

**Université Constantine 3 Salah Boubnider**

**Faculté de Médecine Constantine**

**ATAXIES CEREBELLEUSES HEREDITAIRES**

**PARAPLEGIES SPASTIQUES FAMILIALES**

**Conférence pour les étudiants graduation 4<sup>ème</sup> année**

**Service de Neurologie CHU Constantine**

**Pr A.Mzahem**

# Les paraplégies spastiques familiales

## Introduction

Les paraplégies spastiques familiales (PSF, SPG) également appelées paraplégies spastiques familiales ou "maladies de Strumpell- Lorrain« sont des affections neurodégénérative génétiquement déterminées

- Dégénérescence rétrograde et bilatérale prédominant sur les faisceaux corticospinaux croisés et directs,
- Elles se caractérisent par un syndrome pyramidal progressif des membres inférieurs dont l'âge de début est extrêmement variable.
- une spasticité et une faiblesse des membres inférieurs d'installation progressive. On distingue deux formes:

-**Les formes pures** se limitent à un syndrome pyramidal spastique et/ou déficitaire des membres inférieurs.

- **Les formes compliquées** associent d'autres signes neurologiques et/ ou extra neurologiques.

- Sur le plan génétique, tous les modes de transmissions sont décrits (autosomique récessif ou dominant et liés à l'X). 46 loci et 20 gènes ont été identifiés,
- **Etude neuropathologique**
- axonopathie centrale touchant le faisceau cortico spinal et souvent les cordons postérieurs
- mécanisme dégénératif avec un phénomène de « dying back »,
- dégénérescence rétrograde qui explique l'atteinte des fibres les plus longues et donc la prédominance des symptômes aux membres inférieurs.

## ASPECTS CLINIQUES

### Spectre phénotypique :

- une spasticité au premier plan qui touche les membres inférieurs et qui résulte d'une atteinte de la voie pyramidale.
- L'atteinte est généralement symétrique d'aggravation lentement progressive; avec apparition secondaire d'un déficit moteur.
- Sont associés de façon fréquente des troubles sphinctériens et une atteinte cordonale postérieure avec diminution de la sensibilité vibratoire distale.
- Même si les réflexes peuvent être vifs aux membres supérieurs, la force musculaire et le tonus restent normaux dans les formes pures.

### FORMES CLINIQUES

#### Les formes pures se limitent généralement :

- **à un syndrome pyramidal spastique et/ou déficitaire des membres inférieurs**
- avec parfois un léger trouble de la sensibilité profonde, essentiellement vibratoire,
- des troubles vésico sphinctériens,
- une scoliose et des pieds creux.
- Une atrophie médullaire cervicale et thoracique peut être observée sur l'IRM cérébrale et médullaire.

#### Les formes compliquées : se présentent avec des signes supplémentaires, neurologiques ou extra neurologiques, incluant :

- une neuropathie périphérique, des signes extrapyramidaux, une ataxie cérébelleuse, une épilepsie, un retard mental ou une dégradation cognitive, une rétinite pigmentaire, une atrophie optique, une surdité, une ichtyose, des troubles endocriniens, une cataracte,...

- De plus, certaines anomalies sur l'IRM cérébrale, comme une atrophie du corps calleux, des hyper signaux de la substance blanche (SB), ou une atrophie cérébelleuse.
- L'existence de tels signes associés chez un seul apparenté malade suffit à faire classer la famille en PSH compliquée.

**Diagnostic positif** le diagnostic positif d'une PSH est fondé sur la présence d'une faiblesse spastique des MI d'évolution lentement progressive, parfois associée à des troubles sphinctériens (mictions impérieuses, fuites urinaires) et à des paresthésies des MI ;

- la présence de signes neurologiques témoignant d'une atteinte du faisceau corticospinal, limités aux MI (spasticité, déficit moteur, hyperréflexie ostéotendineuse et un signe de Babinski),
- la présence d'une histoire familiale et/ou l'exclusion des diagnostics différentiels.
- En plus de ces critères, les formes compliquées sont reconnues par la présence d'autres symptômes neurologiques ou extraneurologiques.

