire cotée à 4/5. Il n'y a pas de particularité aux membres supérieurs.

Le reste de l'examen a été normal.

La TDM cérébrale, la myéloTDM, l'examen ophtalmologique avec FO, EMG, PEV et PES IRM cérébrale et médullaire ont été demandés mais non réalisés par manque de moyen et de plateau technique pour certains examens (IRM et EMG). Le prélèvement sanguin pour l'étude biomoléculaire n'a pas été par manque de ressources.

Elle a eu comme traitement baclofène 10mg 1cp 2 fois/jour, une rééducation.

La transmission est autosomique récessive.

L'arbre généalogique n'a pas été fait parce la patiente n'était pas en mesure de nous donner les informations nécessaires.

Tableau IV récapitulatif des observations

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4
Age	8 ans	30 ans	29 ans	23 ans
Sexe	masculin	féminin	Masculin	Féminin
Cas similaires familiaux	3 frères	Non	Mère un frère et sœur	Fils
consanguinité	Oui	Oui	Non	Non
Développement psychomoteur	Normal	Normal	Normal	Normal
Spasticité	Présente	Présente	Présente	Présente
Réflexes ostéotendineux	Vifs	Vifs	Vifs	Vifs
Signe de Babinski	Présent	Présent	Absent	Absent
Signes associés	Dysarthrie trouble de déglutition aux liquides	Pas	Hypoacousie Dysarthrie, trouble de déglutition	Pas
IRM cérébrale	Non faite	Non faite	Non faite	Non faite
EMG	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait
FO	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait
Traitement	Non évalué	Non	Non évalué	Non évalué
Evolution	Perdu de vue	Aggravée	Perdu de vu	Non évaluée
Prélèvement sanguine pour étude biomoléculaire	Fait	Non fait	Fait	Non fait

Nos patients ont tous un syndrome pyramidal des membres inférieurs. Les différents examens complémentaires n'ont pas pu être réalisés. On a eu 2 garçons et 2 filles. Trois d'entre eux ont des cas similaires dans la famille.

VI-Discussion et Commentaires

Il s'agit d'une étude prospective et descriptive. Elle s'est déroulée sur une période allant de Septembre 2011 à Décembre 2012. Au terme de cette étude nous avons colligé 4 patients provenant de 4 familles qui ont été vus en consultation.

Nos patients viennent respectivement de Kéniéba, Bamako, Sikasso et Ouéléssebougou.

Tous nos patients sont issus de grossesse qui s'est bien déroulée et l'accouchement a été fait par voie basse sans souffrance néonatale.

Tous nos patients ont un développement psychomoteur normal.

On a fait de prélèvement sanguin dans 2 familles (famille 1 et famille 3) pour l'analyse biomoléculaire. Les premiers résultats n'ont pas été concluants pour la famille 1 et pour la famille 3 (3^{ème} patient), le résultat n'est pas disponible.

Un seul de nos patients a eu Dantrolène ; un autre a eu baclofène. La rééducation a été proposée à tous les patients mais un seul a fait quelques séances.

Consanguinité

La notion de consanguinité a été retrouvée dans 3 familles. Cette notion de consanguinité a été trouvée par BENDAOU.D et all. en 2009 au Maroc [5] chez 3 patients et par Feki. I et all. [2] qui ont rapporté en 2007, 2 cas de PSF d'une famille Tunisienne dont les parents sont cousins germains. Bertini. E et all. [26] en 1999, ont trouvé la notion de consanguinité chez 2 patients d'une famille Libyenne.

Mode de transmission

La transmission autosomique récessive est retrouvée dans 3 familles (familles 1, 2, et 4) et une famille (famille 3) où la transmission est autosomique dominante.

Selon le sexe : nos patients sont au nombre de 4 dont 2 garçons et 2 filles. Matsuura. T et all. [27] ont eu 7 hommes et 8 femmes en 1997 au Japon.

Age de début

La PSF peut atteindre tous les âges. Dans notre étude, l'âge des patients était respectivement de 8, 30, 29 et 23 ans.

L'âge de survenue variait de 2 à 10 ans. Lesca. G et all. en 2003 [28] ont trouvé un âge de début entre 7-8 ans ; Meilleur. K.G et all. [29] en 2009 ont trouvé entre 7 -12ans, Yu. M et all. [30] en 2012 ont eu en Taïwane entre 1- 50 ans. Matsuura T. et all. [27] ont trouvé un âge de début variant de 13 à 50 ans.

L'âge moyen de nos patients était de 22,5 ans. Hedera P. et all [31] ont trouvé un âge moyen de 37,2 ans en 1999, Matsuura. T et all. [27] 30±14,2 ans.

Cette différence peut être due à la taille réduite de notre échantillon.

Antécédents

Les manifestations similaires dans la famille étaient retrouvées dans 3 familles. Ce résultat concorde avec ce de N. BENDAOU et all. en 2009 au Maroc [5] qui ont trouvé des manifestations similaires dans les familles de chez leurs 3 patients.

MAKHOUL J et all. [32] ont apporté en 2002 le cas d'une patiente qui a son père atteint de PSF.

Signes cliniques

Le trouble de la marche était le motif fréquent de consultation chez nos patients. Ils avaient tous de trouble de la marche. Deux avaient une dysarthrie et des troubles de la déglutition. Tous nos patients avaient un syndrome pyramidal des 2 membres inférieurs fait d'hypertonie spastique et des réflexes ostéotendineux vifs. La station debout et la marche étaient impossibles dans 2 cas. EUGENIA. R et all. [13] en 2009, ont apporté en Roumanie 2 patients qui ont une hypertonie spastique réflexes ostéotendineux vifs, signe de Babinski bilatéral. Lesca. G et all. [28] en 2003, ont trouvé que leurs patients ont tous un syndrome pyramidal.

Signes associés

-Surdité

Un seul de nos patients avait une hypoacousie bilatérale, mais la consultation ORL n'a pas été faite. Fitzsimmons et all. [35] ont observé, en 1988, (Angleterre) une famille présentant une paraplégie spastique, une surdité, un retard mental et une néphropathie.

-Troubles visuels

Une notion de vision floue des objets lointains a été retrouvée dans la famille 2. L'examen ophtalmologique n'a pas été réalisé chez aucun patient pour faire un FO.

MAKHOUL J et all. [32] ont rapporté l'observation d'une patiente de 36 ans, présentant une diminution de l'acuité visuelle depuis plus d'un an, accompagnée d'une mauvaise vision des couleurs (perception délavée du rouge) et le FO a montré une Pâleur papillaire bitemporale.

-Neuropathie sensitive

Bouhouche. A et all. [33] ont décrit en 2006 une famille marocaine avec une PSF associée une neuropathie ulcéro-mutilante ; Mostacciuolo. M.L et all. [34] en 2000 ont décrit un patient qui présentait une neuropathie périphérique sensitive.

Dans notre étude aucun patient n'a présenté une neuropathie sensitive sur le plan clinique.

-Amyotrophie des mains

Feki. I et all.[2] ont rapporté en 2007, 2 cas de PSF d'une famille tunisienne avec amyotrophie sévère des mains, Mostacciuolo. M.L et all. [34] ont aussi rapporté un patient avec une atrophie des muscles thénar et hypothénar.

Dans notre étude aucune amyotrophie des mains n'a été retrouvée.

Evolution

Au moment du dernier examen clinique (2012) 2 de nos patients ne pouvaient plus marcher (patients des familles 1 et 2). L'impossibilité de marcher était apparue après 1 an d'évolution pour les patients de la famille 1 et 3 ans après pour la patiente de la famille 2. Ils sont dans un fauteuil roulant.

Les patients des familles 3 et 4 peuvent se déplacer sans aide. Matsuura. T et all.ont trouvé que 15,6 de leurs patients étaient asymptomatiques, 9 avaient des signes mais étaient indépendants pour leur déplacement et aucun n'était dans un fauteuil roulant [27]. Lesca. G et all. [28] ont trouvé que leurs patients sont dans les fauteuils roulant au cours de la seconde décennie.