- **DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS**

- **Avant de retenir le diagnostic d'une PSH, il faut parfois éliminer les diagnostics différentiels**

- Anomalies structurales de la moelle ou du rachis
- Canal cervical ou lombaire étroit
- Tumeur médullaire primitive ou secondaire...
- Maladies inflammatoires : SEP progressive
- Maladie du motoneurone (Sclérose latérale primitive)
- Ataxie spinocérébelleuse
- **Maladies métaboliques**
  - Leucodystrophies

- **Syndrome neuro-anémique**
- Encéphalopathie mitochondriale...
- Maladies infectieuses
  - Syphilis tertiaire, Myélite du Sida...

## PRINCIPALES FORMES

- **PSF avec détérioration mentale et atrophie du corps calleux**
- une entité clinique caractérisée par des troubles cognitifs (retard mental ou déclin cognitif progressif)
- sur l'IRM cérébrale, une atrophie du corps calleux (ACC) avec des hypersignaux de la substance blanche
- Deux gènes ont déjà été identifiés dans ces PSH-ACC : SPG11 et SPG15.
- -SPG11 est la forme majeure, 60 % des PSH-ACC.
- - SPG15, 10 % des PSH-ACC.
- Les tableaux cliniques et para cliniques des patients SPG11 et SPG15 sont similaires
- **le phénotype clinique** associe un âge de début précoce en moyenne à 11,8 ans (1–27 ans), une spasticité des membres inférieurs d'aggravation progressive, un retard mental et une neuropathie périphérique axonale. Parfois : atteinte cérébelleuse, rétinite pigmentaire, trouble auditifs
- 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 périventriculaires 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.

## **AR Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay**

Est une affection héréditaire autosomique récessive neurodégénérative caractérisée par la combinaison d'un syndrome cérébelleux avec ataxie à la marche à début précoce le plus souvent à l'âge de 12 à 18 mois et d'une paraparésie spastique

On y trouve des anomalies ophtalmologiques caractéristiques (fibres myélinisées rétiniennes proéminentes enchâssant les vaisseaux rétiniens au fond d'œil) et une polyneuropathie sensitivomotrice à prédominance axonale, parfois un retard mental.

Perte de la marche vers l'âge de 40 ans.

L'IRM cérébrale montre une atrophie cérébelleuse à prédominance vermiennne ; plus récemment ont été décrits des hypo signaux linéaires de la protubérance sur les séquences pondérées en T2 et FLAIR.

## **ATAXIES CEREBELLEUSES AUTOSOMIQUES RECESSIVES**

Les ARCA regroupent des maladies neuro-dégénératives héréditaires à la fois rares, hétérogène et complexe, débutant insidieusement, le plus souvent avant l'âge de 30 ans, s'aggravant progressivement, à l'origine d'un handicap majeur après 10 ans d'évolution.

Elles affectent:

- Le cervelet et/ou le tractus spino-cérébelleux,
- Le cordon postérieur de la moelle épinière
- Et les nerfs périphériques.

Le tableau clinique dominé par une ataxie cérébelleuse éventuellement associée à d'autres signes neurologiques ou extra-neurologiques

## **L'ATAXIE DE FREIDREICH:**

La maladie de Friedreich reste l'ARCA la plus fréquente (prévalence estimée à 1/50 000) et doit être cherchée de principe, par l'étude génétique (gène de la frataxine).

Elle est due dans plus de 96% des cas à une expansion de la répétition de triplets GAA dans l'intron 1 du gène FXN, à l'origine de la perte de fonction d'une protéine appelée Frataxine, qui joue un rôle majeur dans la synthèse des protéines à noyau Fer-Soufre.

Elle débute en moyenne aux alentours de 16 ans (habituellement entre 7 et 25 ans), mais des âges de début allant de 2 ans à plus de 60 ans ont été observés.

Le tableau clinique combine :

- Une ataxie mixte, cérébelleuse et proprioceptive (par atteinte cordonale postérieure),
- Et d'une neuropathie sensitive mise en évidence à l'EMG et à l'origine d'une aréflexie ostéotendineuse.

### **Autres signes:**

- Dysarthrie cérébelleuse,
- Troubles de la déglutition,
- Un signe de Babinski bilatérale associée à un déficit moteur des membres inférieurs,
- Une scoliose,
- Une cardiomyopathie hypertrophique (dans environ 60% des cas), révélée par l'échographie cardiaque,
- Un diabète (dans près de 30% des cas),
- Et d'une façon moins fréquente une atrophie optique ou des pieds creux.

Les patients perdent progressivement la marche en 8 ans environ.

L'IRM cérébro-médullaire met en évidence une atrophie du cordon médullaire cervical;

Il n'existe pas d'atrophie durant les premières années d'évolution de la maladie.