VII-CONCLUSION

Les paraplégies spastiques familiales sont un groupe très hétérogène d'affections génétiques. C'est une pathologie dont la prise en charge est multidisciplinaire.

Le service de neurologie du CHU du Point"G" a servi de cadre d'une étude prospective sur les aspects phénotypiques des PSF. Au terme de notre étude on a eu des patients qui avaient tous un syndrome pyramidal des membres inférieurs. La spasticité des membres inférieurs avec trouble de la marche avait constitué le motif de consultation.

VIII-RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

✓ Aux autorités sanitaires et politiques :

-Doter le service de neurologie d'un laboratoire de biologie moléculaire et d'appareil d'EMG.

-Doter les hôpitaux d'une IRM

-Assurer la formation de personnel dans le domaine de la neuro-génétique.

-Rendre les examens complémentaires accessibles aux malades.

✓ Aux personnels de santé:

-Référer tous les cas de trouble progressif de la marche avec une histoire familiale ou pas pour une prise en charge spécialisée ;

-Sensibiliser la population sur les risques des mariages consanguins.

-Renforcer la collaboration entre neurologues, kinésithérapeutes, orthopédistes et psychologues pour une prise en charge efficace des patients.

✓ Aux populations :

-Consulter pour tous les cas de trouble progressif de la marche afin d'en déterminer la nature.

IX-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) **Charles P, Dupienne C, Stevanin G, Brice A, Durr A.**
Les paraparésies spastiques héréditaires Hereditary spastic paraplegia. *Pratique Neurologique* 1, 181-190. 2010. Ref Type: Journal (Full)
- (2) **Feki I, Miladi MI, Elleuch I, Boukhris A, Stevanin G, Brice A, et al.**
Paraplégie spastique familiale avec amyotrophie sévère des mains (syndrome de Silver ?). *Revue Neurologique* 163[4], 476-479. 2007. Ref Type: Journal (Full)
- (3) **Funalot B, Lamy C.**
Ataxies et paraplégies spastiques héréditaires Hereditary ataxias and spastic paraplegias. EMC. 2004. p. 193-208.
- (4) **Mhiri C.**
Les paraplégies spastiques héréditaires complexes : polymorphisme clinique sous-tendu par une grande hétérogénéité génétique. *Revue Neurologique* 2012;168:A1-A3.
- (5) **Bendaoud N, Bouskraoui M.**
Les paraplégies spastiques familiales A propos de cinq cas au Maroc Thèse de Médecine n°30 2009 Université CADI AYYAD Marrakech.
- (6) **El-Shanti H.**
Clinical Neurophysiology of Motor Neuron Diseases. *Handbook of Clinical Neurophysiology*. 2004. p. 633-53.
- (7) **Deschamps R, Fontaine B, Gout O.**
Paraplégies spastiques. Elsevier 2007;17-071-C-10:1-14.
- (8) **Finsterer J, Loscher W, Quasthoff S, Wanschitz J, Auer-grumbach M, Stevanin G.**
Hereditary spastic paraplegias with autosomal dominant, recessive, X-linked, or maternal trait of inheritance. *J neurol Sci* 2012;318(1):18.
- (9) **Salinas S, Proukakis C, Crosby A, T Warner T.**
Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *Lancet Neurol* 2008;7:1127-38.