### **ATAXIE AVEC DEFICIT EN VITAMINE E (AVED):**

L'ataxie par déficit en vitamine E (AVED) doit être systématiquement exclue par le dosage de la vitamine E.

L'AVED est la seconde ARCA la plus fréquente après la FRDA en Afrique du Nord. Elle débute avant l'âge de 20 ans.

Son aspect clinique est superposable à celui de la maladie de Friedreich, mais la présence d'une cardiomyopathie ou d'un diabète sont plus rares.

Un tremblement du chef serait présent chez 28 % des patients, une dystonie chez 18 % ; la présence d'une rétinite pigmentaire n'est pas exceptionnelle.

L'effondrement du taux de vitamine E oriente fortement le diagnostic, confirmé par l'identification de mutations dans le gène TTPA, qui code pour la protéine de transport de l'alpha-tocophérol.

Le traitement repose sur l'administration à vie de fortes doses de vitamine E (1 000 à 2 000 mg/j) de façon quotidienne et chronique permettrait de ralentir l'évolution de la maladie voire faire régresser certains symptômes neurologiques.

### **L'ATAXIE TELANGIECTASIE (AT) :**

L'ataxie télangiectasie débute le plus souvent avant l'âge de 5 ans (mais des formes plus tardives sont possibles).

L'aspect clinique complet associe l'ataxie, l'apraxie oculomotrice, la présence de télangiectasies oculaires ou cutanées, une sensibilité aux radiations ionisantes, un risque néoplasique augmenté (hémopathies en particulier), un déficit immunitaire variable favorisant des infections sino-pulmonaires itératives.

Une polyneuropathie sensitivomotrice est mise en évidence à l'électromyogramme.

L'AT est à l'origine d'une perte de la marche vers l'âge de 12 ans et du décès vers l'âge de 20 ans.

Les éléments biologiques qui orientent vers le diagnostic sont une élévation de la concentration de l'alpha-foeto-protéine, présente chez 90 % des patients, un déficit immunitaire mixte (déficit en lymphocytes CD4 et CD8, déficit en IgA ou G) et la présence de remaniements chromosomiques (translocations le plus souvent) sur le caryotype.

L'IRM cérébrale montre une atrophie cérébelleuse à prédominance vermiennne.

## **ATROPHIE CEREBELLEUSES AUTOSOMIQUES DOMINANTES**

### **SCA( spino cerebeller ataxia)**

#### **INTRODUCTION**

- ✓ c'est un groupe très hétérogène de pathologie affectant le cervelet et ses voies afférentes et efférentes.
- ✓ Prévalence:5-10/100000
- ✓ Les premiers signes débutent vers la 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> décennie (avec des formes juvénile ou plus tardive)
- ✓ Au cours de l'évolution : aggravation lente du SD cérébelleux (touchant la marche, la parole, puis les membres supérieurs) et apparition d'autres signes neurologiques, se fait vers le décès sur 15-20 ans.

Ce groupe d'affections est classé en 3 grands groupes (selon Harding), même si les connaissances génétiques permettent de plus en plus d'affiner les limites entre formes proches :

- 1. Type I (le plus fréquent) : atteinte motrice (pyramidale), atrophie optique, paralysie oculomotrice, troubles intellectuels.
- 2. Type II : dégénérescence de la rétine et autres signes neurologiques ;
- 3. Type III : ataxie cérébelleuse pure.

Les SCA1,2,3,6 et7 sont les formes les plus fréquentes.

- ✓ L'anomalie génétique : amplification de triplets CAG dans la région codante des gènes concernés aboutissant à une expansion de polyglutamine sur la protéine. La maladie apparaît lorsque le nombre de triplets dépasse un seuil variable selon les SCA.
- ✓ Ce mécanisme génétique explique le phénomène d'anticipation: aggravation de la sévérité de la maladie au fil des générations constatée dans les familles.
- ✓ La protéine mutée s'accumule sous forme d'inclusions riches en ubiquitine dans les noyaux neuronaux.

### **EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

- ✓ Biologie moléculaire.
- ✓ Fond d'œil, acuité visuelle, électrorétinogramme.
- ✓ IRM cérébrale.
- ✓ EMG: à la recherche d'une neuropathie.

**Traitement est purement symptomatique** des mouvements anormaux et du syndrome parkinsonien et du tremblement cérébelleux