- (10) **Coutinho P, Barros J, Zemmouri R, Guimaraes J, Alves C, Chorao R, et al.**
 Analysis of 106 patients in 46 families Clinical Heterogeneity of Autosomal Recessive Spastic paraplegias. Arch Neurol 1999;56:943-9.
- (11) **Chrestian N, Dupré N.**
 Paraparésies spastiques héréditaires : approche clinique et génétique Hereditary spastic paraplegia: clinical and genetic approach. Neurologie com 2010;2 n°8:206-10.
- (12) **Corcia P, Praline J, Vourc'h P, Andres C.**
 Génétique des maladies du motoneurone Genetics of motor neuron disorders. Revue Neurologique 2008;164:115-30.
- (13) **Rosulescu E, Stanoiu C, Buteica E, Stanoiu B, Burada F, Zavaleanu M.**
 Cases reports Hereditary spastic paraplegia. Romanian Journal of Morphology and Embryology 2009;50 (2):299-303.
- (14) **Gout O, Fontaine B.**
 Paraplégies spastiques. EMC 1998;17-071-C-10:1-11.
- (15) **Christopher JM, Pamela JS.**
 Hereditary spastic paraparesis. Blue Books of Practical Neurology. 2003. p. 435-62.
- (16) **Boukhris A, Mhiri C.**
 Paraplégie spastique avec atteinte mentale et atrophie du corps calleux Spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum. Neurologie com 2009;1(7):199-200.
- (17) **Cervantes-Ibanez S, Samaranch L, Pastor P.**
 Spastic Paraparesis. Elsevier 2010;132-9.

- (18) **Collongues N, Deprienne C, Boehm N, Echaniz-Laguna A, Brice A, Labauge P, et al.**
 Nouvelle mutation SPG10 associée à une atrophie médullaire, une dysautonomie et des anomalies à la biopsie cutanée. *Revue Neurologique* 2012;168:A1-A13.
- (19) **Hanein S, Martin E, Boukhris A, Byrne P, Goizet C, Hamri A, et al.**
 Identification of the SPG15 Gene, Encoding Spastizin, as a Frequent Cause of Complicated Autosomal-Recessive Spastic Paraplegia, Including Kjellin Syndrome. *The American Journal of Human Genetics* 2008;82:992-1002.
- (20) **Joanna CB, Russel J, Pendleton J, Blackstone C.**
 The Troyer syndrome (SPG20) protein Spartin interacts with Eps15. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005;334:1042-8.
- (21) **Simpson MA, Cross H, Proukakis C, Pryde A, Hershberger R, Chatonnet A, et al.**
 Maspardin Is Mutated in Mast Syndrome, a Complicated Form of Hereditary Spastic Paraplegia Associated with Dementia. *Am J Hum Genet* 2003;73:1147-56.
- (22) **McDermott CJ, Shaw PJ.**
 Hereditary spastic paraparesis. *Handbook of Clinical Neurology*. 2007. p. 327-52.
- (23) **Fink JK.**
 Hereditary spastic paraplegias. *Arch Neurol* 2011;51 (11):1125-8.
- (24) **Fondation ps.**
 Paraplégie spastique héréditaire. www.sp-foundation.org. 10-11-2012. 10-11-2012. Ref Type: Internet Communication

- (25) **Gay S, Egon G.**
Spasticité. Physiothérapie, mesures préventives et traitements
Prophylactic management and treatment. Annales Françaises
d'Anesthésie et de Réanimation 2005;24:663-6.
- (26) **Bertini E, Sabatelli M, Di Capua M, Cilio Mr, Mignogna T,
Federico A, et al.**
Familial spastic paraplegia, axonal sensory-motor polyneuropathy and
bulbar amyotrophy with facial dysmorphia: New cases of Troyer-like
syndrome. European journal of Pediatric Neurology 1998;2:245-54.
- (27) **Matsuura T, Sasaki I, Wakisaka A, Hamada T, Moriwaka F,
Tashiro K.**
Autosomal dominant spastic paraplegia linked to chromosome 2p:
clinical and genetic studies of a large Japanese pedigree. Journal of
Neurological Sciences 1997;151:65-70.
- (28) **Lesca G, Eymard EP, Santorelli FM, Cusmai R, Capua Di, Valente
EM, et al.**
Infantile ascending hereditary spastic paralysis (IAHSP) Clinical features
in 11 families. February (2 of 2) NEUROLOGY 2003;60:674-82.
- (29) **Meilleur KG, Traoré M, Sangaré M, Britton A, Landouré G,
Coulialy S, et al.**
Hereditary spastic paraplegia and amyotrophy associated with a novel
locus on chromosome 19. Neurogenetics 2009;DOI 10.1007/s10048-
009-0230-0.
- (30) **Lan M-Y, Fu S-C, Chang Y-Y, Wu-Chou Y-H, Lai S-C, Chen R-S,
et al.**
Clinical and genetic analysis of four Taiwanese families with autosomal
dominant hereditary spastic paraplegia. Journal of the Formosan
Medical Association 2012;111:380-5.

- (31) **Hedara P, Di Mauro S, Bonilla E, Wald J, Eldevik Op, Fink Jk.**
Phenotypic analysis of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia linked to chromosome 8q. Department of Neurology, University of Michigan 53 (1), 44-50. 1999. Ref Type: Magazine Article
- (32) **Makhoul J, Cordonnier M, Van Nechel C.**
Neuropathie optique et maladie de strumpell-lorrain: presentation d'un cas clinique et revue de la litterature. Bul soc belge ophtalmol 2002;286:9-14.
- (33) **Bouhouche A, Benomar A, Bouslam N, Ouazzani R, Chkilil T, Yahyaoui M.**
Autosomal recessive mutilating sensory neuropathy with spastic paraplegia maps to chromosome 5p15.31–14.1. European Journal of Human Genetics 2006;14:249-52.
- (34) **Mostacciolo ML, Rampoldi L, Righetti E, Vazza G, Schiavon F, Angelini C.**
Hereditary spastic paraplegia associated with peripheral neuropathy: a distinct clinical and genetic entity. Neuromuscular disorders 2000;10:497-502.
- (35) **FITZSIMMONS J S, WATSON A R, MELLOR D, GUILBERT P R**
Familial spastic paraplegia, bilateral sensorineural deafness, and intellectual retardation associated with a progressive nephropathy. Journal of medical Genetics 1988; 25:168-172.
- (36) **Bertrand Fontaine**
Neurogénétique: Généralités EMC 17-001-X-10 (1996)

FICHE SIGNALETIQUE

Nom : DEMBELE

Prénom : Kékouta

Email : kekoutdembele@yahoo.fr

Titre de la thèse : Paraplégie spastique familiale : Etude de 4 familles maliennes et revue de la littérature.

Année universitaire : 2013-2014.

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMOS.

Secteur d'intérêt: Neurologie

Résumé: Les paraplégies spastiques héréditaires constituent un groupe hétérogène d'affections neurodégénératives rares, génétiquement déterminées, caractérisées par l'existence d'un syndrome pyramidal des membres inférieurs chez plusieurs membres d'une même famille, liées à une dégénérescence bilatérale des faisceaux cortico-spinaux. Elles sont très peu décrites en Afrique subsaharienne. Les objectifs de notre étude sont : décrire les aspects phénotypiques des paraplégies spastiques familiales, caractériser les différentes formes cliniques de paraplégie spastique familiale rencontrées, déterminer leur mode de transmission et de mettre en place un protocole de recherche en vue de diagnostiquer les cas de paraplégies spastiques familiales. Il s'agit d'une étude prospective et descriptive allant de Septembre 2011 à Décembre 2012 incluant 4 familles vues en consultation dans le service de Neurologie. Les critères d'inclusion sont la présence d'un syndrome pyramidal et l'existence des cas similaires dans la famille. Le prélèvement sanguin pour la réalisation biologie moléculaire est réalisé dans 2 familles dont le résultat n'est pas concluant pour la famille 1 et le résultat pour la famille est en cours.

Les résultats obtenus sont les suivants : le syndrome pyramidal avec une évolution progressive est présent dans toutes les familles, la notion de consanguinité est retrouvée dans 2 familles (n°1,2). La transmission est autosomique dominante dans une famille (n°3) et autosomique récessive dans 3 familles (n°1,2 et 4). Des cas similaires dans la famille sont présents dans les familles 1, 3 et 4. L'association du syndrome pyramidal à d'autres signes est retrouvée dans les familles 1, 2 et 3.

Mots clés : Paraplégie spastique familiale, Autosomique dominante, Autosomique récessive.

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.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce que s'y passe ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à compromettre 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 leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !